

Guía de Práctica Clínica

Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS)

Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y el tratamiento de la fibrilación auricular

Desarrollada con la colaboración especial de la *European Heart Rhythm Association* (EHRA) de la ESC

Autores miembros del Grupo de Trabajo: Gerhard Hindricks* (coordinador) (Alemania), Tatjana Potpara* (coordinadora) (Serbia), Nikolaos Dagres (Alemania), Elena Arbelo (España), Jeroen J. Bax (Países Bajos), Carina Blomström-Lundqvist (Suecia), Giuseppe Boriani (Italia), Manuel Castilla[◇] (España), Gheorghe-Andrei Dan (Rumanía), Polychronis E. Dilaveris (Grecia), Laurent Fauchier (Francia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Jonathan M. Kalman (Australia), Mark La Meir[◇] (Bélgica), Deirdre A. Lane (Reino Unido), Jean-Pierre Lebeau (Francia), Maddalena Lettino (Italia), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Fausto J. Pinto (Portugal), G. Neil Thomas (Reino Unido), Marco Valgimigli (Suiza), Isabelle C. Van Gelder (Países Bajos), Bart P. Van Putte (Países Bajos)¹ y Caroline L. Watkins (Reino Unido)

Revisores del documento: Paulus Kirchhof (coordinador de revisión) (Reino Unido/Alemania), Michael Kühne (coordinador de revisión) (Suiza), Victor Aboyans (Francia), Anders Ahlsson[◇] (Suecia), Pawel Balsam (Polonia), Johann Bauersachs (Alemania), Stefano Benussi[◇] (Italia), Axel Brandes (Dinamarca), Frieder Braunschweig (Suecia), A. John Camm (Reino Unido), Davide Capodanno (Italia), Barbara Casadei (Reino Unido), David Conen (Canadá), Harry J.G.M. Crijns (Países Bajos), Victoria Delgado (Países Bajos), Dobromir Dobrev (Alemania), Heinz Drexel (Austria), Lars Eckardt (Alemania), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Thierry Folliguet (Francia), Chris P. Gale (Reino Unido), Bulent Gorenek (Turquía), Karl Georg Haessler (Alemania), Hein Heidbuchel (Bélgica), Bernard Jung (Francia), Hugo A. Katus (Alemania), Dipak Kotecha (Reino Unido), Ulf Landmesser (Alemania), Christophe Leclercq (Francia), Basil S. Lewis (Israel), Julia Mascherbauer (Austria), Jose Luis Merino (España), Béla Merkely (Hungría), Lluís Mont (España), Christian Mueller (Suiza), Klaudia V. Nagy (Hungría), Jonas Oldgren (Suecia), Nikola Pavlović (Croacia), Roberto F.E. Pedretti (Italia), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Jonathan P. Piccini (Estados Unidos), Bogdan A. Popescu (Rumanía), Helmut Pürerfellner (Austria), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Suiza), Andrea Rubboli (Italia), Daniel Scherr (Austria), Renate B. Schnabel (Alemania), Iain A. Simpson (Reino Unido), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Moritz F. Sinner (Alemania), Jan Steffel (Suiza), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Piotr Suwalski[◇] (Polonia), Martin Svetlosak (Eslovaquia) y Rhian M. Touyz (Reino Unido).

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.11.017>

* Autores para correspondencia: Ambos coordinadores contribuyeron por igual en el documento.

University Clinic of Cardiology, Heart Center Leipzig, Department of Cardiology and Electrophysiology, Leipzig Heart Institute, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig, Alemania. Correo electrónico: gerhard.hindricks@helios-gesundheit.de (G. Hindricks).

School of Medicine, Belgrade University, Dr Subotica 8, 11000 Belgrado, Serbia; Cardiology Clinic, Clinical Centre of Serbia, Visegradska 26, 11000 Belgrado, Serbia. Correo electrónico: tatjana.potpara@med.bg.ac.rs (T. Potpara).

[◇] Representante de la *European Association of Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS).

La lista de miembros del Comité de la ESC para la elaboración de Guías de Práctica Clínica y los revisores de las sociedades nacionales se recogen en [el anexo](#).

Entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:

Asociaciones: *Association for Acute CardioVascular Care* (ACVC), *Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions* (ACNAP), *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI), *European Association of Preventive Cardiology* (EAPC), *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI), *European Heart Rhythm Association* (EHRA) y *Heart Failure Association* (HFA).

Consejos: *Council on Stroke* y *Council on Valvular Heart Disease*.

Grupos de Trabajo: *Cardiac Cellular Electrophysiology*, *Cardiovascular Pharmacotherapy*, *Cardiovascular Surgery*, *e-Cardiology* y *Thrombosis*.

El contenido de esta GPC de la ESC se publica exclusivamente para uso personal y educativo. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a Oxford University Press, editorial de *European Heart Journal* y representante autorizado de la ESC para estas cuestiones (journals.permissions@oup.com).

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que haya alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

© The European Society of Cardiology 2020. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com.

Las declaraciones de conflicto de intereses de los expertos participantes en el desarrollo de esta guía están disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines.

El material adicional, que incluye información básica y trata en detalle los datos que sirven de base a esta guía, se encuentra disponible en la página web de *European Heart Journal* y en la página web de la ESC www.escardio.org/guidelines.

Palabras clave:

Guías de práctica clínica • Fibrilación auricular • Anticoagulación • Antagonistas de la vitamina K • Anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K • Oclusión de la orejuela izquierda • Control de la frecuencia cardíaca • Control del ritmo cardíaco • Cardioversión • Fármacos antiarrítmicos • Ablación con catéter • Aislamiento de venas pulmonares • Ablación auricular izquierda • Cirugía de la FA • Tratamiento previo • Estrategia ABC • Cribado • Ictus • Recomendaciones

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.10.022>

0300-8932/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de la Sociedad Española de Cardiología.

TABLA DE CONTENIDOS

1.	PREÁMBULO	e6
2.	INTRODUCCIÓN	e7
	2.1. ¿Qué novedad hay en la edición de 2020?	e8
3.	DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR	e12
	3.1. Definición	e12
	3.2. Criterios diagnósticos de fibrilación auricular	e12
	3.3. Diagnóstico de episodios de frecuencia auricular rápida/fibrilación auricular subclínica	e13
4.	EPIDEMIOLOGÍA	e13
	4.1. Predicción de la incidencia de la fibrilación auricular	e13
	4.2. Fisiopatología de la fibrilación auricular	e15
5.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR	e15
6.	SUBTIPOS, CARGA Y PROGRESIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR	e15
	6.1. Clasificación de la fibrilación auricular	e15
	6.2. Definición y evaluación de la carga de la fibrilación auricular	e17
	6.3. Progresión de la fibrilación auricular	e18
	6.4. Miocardiopatía auricular: definición, clasificación, implicaciones clínicas y evaluación diagnóstica	e18
7.	CRIBADO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR	e18
	7.1. Instrumentos de cribado	e20
	7.2. Tipos y estrategias de cribado	e20
	7.3. Beneficios y riesgos del cribado de la fibrilación auricular	e20
	7.4. Relación coste-eficacia del cribado de la fibrilación auricular	e21
	7.5. Cribado de poblaciones con alto riesgo	e21
	7.5.1. El paciente anciano	e21
8.	EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR	e21
	8.1. Síntomas y calidad de vida	e22
	8.2. Sustrato	e23
9.	ATENCIÓN INTEGRADA DE LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR	e24
	9.1. Definición y componentes de la atención integrada de los pacientes con fibrilación auricular	e24
	9.2. Equipo multidisciplinario de fibrilación auricular	e24
	9.2.1. El papel de los sistemas de salud y restricciones presupuestarias	e24
	9.3. Participación de los pacientes y la toma de decisiones compartida	e24
	9.3.1. Valores y preferencias de los pacientes	e24
	9.3.2. Formación de los pacientes	e25
	9.4. Formación de los profesionales de la salud	e25
	9.5. Adherencia al tratamiento	e25
	9.6. Herramientas tecnológicas para el tratamiento de la fibrilación auricular	e26
	9.7. Ventajas de la atención integrada de los pacientes con fibrilación auricular	e26
	9.8. Medidas o estrategias para implementar la atención integrada	e26
	9.9. Carga del tratamiento	e26
	9.10. Resultados referidos por los pacientes	e27
10.	ATENCIÓN AL PACIENTE: LA VÍA ABC DE ATENCIÓN INTEGRADA	e27
	10.1. «A»: anticoagulación/prevencción del ictus	e27
	10.1.1. Evaluación del riesgo de ictus	e27
	10.1.2. Evaluación del riesgo hemorrágico	e29
	10.1.3. Contraindicaciones absolutas para la anticoagulación oral	e30
	10.1.4. Tratamientos para la prevención del ictus	e30
	10.1.4.1. Antagonistas de la vitamina K	e30
	10.1.4.2. Anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K	e30
	10.1.4.3. Otros fármacos antitrombóticos	e31
	10.1.4.4. Tratamiento combinado con anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios	e32
	10.1.4.5. Oclusión y exclusión de la orejuela izquierda	e32
	10.1.4.5.1. dispositivos de oclusión de la orejuela izquierda	e32
	10.1.4.5.2. oclusión o exclusión quirúrgica de la orejuela izquierda	e32
	10.1.4.6. Anticoagulación oral a largo plazo para la fibrilación auricular	e33
	10.1.4.7. Anticoagulación oral a largo plazo para el control de los síntomas	e33
	10.1.5. Control del riesgo hemorrágico relacionado con la anticoagulación	e33
	10.1.5.1. Estrategias para minimizar el riesgo hemorrágico	e33
	10.1.5.2. Grupos con riesgo alto	e33
	10.1.6. Toma de decisiones para la prevención del ictus	e33
	10.2. «B»: buen control de los síntomas	e35
	10.2.1. Control de la frecuencia cardiaca	e35
	10.2.1.1. Intervalo óptimo (o deseable) de la frecuencia ventricular	e35
	10.2.1.2. Fármacos	e35
	10.2.1.3. Control agudo de la frecuencia cardiaca	e36
	10.2.1.4. Ablación del nódulo auriculoventricular y marcapasos	e37
	10.2.2. Control del ritmo cardiaco	e39
	10.2.2.1. Indicaciones para el control del ritmo cardiaco	e39
	10.2.2.2. Cardioversión	e40
	10.2.2.2.1. cardioversión inmediata o electiva	e40
	10.2.2.2.2. cardioversión eléctrica	e41

20.2.2.2.3.	cardioversión farmacológica (incluida la estrategia de «pastilla en el bolsillo»)	e41
20.2.2.2.4.	seguimiento después de la cardioversión	e41
10.2.2.3.	Ablación con catéter de la fibrilación auricular.	e43
20.2.2.3.1.	indicaciones	e43
20.2.2.3.2.	técnicas y tecnología	e44
20.2.2.3.3.	complicaciones	e44
20.2.2.3.4.	resultado de la ablación con catéter e impacto de los factores de riesgo modificables.	e45
20.2.2.3.5.	seguimiento tras la ablación de la fibrilación auricular	e45
20.2.2.3.6.	evaluación del riesgo de recurrencia de la fibrilación auricular tras la ablación con catéter	e45
10.2.2.4.	Cirugía de la fibrilación auricular	e47
20.2.2.4.1.	cirugía concomitante de la fibrilación auricular: indicaciones, resultados y complicaciones	e47
20.2.2.4.2.	cirugía aislada de la fibrilación auricular: indicaciones, resultados y complicaciones.	e47
10.2.2.5.	Procedimientos híbridos: cirugía y ablación con catéter	e48
10.2.2.6.	Abordaje periprocedimiento del riesgo de ictus de los pacientes sometidos a intervenciones para el control del ritmo cardiaco	e48
20.2.2.6.1.	abordaje del riesgo de ictus y tratamiento anticoagulante oral de los pacientes con fibrilación auricular sometidos a cardioversión	e48
20.2.2.6.2.	abordaje del riesgo de ictus y tratamiento anticoagulante oral de los pacientes con fibrilación auricular sometidos a ablación con catéter	e49
20.2.2.6.3.	anticoagulación posoperatoria tras la cirugía de la fibrilación auricular	e49
10.2.2.7.	Tratamiento antiarrítmico a largo plazo para el control del ritmo cardiaco	e50
20.2.2.7.1.	fármacos antiarrítmicos	e50
20.2.2.7.2.	fármacos antiarrítmicos disponibles	e53
20.2.2.7.3.	fármacos no antiarrítmicos con propiedades antiarrítmicas (tratamiento previo)	e54
20.2.2.7.4.	evaluación y monitorización a largo plazo del riesgo de proarritmia asociado con el tratamiento con fármacos antiarrítmicos.	e54
10.3.	«C»: control de factores de riesgo cardiovascular y enfermedades concomitantes: detección y tratamiento.	e54
10.3.1.	Intervenciones en el estilo de vida	e54
10.3.1.1.	Obesidad y pérdida de peso	e54
10.3.1.2.	Consumo de alcohol y cafeína	e55
10.3.1.3.	Actividad física	e55
10.3.2.	Factores de riesgo cardiovascular específicos y comorbilidades	e55
10.3.2.1.	Hipertensión	e55
10.3.2.2.	Insuficiencia cardiaca	e55
10.3.2.3.	Enfermedad coronaria	e55
10.3.2.4.	Diabetes mellitus	e55
10.3.2.5.	Apnea del sueño	e55
11.	LA ESTRATEGIA «ABC» PARA SITUACIONES CLÍNICAS, ENFERMEDADES Y POBLACIONES ESPECÍFICAS	e56
11.1.	Fibrilación auricular e inestabilidad hemodinámica	e56
11.2.	Primer diagnóstico de fibrilación auricular (FA de nueva aparición)	e56
11.3.	Síndrome coronario agudo, intervención coronaria percutánea y síndrome coronario crónico en pacientes con fibrilación auricular	e57
11.4.	Ictus o hemorragia intracraneal agudos en pacientes con fibrilación auricular.	e59
11.4.1.	Pacientes con fibrilación auricular e ictus isquémico agudo o accidente isquémico transitorio	e59
11.4.2.	Ictus criptogénico/ictus embólico por causas indeterminadas.	e60
11.4.3.	Pacientes sin fibrilación auricular conocida tras un ictus	e61
11.4.4.	Tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular tras una hemorragia intracraneal	e61
11.5.	Hemorragia activa en pacientes que reciben anticoagulación: tratamiento y agentes de reversión.	e62
11.6.	Fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca.	e63
11.7.	Fibrilación auricular y valvulopatía cardiaca	e64
11.8.	Fibrilación auricular y enfermedad renal crónica	e64
11.9.	Fibrilación auricular y enfermedad arterial periférica.	e64
11.10.	Fibrilación auricular y trastornos endocrinos	e65
11.11.	Fibrilación auricular y trastornos gastrointestinales.	e65
11.12.	Fibrilación auricular y trastornos hematológicos	e65
11.13.	Pacientes ancianos y frágiles con fibrilación auricular	e65
11.14.	Pacientes con trastornos cognitivos o demencia	e66
11.15.	Fibrilación auricular y cardiopatía congénita.	e66
11.16.	Fibrilación auricular en las miocardiopatías heredadas y los síndromes de arritmia primaria	e66
11.17.	Fibrilación auricular durante el embarazo.	e67
11.18.	Fibrilación auricular en atletas profesionales	e67
11.19.	Fibrilación auricular posoperatoria	e68
11.19.1.	Prevención de la fibrilación auricular posoperatoria	e68
11.19.2.	Prevención de eventos tromboembólicos	e68
12.	PREVENCIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR	e69
12.1.	Prevención primaria de la fibrilación auricular	e69
12.2.	Prevención secundaria de la fibrilación auricular	e69
13.	DIFERENCIAS RELACIONADAS CON EL SEXO EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR	e70
14.	IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA SOBRE FIBRILACIÓN AURICULAR.	e70
15.	MEDICIÓN DE CALIDAD E INDICADORES DE RENDIMIENTO CLÍNICO EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.	e70
16.	EPIDEMIOLOGÍA, IMPLICACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS DE FRECUENCIA AURICULAR ALTA/FIBRILACIÓN AURICULAR SUBCLÍNICA	e71

17. FIBRILACIÓN AURICULAR Y OTRAS TAQUIARRITMIAS AURICULARES (<i>FLUTTER</i> Y <i>TAQUICARDIAS</i> AURICULARES)	e73
18. MENSAJES CLAVE	e73
19. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA	e74
20. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO.	e77
21. MATERIAL ADICIONAL (SOLO DISPONIBLE EN LA WEB DE LA ESC/EHJ)	e80
22. ANEXO	e80
23. BIBLIOGRAFÍA.	e81

Recomendaciones

Recomendaciones nuevas	e8
Cambios en las recomendaciones.	e10
Recomendaciones para el diagnóstico de FA	e12
Recomendaciones para la caracterización estructurada de la FA	e17
Recomendaciones sobre el cribado de la FA	e21
Recomendaciones para la evaluación diagnóstica de los pacientes con FA	e24
Recomendaciones sobre una estrategia terapéutica integral para la FA.	e27
Recomendaciones para la prevención de eventos tromboembólicos en la FA	e35
Recomendaciones para el control de la frecuencia ventricular en pacientes con FA.	e38
Recomendaciones sobre el control del ritmo cardiaco	e40
Recomendaciones sobre cardioversión.	e41
Recomendaciones sobre el control del ritmo cardiaco/ablación con catéter de la FA	e46
Recomendaciones sobre la ablación quirúrgica de la FA.	e48
Recomendaciones sobre el control del riesgo de ictus antes, durante y después de la cardioversión	e49
Recomendaciones sobre anticoagulación posoperatoria tras la cirugía de la FA	e50
Recomendaciones para el control del riesgo de ictus antes, durante y después de la ablación con catéter.	e50
Recomendaciones sobre el uso a largo plazo de fármacos antiarrítmicos	e54
Recomendaciones sobre intervenciones en el estilo de vida, control de factores de riesgo y tratamiento de enfermedades concomitantes de los pacientes con FA	e56
Recomendaciones sobre el tratamiento de la FA con inestabilidad hemodinámica.	e56
Recomendaciones para pacientes con FA y SCA, ICP o SCC.	e59
Recomendaciones sobre la detección de FA en pacientes con ictus criptogénico	e61
Recomendaciones sobre prevención secundaria del ictus en pacientes con FA e ictus isquémico agudo.	e61
Recomendaciones sobre prevención del ictus en pacientes con FA tras una hemorragia intracraneal.	e61
Recomendaciones para el tratamiento de las hemorragias activas de pacientes que toman ACO	e63
Recomendaciones para pacientes con valvulopatía cardiaca y FA	e64
Recomendaciones sobre el tratamiento de la FA de pacientes con cardiopatías congénitas.	e66
Recomendaciones sobre el tratamiento de la FA durante el embarazo	e67
Recomendaciones sobre actividades deportivas de pacientes con FA	e68
Recomendaciones sobre la FA posoperatoria.	e69
Recomendaciones sobre las diferencias relacionadas con el sexo en la FA	e70
Recomendaciones sobre medidas de calidad en pacientes con FA.	e70
Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con AHRE.	e73

Lista de tablas

Tabla 1. Clases de recomendaciones	e7
Tabla 2. Niveles de evidencia	e7
Tabla 3. Definición de la FA	e12
Tabla 4. Clasificación de la FA	e17
Tabla 5. Sensibilidad y especificidad de varios instrumentos de cribado de la FA, considerando el ECG de 12 derivaciones como técnica estándar.	e20
Tabla 6. Escala de síntomas de la EHRA.	e22
Tabla 7. Factores de riesgo de ictus en pacientes con FA	e26
Tabla 8. Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc	e28
Tabla 9. Factores de riesgo hemorrágico en pacientes que toman ACO y tratamiento antiagregante plaquetario.	e31
Tabla 10. Factores clínicos de riesgo en la escala HAS-BLED	e31
Tabla 11. Criterios para la selección de la dosis de NACO	e32
Tabla 12. Tratamiento antitrombótico tras la oclusión de la orejuela izquierda	e32
Tabla 13. Fármacos para el control de la frecuencia cardiaca en la FA	e37
Tabla 14. Fármacos antiarrítmicos para restaurar el ritmo sinusal	e42
Tabla 15. Objetivos del seguimiento tras la cardioversión de la FA	e43
Tabla 16. Complicaciones relacionadas con el procedimiento de ablación con catéter o ablación toracoscópica de la FA	e45
Tabla 17. Aspectos clave del seguimiento tras la ablación con catéter de la FA	e46
Tabla 18. Principios del tratamiento antiarrítmico	e50
Tabla 19. Reglas para iniciar el tratamiento antiarrítmico para el control a largo plazo del ritmo cardiaco en la FA.	e50
Tabla 20. Fármacos antiarrítmicos empleados para mantener el ritmo sinusal a largo plazo en pacientes con FA.	e51
Tabla 21. Fármacos no antiarrítmicos con propiedades antiarrítmicas (tratamiento previo)	e53
Tabla 22. Resumen de los indicadores de calidad para el diagnóstico y el tratamiento de la FA	e71

Lista de figuras

Figura 1. Diagnóstico de AHRE/FA subclínica	e13
Figura 2. Epidemiología de la FA: prevalencia, riesgo a lo largo de la vida e incremento proyectado de la incidencia y la prevalencia	e14
Figura 3. Resumen de los factores de riesgo para la aparición de FA	e15
Figura 4. Presentación clínica de la FA y resultados relacionados con la FA	e16
Figura 5. Esquema 4S-AF: un ejemplo de caracterización estructurada de la FA (del inglés <i>stroke risk, symptom severity, severity of AF burden, substrate severity</i>)	e18
Figura 6. Métodos de cribado de la FA	e19
Figura 7. Beneficios y riesgos potenciales del cribado de la FA	e21
Figura 8. Proceso diagnóstico y seguimiento de los pacientes con FA	e22
Figura 9. Técnicas de imagen en la FA	e23
Figura 10. Componentes del tratamiento integral de la FA	e24
Figura 11. Equipo para la atención integral de pacientes con FA	e25
Figura 12. «A»: anticoagulación/prevención del ictus; la vía ABC de atención integrada	e34
Figura 13. Estrategia general para el control de la frecuencia cardíaca	e36
Figura 14. Elección de fármacos para el control de la frecuencia cardíaca	e38
Figura 15. Estrategia para el control del ritmo	e39
Figura 16. Diagrama de flujo para la toma de decisiones sobre la cardioversión de la FA dependiendo de la presentación clínica, la aparición de FA, el tratamiento anticoagulantes oral y los factores de riesgo de ictus	e40
Figura 17. Indicaciones para la ablación con catéter de la FA sintomática	e43
Figura 18. Factores de riesgo de FA que contribuyen al desarrollo de un sustrato anormal que se asocia con peores resultados de la estrategia para el control del ritmo cardíaco	e45
Figura 19. Tratamiento a largo plazo para el control del ritmo cardíaco	e53
Figura 20. Tratamiento posprocedimiento de los pacientes con FA y SCA/ICP	e58
Figura 21. (Re)inicio de la anticoagulación tras una hemorragia intracraneal	e62
Figura 22. Tratamiento de las hemorragias activas en pacientes anticoagulados	e63
Figura 23. Tratamiento de la FA posoperatoria	e69
Figura 24. Progresión de la carga de episodios de frecuencia auricular rápida y tasas de ictus, según la carga diaria de AHRE y la escala CHA ₂ DS ₂ -VASC	e72
Figura 25. Estrategia propuesta para la detección y el seguimiento de EHRA/FA subclínica	e72
Ilustración central: Tratamiento integral de la FA	e75

Lista de cuadros

Cuadro 1. Sobre el tratamiento posprocedimiento de pacientes con FA y SCA/ICP	e57
Cuadro 2. Sobre el ictus isquémico agudo en pacientes con FA	e60

Abreviaturas

4S-AF: riesgo de ictus y gravedad de los síntomas, de la carga y del sustrato
AAS: ácido acetilsalicílico
ABC: *Atrial fibrillation Better Care: includes A (avoid stroke), B (better symptom control), and C (cardiovascular risk factors and comorbid conditions management)*
AclCr: aclaramiento de creatinina
ACO: anticoagulación oral
AHRE: episodios de frecuencia auricular rápida
AI: aurícula izquierda
AINE: antiinflamatorios no esteroideos
AIT: accidente isquémico transitorio
AOS: apnea obstructiva del sueño
AST: aspartato aminotransferasa
AVK: antagonistas de la vitamina K
AVP: aislamiento de vena pulmonar
BCC: bloqueadores de los canales del calcio
C₂HES₂: escala, EC/EPOC (1 punto cada una), hipertensión (1 punto), edad ≥ 75 años (2 puntos), insuficiencia cardíaca sistólica (2 puntos) y enfermedad tiroidea (hipertiroidismo, 1 punto)
CdV: calidad de vida
CHA₂DS₂-VASC: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65–74 años y sexo (mujer)

CHADS₂: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, síntomas previos de ictus o AIT
CPAP: presión positiva continua en la vía aérea
DECI: dispositivo electrónico cardíaco implantable
DHP: dihidropiridinas
EAP: enfermedad arterial periférica
EC: enfermedad coronaria
ECA: ensayo controlado y aleatorizado
ECG: electrocardiograma
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC: enfermedad renal crónica
ESC: Sociedad Europea de Cardiología
ETE: ecocardiografía transesofágica
FA: fibrilación auricular
FAA: fármaco antiarrítmico
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GDF-15: factor de diferenciación de crecimiento 15
HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, edad ≥ 65 años, consumo concomitante de drogas/alcohol
HBPM: heparina de bajo peso molecular
HIC: hemorragia intracraneal
HNF: heparina no fraccionada
HR: *hazard ratio*
Hs-cTnT: troponina cardíaca T de alta sensibilidad
HVI: hipertrofia ventricular izquierda

i.v.: intravenoso
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
 IC: insuficiencia cardiaca
 ICC: insuficiencia cardiaca congestiva
 IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada
 IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
 ICP: intervención coronaria percutánea
 ICT: istmo cavotricuspidé
 Ictus-ABC: edad, biomarcadores e historia clínica (escala de riesgo de ictus)
 INR: razón internacional normalizada
 MCH: miocardiopatía hipertrófica
 NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K
 NYHA: *New York Heart Association*
 OI: orejuela izquierda
 PA: presión arterial
 PAS: presión arterial sistólica
 QTc: intervalo QT corregido
 RM: resonancia magnética
 RRP: resultado referido por el paciente
 SAME-TT₂R₂: escala: sexo (mujer), edad (< 60 años), historia médica, tratamiento, tabaquismo, raza (no caucásica)
 Sangrado-ABC: Edad, biomarcadores (hemoglobina, cTnT hs T, GDF-15) e historia clínica (hemorragia previa)
 SCA: síndrome coronario agudo
 SCC: síndrome coronario crónico
 TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble
 TC: tomografía computarizada
 TRC: terapia de resincronización cardiaca
 TRT: tiempo en rango terapéutico
 VI: ventrículo izquierdo

1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que sufre una enfermedad determinada, no solo teniendo en cuenta el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concreto. Las GPC deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto la debe tomar el médico responsable de su salud, en consulta con el propio paciente y, si fuera necesario, con su representante legal.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), además de otras sociedades y organizaciones científicas, han publicado un gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de manera clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la

elaboración y publicación de GPC están disponibles en la sección de guías de la página web de la ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Las GPC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

Además de la publicación de las GPC, la ESC lleva a cabo el *EurObservational Research Programme* de registros internacionales sobre enfermedades e intervenciones cardiovasculares que son esenciales para evaluar los procesos diagnósticos y terapéuticos, el uso de recursos y la adherencia a las recomendaciones de las guías. El objetivo de estos registros es comprender mejor la práctica clínica en Europa y en el mundo con base en los datos recogidos en la práctica clínica cotidiana.

En algunas guías la ESC ha desarrollado e integrado un paquete de indicadores de calidad (IdC) que sirven para evaluar el nivel de implementación y pueden usar la ESC, los hospitales y los proveedores y profesionales de la salud, y en programas de educación, junto con los mensajes clave para medir y mejorar la calidad de la atención y los resultados clínicos.

Los miembros de este grupo de trabajo, entre los que se incluyen representantes de los grupos de subespecialidades, fueron seleccionados la ESC en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la afección tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de esta entidad concreta según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la Elaboración de GPC. Se realizó una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, además de la relación entre el riesgo y el beneficio. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las [tablas 1 y 2](#).

Los expertos responsables de la redacción y la revisión del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas están archivadas y disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que se pudiera considerar conflicto de intereses se notificaron a la ESC y se actualizaron. El informe del Grupo de trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC supervisó y coordinó la preparación de esta nueva edición. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. Expertos externos realizaron una revisión exhaustiva del documento, tras lo cual fue aprobado por todos los miembros del grupo de trabajo. Por último, el documento final fue aprobado por el Comité de GPC de la ESC para su publicación en *European Heart Journal*. La guía se desarrolló tras la evaluación exhaustiva de los datos científicos, el conocimiento médico y la evidencia disponible en el momento de su elaboración.

La tarea de elaboración de GPC incluye no solo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de herramientas educativas y programas de implementación de las recomendaciones. Para su implementación, se desarrollan ediciones de bolsillo, resúmenes en diapositivas, folletos con mensajes clave y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, en caso de necesidad, debe consultarse la versión completa que se encuentra disponible gratuitamente en la página web de la ESC y EHJ. Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC suscribir, traducir e implementar las GPC de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven favorablemente influidos por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

Tabla 1
Clases de recomendación

	Definición	Expresiones propuestas	
Clases de recomendaciones	Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
	Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de la utilidad/eficacia del tratamiento	
	Clase IIa	El peso de la evidencia favor de la evidencia/opinión está a favor de utilidad/eficacia	Se debe considerar
	Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
	Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

©ESC 2020

Tabla 2
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

©ESC 2020

Se recomienda a los profesionales de la salud que tengan en consideración la presente guía de la ESC en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario, así como en la determinación y la implementación de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas; no obstante, la decisión final sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarla el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

2. INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) implica una carga significativa para los pacientes, los médicos y los sistemas de salud en todo el mundo. Se dedican grandes esfuerzos y recursos para obtener información sobre los mecanismos subyacentes a la FA, su curso natural y los tratamientos efectivos (véase también *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine: CardioMed*) y continuamente se genera y publica nueva evidencia científica.

La complejidad de la FA exige un abordaje multifacético, holístico y multidisciplinario de la atención de los pacientes, con su participación activa en colaboración con los médicos. Optimizar en la práctica clínica los cuidados de los pacientes con FA es un requisito difícil pero esencial para lograr un tratamiento efectivo.

En los últimos años se han realizado progresos importantes en la detección de la FA y su tratamiento; toda la evidencia generada se ha integrado en la presente edición. En la edición de la guía de 2016 se introdujo el concepto de los 5 dominios que abarcaban una estrategia integral estructurada para la atención de la FA con el objetivo de promover el cumplimiento de las guías de práctica clínica y ofrecer tratamientos consistentes a todos los pacientes con FA. La estrategia *Atrial Fibrillation Better Care*, estrategia ABC, que se presenta en esta nueva edición, es una continuación de la anterior y tiene como objetivo avanzar en la atención médica estructurada de los pacientes con FA, promover los valores de los pacientes y, por último, lograr la mejoría de su estado de salud.

Como reflejo de la aportación multidisciplinaria para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con FA y la interpretación de la nueva evidencia, el grupo de trabajo cuenta entre sus miembros con cardiólogos expertos en distintas subespecialidades, cirujanos cardíacos, especialistas en metodología y personal especializado de enfermería.

Además de seguir el procedimiento estándar para la generación de recomendaciones que son comunes a todas las guías de la ESC (véase el preámbulo), este grupo de trabajo discutió cada propuesta de recomendación en reuniones realizadas por internet, seguidas de un acuerdo de consenso y el voto de cada recomendación. Solo se incluyeron en la guía las recomendaciones que alcanzaron un apoyo de al menos el 75% de los miembros del grupo de trabajo.

2.1. Qué novedad hay en la edición de 2020?

Nuevas recomendaciones

Recomendaciones	Clase ^a
Recomendaciones sobre el diagnóstico de la FA	
El ECG es imprescindible para establecer el diagnóstico de la FA El ECG estándar de 12 derivaciones o un trazado de ECG de una derivación ≥ 30 s que muestren un ritmo cardiaco con ondas P repetidas no discernibles e intervalos RR irregulares (siempre que no haya trastorno de la conducción auriculoventricular) es diagnóstico de FA	I
Recomendaciones para la caracterización estructurada de la FA	
Se debe considerar la caracterización estructurada de la FA, que incluye la evaluación del riesgo de ictus, el estado sintomático, la carga de la FA y la evaluación del sustrato para optimizar la evaluación de todos los pacientes con FA en distintos niveles de atención sanitaria, informar las decisiones sobre tratamiento y optimizar la atención de los pacientes con FA	Ila
Recomendaciones para la detección de la FA	
Durante el cribado de la FA se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> • Informar a los individuos objeto de cribado sobre la importancia de la detección de la FA y sus implicaciones terapéuticas • Organizar una plataforma estructurada de referencia para los casos de cribado positivos para la posterior evaluación clínica y la confirmación del diagnóstico por personal médico y para proporcionar atención médica óptima a los pacientes con FA confirmada • El diagnóstico definitivo de FA en los casos de cribado positivos solo se establece cuando el médico revise el ECG de 12 derivaciones o de una derivación (≥ 30 s) y confirme la FA 	I
Recomendaciones sobre la atención integral de la FA	
Se recomienda recoger regularmente los resultados referidos por los pacientes (RRP) para medir la eficacia del tratamiento y mejorar el cuidado de los pacientes	I
Recomendaciones para la prevención de eventos tromboembólicos en la FA	
Para la evaluación formal del riesgo hemorrágico, se debe considerar el uso de la escala HAS-BLED, que puede ayudar a mejorar los factores de riesgo modificables e identificar a los pacientes con riesgo hemorrágico alto (puntuación HAS-BLED ≥ 3) para realizar revisiones clínicas y seguimiento más tempranos y frecuentes	Ila
Se recomienda reevaluar el riesgo de ictus y sangrado a intervalos regulares para informar las decisiones sobre el tratamiento (p. ej., inicio de ACO en pacientes cuyo riesgo de ictus aumenta de bajo a moderado o alto) y tratar factores de riesgo hemorrágico potencialmente modificables	I
En pacientes con FA inicialmente con riesgo de ictus bajo, la primera reevaluación del riesgo de ictus debe realizarse a los 4-6 meses de la evaluación índice	Ila
En ausencia de contraindicaciones absolutas a la ACO, el riesgo hemorrágico estimado no debe por sí solo guiar las decisiones sobre el uso de ACO para la prevención del ictus	III
El patrón clínico de la FA (diagnosticada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración, permanente) no debe condicionar la indicación de tromboprolifaxis	III
Recomendaciones sobre la cardioversión	
La cardioversión farmacológica de la FA solo está indicada para pacientes hemodinámicamente estables tras considerar el riesgo tromboembólico	I
En pacientes con síndrome del seno enfermo, alteraciones de la conducción auriculoventricular o QTc prolongado (> 500 ms), no se debe intentar la cardioversión farmacológica, excepto cuando se haya valorado el riesgo de proarritmia y bradicardia	III
Recomendaciones para el control del ritmo y la ablación con catéter de la FA	
<i>Recomendaciones generales</i>	
Para tomar decisiones sobre la ablación con catéter de la FA, se recomienda considerar los riesgos del procedimiento y los principales factores de riesgo de recurrencia de la FA tras el procedimiento. Se debe discutir estos riesgos con el paciente	I
Se debe considerar el procedimiento repetido de AVP en pacientes con FA recurrente, siempre que los síntomas hayan mejorado después del procedimiento inicial	Ila
<i>Ablación con catéter de la FA tras el fracaso del tratamiento farmacológico antiarrítmico</i>	
La ablación con catéter de la FA por AVP debe considerarse para el control del ritmo cardiaco en caso de fracaso o intolerancia al tratamiento con BB para mejorar los síntomas de recurrencia en pacientes con FA paroxística o persistente	Ila
<i>Tratamiento de primera línea</i>	
La ablación con catéter de la FA por AVP debe/puede considerarse como primera línea de tratamiento para el control del ritmo cardiaco y mejorar los síntomas de pacientes seleccionados con: <ul style="list-style-type: none"> • Episodios sintomáticos de FA paroxística, o 	Ila
• FA persistente sin factores importantes de riesgo de recurrencia de la FA como alternativa al tratamiento con fármacos antiarrítmicos de clase I o III, teniendo en cuenta la elección del paciente, los riesgos y los beneficios	Ilb

(Continuación)

<i>Técnicas y tecnologías</i>	
Puede considerarse la ablación de lesiones adicional a la AVP (áreas de bajo voltaje, lesiones lineales, actividad fragmentada, focos ectópicos y rotores, entre otros), aunque estas técnicas no están bien establecidas	Ib
<i>Modificación del estilo de vida y otras estrategias para mejorar los resultados de la ablación</i>	
Se recomienda el control estricto de los factores de riesgo y evitar los factores desencadenantes como parte de la estrategia para el control del ritmo cardiaco	I
Recomendaciones sobre el control del riesgo de ictus antes, durante y después de la cardioversión	
Se recomienda instruir a los pacientes sobre la importancia de la adherencia y persistencia del tratamiento con NACO tanto antes como después de la cardioversión	I
Para pacientes con FA de duración > 24 h sometidos a cardioversión, la anticoagulación terapéutica debe continuar durante al menos 4 semanas, incluso después del éxito de la cardioversión a ritmo sinusal; la decisión de mantener el tratamiento con ACO a largo plazo (más de 4 semanas) depende de la presencia de factores de riesgo de ictus	Ila
Para pacientes con una duración definitiva de la FA ≤ 24 h y riesgo muy bajo de ictus (CHA ₂ DS ₂ -VAS _c de 0 para varones o 1 para mujeres) puede omitirse la anticoagulación durante 4 semanas tras la cardioversión	Ib
Recomendaciones para el control del riesgo de ictus antes, durante y después de la ablación con catéter	
Para pacientes con factores de riesgo de ictus no tratados con ACO antes de la ablación se recomienda que el control de los factores de riesgo de ictus incluya el inicio de ACO preprocedimiento y:	I
<ul style="list-style-type: none"> • Preferiblemente, tratamiento con ACO durante al menos las 3 semanas previas a la ablación, o • Como alternativa, estudio con ETE para descartar trombos en la AI antes de la ablación 	Ila
Para pacientes programados para ablación con catéter de la FA que han recibido anticoagulación terapéutica con warfarina, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán, se recomienda realizar el procedimiento de ablación sin interrumpir la ACO	I
Recomendaciones sobre el tratamiento a largo plazo con fármacos antiarrítmicos	
Para pacientes tratados con sotalol se recomienda la monitorización estricta del intervalo QT, concentraciones de potasio sérico, AclCr y otros factores de riesgo de proarritmia	I
Para pacientes tratados con flecainida para el control a largo plazo del ritmo cardiaco, debe considerarse un bloqueador del nódulo auriculoventricular, siempre que se tolere	Ila
Puede considerarse el sotalol para el control a largo plazo del ritmo cardiaco de pacientes con función del VI normal o con cardiopatía isquémica, siempre que puedan monitorizarse estrictamente el intervalo QT, las concentraciones séricas de potasio, el AclCr y otros factores de riesgo de proarritmia	Ib
Recomendaciones sobre las intervenciones en el estilo de vida y el tratamiento de los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes a la FA	
Se recomienda identificar y tratar los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes como parte integral del tratamiento de los pacientes con FA	I
Se recomienda la modificación de los estilos de vida poco saludables y el tratamiento de las enfermedades concomitantes para reducir la carga de la FA y la gravedad de los síntomas	I
Se recomienda el cribado oportunista de la FA en pacientes hipertensos	I
Se recomienda el cribado oportunista de la FA con apnea obstructiva del sueño	Ila
Recomendaciones para pacientes con FA y SCA, ICP o SCC	
<i>Recomendaciones para pacientes con FA y SCA</i>	
Para pacientes con FA y SCA sometidos a una ICP sin complicaciones, se recomienda la suspensión temprana (1 semana o menos) del AAS y la continuación del tratamiento antiagregante plaquetario doble con un ACO y un inhibidor del P2Y ₁₂ (preferiblemente clopidogrel) hasta 12 meses, si el riesgo de trombosis del <i>stent</i> es bajo o se estima que el riesgo hemorrágico es superior al riesgo de trombosis del <i>stent</i> , independientemente del tipo de <i>stent</i> implantado	I
<i>Recomendaciones para pacientes con FA y SCC sometidos a ICP</i>	
Tras una ICP sin complicaciones, se recomienda la suspensión temprana (1 semana o menos) del AAS y la continuación del tratamiento antiagregante plaquetario doble con un ACO y clopidogrel hasta 6 meses si el riesgo de trombosis del <i>stent</i> es bajo o se estima que el riesgo hemorrágico es superior al riesgo de trombosis del <i>stent</i> , independientemente del tipo de <i>stent</i> implantado	I
Recomendaciones sobre el tratamiento de las hemorragias activas en pacientes que toman ACO	
Se debe considerar la administración de concentrados de complejo de protrombina de 4 factores a pacientes con FA que toman AVK y sufren una complicación hemorrágica grave	Ila
Recomendaciones sobre el tratamiento de la FA durante la gestación	
<i>Tratamiento agudo</i>	
Para las embarazadas con MCH, se debe considerar la cardioversión en caso de FA persistente	Ila
Se debe considerar la administración i.v. de ibutilida o flecainida para la terminación de la FA de pacientes estables sin cardiopatía estructural	Ib
<i>Tratamiento a largo plazo (tratamiento farmacológico oral)</i>	
Se debe considerar el uso de flecainida, propafenona o sotalol para prevenir la FA si el tratamiento con bloqueadores del nódulo auriculoventricular no es efectivo	Ila
Se debe considerar el uso de digoxina o verapamilo para el control de la frecuencia cardiaca cuando fracase el tratamiento con BB	Ila

(Continuación)

Recomendaciones sobre la FA posoperatoria	
Se debe considerar el tratamiento anticoagulante oral a largo plazo para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes con riesgo de ictus y FA posoperatoria tras cirugía no cardíaca, valorando el beneficio clínico neto estimado del tratamiento con ACO y las preferencias del paciente informado	IIa
No se debe usar sistemáticamente BB para la prevención de la FA posoperatoria en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca	III
Recomendaciones relativas a las diferencias de sexo en la FA	
Las mujeres con FA sintomática paroxística o persistente deben tener acceso sin demora a tratamientos para el control del ritmo cardíaco, incluida la ablación con catéter de la FA, siempre que haya razones médicas	IIa
Recomendaciones sobre medidas de calidad en la FA	
Los profesionales médicos y las instituciones deben considerar la introducción de instrumentos para medir la calidad de la atención sanitaria e identificar oportunidades para mejorar la calidad y los resultados de los tratamientos de los pacientes con FA	IIa

©ESC 2020

AAS: ácido acetilsalicílico; AclCr: aclaramiento de creatinina; ACO: anticoagulantes orales; AI: aurícula izquierda; AVK: antagonistas de la vitamina K; AVP: aislamiento de vena pulmonar; BB: bloqueadores beta; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); ECG: electrocardiograma; ETE: ecocardiografía transesofágica; FA: fibrilación auricular; HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, edad ≥ 65 años, consumo concomitante de drogas/alcohol; i.v.: intravenoso; ICP: intervención coronaria percutánea; MCH: miocardiopatía hipertrófica; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; QTc: intervalo QT corregido; RRP: resultado referido por el paciente; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico.

^a Clase de recomendación.

Cambios en las recomendaciones

Recomendaciones sobre el abordaje integral de la FA			
2020	Clase ^a	2016	Clase ^a
Para optimizar la toma compartida de decisiones sobre opciones específicas para el tratamiento de la FA, se recomienda:	I	Se debe considerar que el paciente adopte un papel central en la toma de decisiones para adaptar el tratamiento a las preferencias del paciente y mejorar la adherencia al tratamiento a largo plazo	IIa
<ul style="list-style-type: none"> Informar al paciente sobre las ventajas/limitaciones y riesgos/beneficios asociados con las opciones de tratamiento que se están valorando y Discutir con el paciente la carga potencial del tratamiento e incluir la percepción del paciente sobre ello en la toma de decisiones 			
Recomendaciones para la prevención de eventos tromboembólicos en la FA			
Se recomienda una evaluación estructurada del riesgo hemorrágico mediante una escala formal de riesgo para identificar los factores de riesgo hemorrágico modificables y no modificables en todos los pacientes con FA e identificar a los pacientes con un riesgo potencialmente alto para planificar con prontitud y mayor frecuencia las revisiones clínicas y el seguimiento	I	Se debe considerar el uso de escalas de riesgo hemorrágico para los pacientes con FA que toman anticoagulación oral para identificar los factores de riesgo de sangrado mayor modificables	IIa
Para pacientes tratados con AVK y con un tiempo en rango terapéutico corto (p. ej., TRT < 70%) las opciones recomendadas son:	I	Para pacientes con FA, se puede considerar el cambio de AVK a NACO cuando no se controle adecuadamente el TRT a pesar de una buena adherencia al tratamiento y teniendo en cuenta las preferencias del paciente, siempre que no haya contraindicaciones (p. ej., válvula protésica)	IIb
<ul style="list-style-type: none"> Cambiar a un NACO, siempre que se asegure una buena adherencia y la continuidad del tratamiento o Esforzarse en mejorar el TRT (p. ej., instrucción/asesoramiento del paciente, controles de la INR más frecuentes) 	IIa		
Recomendaciones para el control del ritmo cardíaco/ablación con catéter de la FA			
<i>Ablación con catéter tras el fracaso del tratamiento farmacológico</i>			
Se recomienda la ablación con catéter de las venas pulmonares para el control del ritmo cardíaco en caso de fracaso o intolerancia al tratamiento con FAA de clase I o III para mejorar los síntomas de recurrencia de los pacientes con:	I	Se debe considerar la ablación con catéter o quirúrgica para pacientes con FA sintomática persistente o persistente de larga duración refractaria a tratamiento con FAA para mejorar la carga sintomática, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y la opinión de un equipo cardiológico de FA	IIa
<ul style="list-style-type: none"> FA paroxística o FA persistente sin factores de riesgo de recurrencia de la FA importantes o FA persistente con factores de riesgo de recurrencia de la FA importantes 			

(Continuación)

Tratamiento de primera línea			
Ablación con catéter de la FA:			
<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda revertir la disfunción del VI de los pacientes con FA cuando haya un riesgo alto de miocardiopatía inducida por taquicardia, independientemente de su estado sintomático 	I	Se debe considerar la ablación para algunos pacientes sintomáticos con FA e IC-FER para mejorar los síntomas y la función cardiaca cuando se sospeche taquimiocardiopatía	Ila
<ul style="list-style-type: none"> Se debe considerar la ablación para algunos pacientes con FA e IC-FER para mejorar la supervivencia y reducir la hospitalización por IC 	Ila		
Técnicas y tecnologías			
Se recomienda el aislamiento eléctrico completo de venas pulmonares durante los procedimientos de ablación con catéter de la FA	I	La ablación con catéter debe aislar las venas pulmonares y se puede realizar con radiofrecuencia o criobalón	Ila
En pacientes con historia de <i>flutter</i> auricular dependiente del ITC o si la ablación de la FA induce <i>flutter</i> auricular típico, se puede considerar la ablación del ITC	Ilb	Durante un procedimiento de ablación de la FA, se debe considerar la ablación del <i>flutter</i> auricular común para prevenir su recurrencia si está documentado u ocurre durante el procedimiento de ablación de la FA	Ila
Cambios en el estilo de vida y otras estrategias para mejorar los resultados de la ablación			
Para pacientes obesos con FA, se recomienda la pérdida de peso, especialmente en el caso de pacientes evaluados para ablación de la FA	I	Para pacientes obesos con FA, se debe considerar la pérdida de peso junto con el control de otros factores de riesgo para reducir la carga y los síntomas de FA	Ila
Recomendaciones para el control del riesgo de ictus antes, durante y después de la cardioversión			
Para pacientes con FA sometidos a cardioversión, se recomienda la administración de un NACO con un perfil de eficacia y seguridad al menos similar al de la warfarina	I	Se debe instaurar lo antes posible tratamiento anticoagulante con heparina o un NACO antes de la cardioversión de la FA o el <i>flutter</i> auricular	Ila
Recomendaciones para el control del riesgo de ictus antes, durante y después de la ablación con catéter			
Tras la ablación con catéter de la FA se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> Mantener la anticoagulación sistémica con warfarina o un NACO durante al menos 2 meses tras la ablación, y La decisión de mantener o suspender el tratamiento anticoagulante durante más de 2 meses tras la ablación debe estar basada en el perfil de riesgo de ictus del paciente y no en el éxito o el fracaso aparente del procedimiento de ablación 	I	Todos los pacientes deben recibir tratamiento anticoagulante oral durante al menos 8 semanas tras la ablación con catéter	Ila
Recomendaciones sobre el uso a largo plazo de fármacos antiarrítmicos			
Se recomienda la administración de amiodarona a todos los pacientes con FA, incluidos aquellos con IC-FER, para el control del ritmo cardiaco a largo plazo. No obstante, dada su toxicidad extracardiaca, se debe considerar primero el uso de otros FAA siempre que sea posible	I	La amiodarona es más efectiva para prevenir la recurrencia de la FA que otros FAA, pero su efecto tóxico extracardiaco es frecuente y aumenta con el tiempo. Por ello, se debe considerar primero el uso de otros FAA	Ila
Recomendaciones sobre intervenciones en el estilo de vida y control de los factores de riesgo y enfermedades concomitantes de los pacientes con FA			
Se recomienda un buen control de la PA de todos los pacientes con FA e hipertensión para reducir las recurrencias de la FA y los riesgos de ictus y sangrado	I	Se debe considerar el control de la PA en pacientes con hipertensión que reciben tratamiento anticoagulante para reducir el riesgo de sangrado	Ila
Se debe considerar la actividad física para ayudar a prevenir la incidencia o recurrencia de la FA, a excepción del ejercicio excesivamente intenso, ya que podría desencadenar episodios de FA	Ila	Se recomienda la actividad física regular de intensidad moderada para prevenir la FA. Se debe asesorar a los atletas acerca de que la práctica prolongada de deportes intensos puede favorecer la aparición de FA	I
Se puede considerar el tratamiento óptimo de la AOS para reducir la incidencia de FA, su progresión, sus recurrencias y sus síntomas	Ilb	Se debe optimizar el tratamiento de la AOS para reducir las recurrencias de la FA y mejorar los resultados del tratamiento de la FA	Ila
Recomendaciones para la prevención del ictus en pacientes con FA tras HIC			
Para pacientes con FA y riesgo alto de ictus isquémico, se debe considerar la (re)instauración de tratamiento anticoagulante, preferiblemente con un NACO en lugar de un AVK siempre que el paciente sea apto para los NACO y en consulta con un neurólogo/especialista en ictus, después de: <ul style="list-style-type: none"> HIC relacionada con traumatismo HIC espontánea aguda (que incluye hemorragia subdural, subaracnoidea o intracerebral), tras considerar detenidamente los riesgos y los beneficios 	Ila	Tras una HIC en pacientes con FA, se puede reiniciar la anticoagulación oral después de 4-8 semanas siempre que la causa del sangrado o el factor de riesgo relevante se hayan tratado o controlado	Ilb

(Continuación)

Recomendaciones sobre la FA posoperatoria			
Se puede considerar la administración de ACO a largo plazo para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes con riesgo de ictus y FA posoperatoria tras cirugía cardíaca, teniendo en cuenta el beneficio clínico neto estimado de los ACO y las preferencias del paciente informado	Ib	Se debe considerar la administración de ACO a largo plazo en pacientes con FA tras cirugía cardíaca y riesgo de ictus, teniendo en cuenta el riesgo individual de ictus y sangrado	IIa

©ESC 2020

ACO: anticoagulantes orales; AVK: antagonistas de la vitamina K; AVP: aislamiento de vena pulmonar; FA: fibrilación auricular; FAA: fármacos antiarrítmicos; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HIC: hemorragia intracraneal; IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICT: istmo cavotricuspidé; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; PA: presión arterial; TRT: tiempo en rango terapéutico; VI: ventrículo izquierdo.

^a Clase de recomendación.

3. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

3.1. Definición

Tabla 3.

3.2. Criterios diagnósticos de fibrilación auricular

Para el diagnóstico de FA, es preciso documentar el ritmo cardíaco con un ECG que confirme la presencia de FA. Por convención, un episodio de duración ≥ 30 s confirma el diagnóstico de FA clínica⁶.

Recomendaciones para el diagnóstico de FA

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se requiere documentación electrocardiográfica (ECG) para establecer el diagnóstico de FA <ul style="list-style-type: none"> • Un ECG estándar de 12 derivaciones o un trazado de ECG de 1 derivación ≥ 30 s que muestren un ritmo cardíaco con ondas P repetidas no discernibles e intervalos RR irregulares (siempre que no haya trastorno de la conducción auriculoventricular) son diagnósticos de FA clínica⁶ 	I	B

©ESC 2020

ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

Tabla 3

Definición de la FA

	Definición
FA	Taquiarritmia supraventricular con activación eléctrica auricular descoordinada y consecuentemente contracción auricular ineficiente <i>Características electrocardiográficas de la FA:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Intervalos R-R completamente irregulares (cuando la conducción auriculoventricular no está afectada) • Ausencia de ondas P identificables y repetidas, y • Activación auricular irregular
	Términos usados actualmente
FA clínica	FA sintomática o asintomática documentada por ECG de superficie El registro de ECG mínimo requerido para establecer el diagnóstico de FA clínica es ≥ 30 s o el trazado completo del ECG de 12 derivaciones ^{1,2}
AHRE, FA subclínica	Se refiere a individuos sin síntomas atribuibles a FA, cuya FA clínica NO se ha detectado previamente (es decir, no hay trazado de ECG de superficie de FA); véase también la sección 3.3 AHRE: episodios que cumplen los criterios programados o preespecificados de AHRE, detectados por un dispositivo implantado con un electrodo auricular que permite monitorizar de forma automática y continua el ritmo auricular y almacenar los trazados. Es necesario inspeccionar visualmente estos trazados de AHRE, ya que algunos pueden ser artefactos eléctricos o falsos positivos FA subclínica: incluye AHRE confirmado como FA, flutter auricular o taquicardia auricular o episodios de FA detectados por un dispositivo cardíaco insertado o portátil y confirmados por la inspección visual de los electrocardiogramas intracardiacos o los registros de ritmo en el ECG

El criterio de frecuencia cardíaca programado para la detección de AHRE es ≥ 175 lpm, mientras que no hay un límite específico para la FA subclínica. El criterio para la duración de los AHRE se suele programar en ≥ 5 min (para evitar la inclusión de artefactos), mientras que en estudios sobre la asociación entre la FA subclínica y la tromboembolia se aplica una amplia gama de puntos de corte para la duración de la FA (desde 10-20 s hasta > 24 h). La duración reportada se refiere al episodio único de mayor duración o, más frecuentemente, la duración total del AHRE/FA subclínica durante el periodo de monitorización especificado. Aunque no son completamente idénticos, los términos AHRE y FA subclínica se usan indistintamente a menudo; por cuestiones prácticas, en este documento se emplea el término combinado AHRE/FA subclínica³⁻⁵. Mientras que la evidencia obtenida en ECA sobre el tratamiento de la FA es abundante y rigurosa, esta se refiere exclusivamente a los pacientes con FA «clínica» (la FA documentada en el ECG era un criterio de inclusión obligatorio); sin embargo, los datos sobre el tratamiento óptimo de los AHRE y la FA subclínica son muy escasos. Por esta razón, actualmente la FA se describe como «FA clínica» o como «AHRE/FA subclínica» hasta que se disponga de los resultados de varios ECA en curso sobre el tratamiento de estas dos entidades

©ESC 2020

AHRE: episodios de frecuencia auricular rápida; ECG: electrocardiograma; ECA: ensayo controlado y aleatorizado; FA: fibrilación auricular.

3.3. Diagnóstico de episodios de frecuencia auricular rápida/fibrilación auricular subclínica

Existen varios dispositivos implantables y monitores portátiles que permiten detectar episodios de frecuencia auricular rápida (AHRE)/FA subclínica (figura 1)³. Debido a su corta monitorización, es menos probable que el ECG externo detecte estas entidades⁷.

Cuando se detecte AHRE/FA subclínica mediante dispositivos implantables o portátiles, se recomienda revisar los registros electrocardiográficos o tiras de ritmo de ECG para descartar la presencia de artefactos u otras causas de detección inapropiada^{8,9}.

4. EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo la FA es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en adultos¹⁰ (figura 2, panel superior). La FA se asocia con una morbimortalidad significativa, lo cual implica una carga importante tanto para los pacientes como para la salud y la economía de la sociedad (figura 2, panel inferior, y sección 1 del material adicional).

Actualmente, la prevalencia estimada de la FA en adultos es de un 2–4%¹⁰ y se anticipa que aumente 2,3 veces^{11,12,13} debido a la mayor longevidad de la población general y la intensificación de la búsqueda de FA no diagnosticada¹⁵.

El envejecimiento es un riesgo sustancial de FA, pero también es importante el aumento de la carga de otras comorbilidades, como la hipertensión, la diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca (IC), la enfermedad coronaria (EC), la enfermedad renal crónica (ERC)²¹, la obesidad y la apnea obstructiva del sueño (AOS)^{22–26}; los factores de riesgo modificables contribuyen significativamente a la aparición y la progresión de la FA^{27,28} (figura 3). Las tasas de incidencia, prevalencia y riesgo a lo largo de la vida de la FA ajustadas por edad son menores en mujeres que en varones y en cohortes no caucásicas frente a cohortes caucásicas^{10,14–20}. El riesgo de FA a lo largo de la vida se había estimado en 1 de cada 4 individuos^{29,30}, pero en una revisión reciente se ha estimado en 1 de cada 3 individuos de origen europeo a una edad índice de 55 años^{31,32}. El riesgo de FA a lo largo de la vida depende de la edad y factores genéticos y clínicos o subclínicos^{10,33,34}. El impacto observado de la carga de factores clínicos de riesgo y las múltiples comorbilidades en el riesgo de FA (figura 3, panel inferior)³¹ indica que una intervención temprana y el control de los factores de riesgo modificables podrían reducir la incidencia de FA.

4.1. Predicción de la incidencia de la fibrilación auricular

La identificación de individuos con mayor riesgo de contraer FA podría facilitar la implementación de intervenciones preventivas y

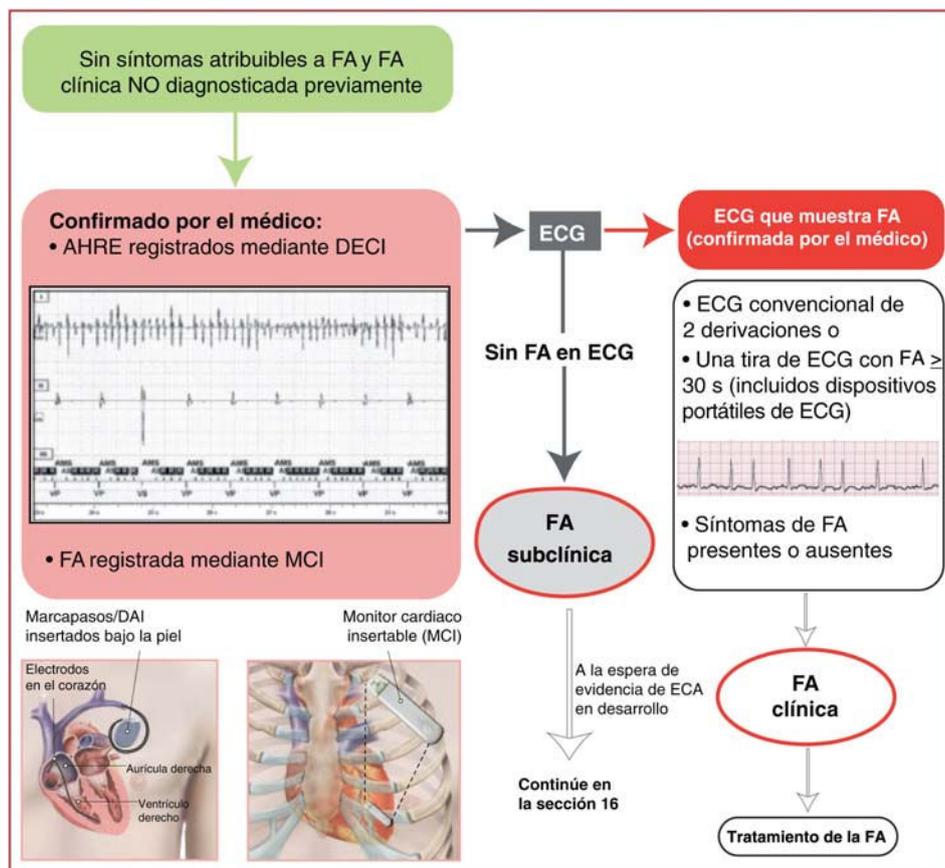


Figura 1. Diagnóstico de AHRE/FA subclínica. Un DECI con un electrodo auricular permite monitorizar el ritmo auricular y almacenar los trazados. Los MCI no tienen electrodos intracardiacos, pero monitorizan continuamente la actividad eléctrica cardíaca mediante el registro y el análisis de un ECG de superficie bipolar de 1 derivación aplicando un algoritmo específico. Imagen inferior izquierda: marcapasos con un electrodo en la aurícula derecha y en la región apical del ventrículo derecho; además de la estimulación eléctrica de ambas zonas, estos electrodos pueden detectar la actividad en las cámaras correspondientes; el dispositivo también puede detectar eventos programados previamente, como los AHRE. Imagen inferior derecha: MCI subcutáneo; estos dispositivos no tienen electrodos intracardiacos y fundamentalmente registran el ECG de superficie, bipolar y de una derivación, y disponen de algoritmos integrados para la detección de AHRE o FA. AHRE: episodios de frecuencia auricular rápida; DAI: desfibrilador automático implantable; DECI: dispositivo electrónico cardíaco implantable; ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; MCI: monitor cardíaco insertable.

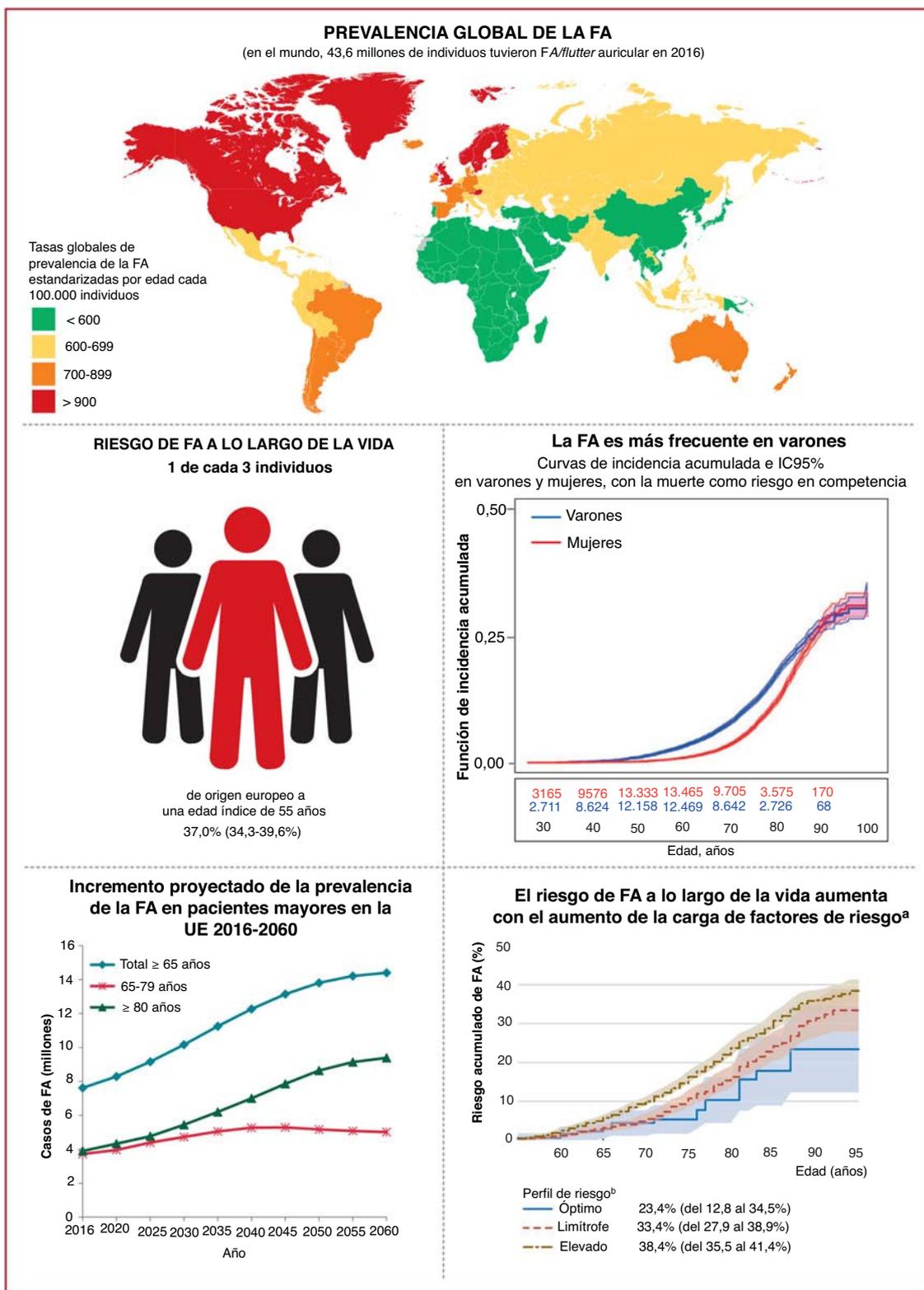


Figura 2. Epidemiología de la FA: prevalencia (panel superior)¹⁰⁻²⁰; riesgo a lo largo de la vida e incremento proyectado de la incidencia y la prevalencia (panel inferior)²¹⁻³⁴. Di Carlo, et al. Europace, 2019;21:1468-1475. PMID: 31131389 IC95%: intervalo de confianza del 95%; FA: fibrilación auricular; PA: presión arterial; UE: Unión Europea.

^aTabaquismo, consumo de alcohol, índice de masa corporal, diabetes mellitus (tipos 1 o 2) y antecedente de infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca.

^bPerfil de riesgo: óptimo (todos los factores de riesgo son negativos o están dentro de la normalidad; límite) (sin factores de riesgo elevados pero con más de 1 factor de riesgo en el límite); elevado (más de 1 factor de riesgo importante).

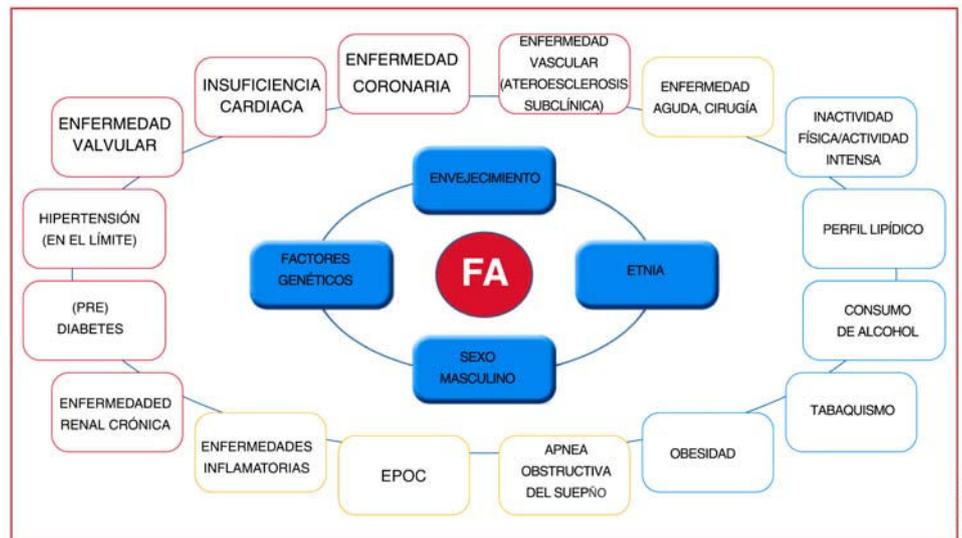


Figura 3. Resumen de los factores de riesgo para la aparición de FA^{10,22,33,35–72} (véase la lista completa en la tabla 1 del material adicional). EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular.

programas de cribado para la detección temprana de la FA, por ejemplo en subgrupos con riesgo alto como los pacientes con antecedente de ictus⁷³. Se han propuesto distintas escalas para la predicción de la FA de nueva aparición (tabla 2 del material adicional), pero ninguna de ellas se ha generalizado en la práctica clínica.

4.2. Fisiopatología de la fibrilación auricular

La figura 1 del material adicional ilustra la compleja interacción entre factores desencadenantes, factores de perpetuación y desarrollo de sustratos que favorecen la aparición de FA.

5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La presentación clínica de la FA y los resultados relacionados con ella se muestran en la figura 4 (véase también la sección 2 y el cuadro 1 del material adicional).

6. SUBTIPOS, CARGA Y PROGRESIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

6.1. Clasificación de la fibrilación auricular

Se han propuesto diferentes clasificaciones de la FA, pero tradicionalmente se distinguen 5 patrones basados en la presentación, la duración y la resolución espontánea de los episodios de FA (tabla 4)¹⁴³.

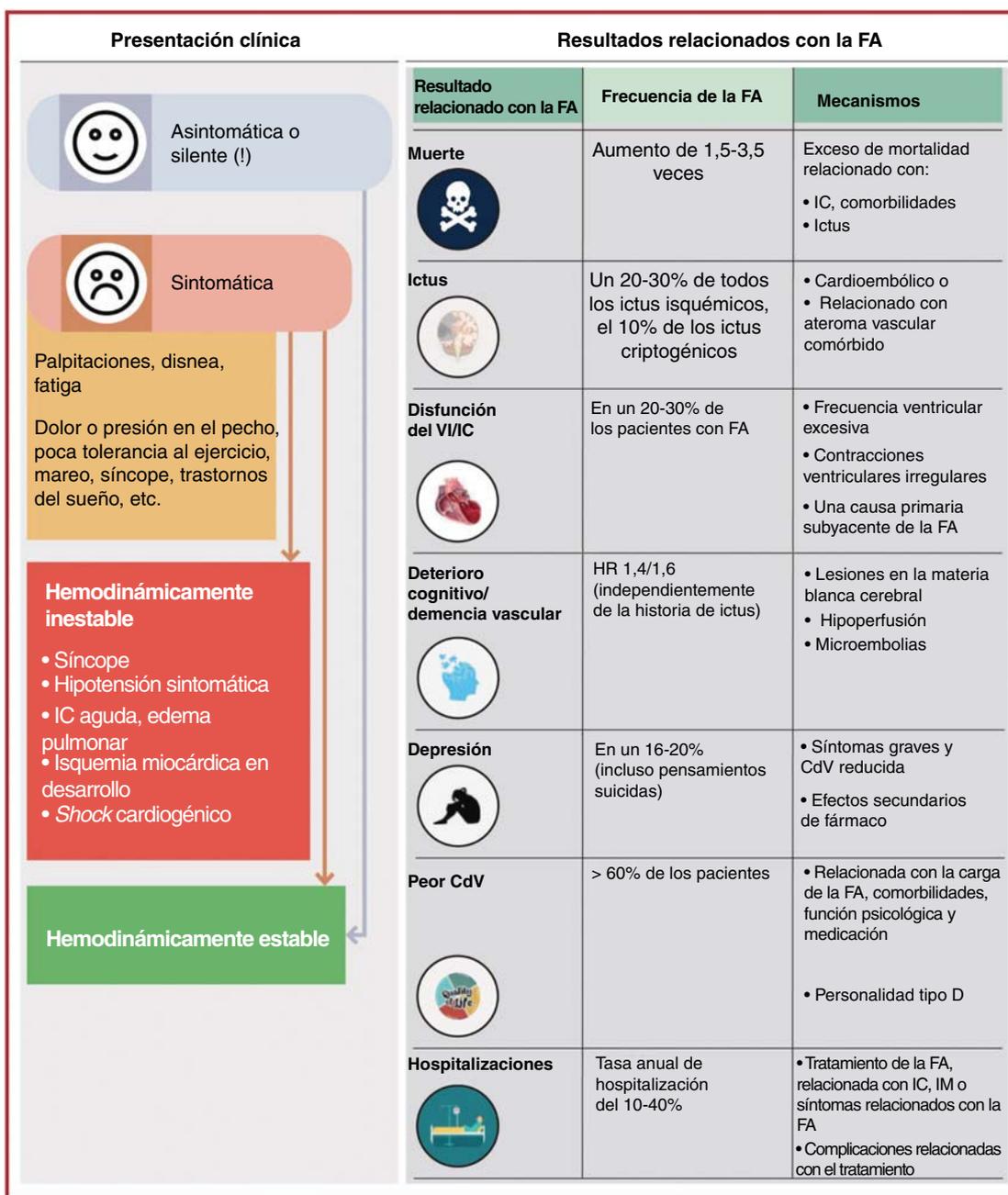
Para los pacientes que sufren episodios de FA paroxística y persistente, se debe usar el patrón más común para su clasificación. No obstante, los patrones de FA definidos clínicamente no se corresponden bien con la carga de la FA monitorizada con ECG a largo plazo^{144–146}.

Otras clasificaciones de la FA reflejan la presencia de síntomas ((la FA asintomática se diagnostica con un ECG de 12 derivaciones realizado de forma oportunista en pacientes asintomáticos) o una causa subyacente para la FA (p. ej., FA posoperatoria; véase la

sección 11.19). La clasificación de la FA basada en factores desencadenantes subyacentes podría aportar información para el tratamiento, pero no hay evidencia que respalde la utilidad clínica de esta clasificación (tabla 3 del material adicional). En la tabla 4 del material adicional se encuentra la lista de términos que no se debe emplear para describir la FA.

Las recomendaciones sobre el tratamiento de la FA no se basan en los patrones temporales de la FA, excepto cuando se trata de restaurar el ritmo sinusal^{143,149,150}. Es muy poco probable que se proponga una clasificación simple pero integral de la FA, dados los múltiples factores que influyen en su tratamiento, los avances en la monitorización de la FA, la variedad de instrumentos de evaluación del riesgo, la evolución de los tratamientos y la complejidad de la FA en sí misma. De hecho, recientemente se ha propuesto un cambio de paradigma en el que se sustituye la clasificación de la FA por una caracterización estructurada en la que se examinan áreas específicas que tienen implicaciones en el tratamiento y el pronóstico¹⁵¹. Este esquema de actuación podría mejorar la evaluación de los pacientes con FA en todos los niveles de atención sanitaria, facilitar la comunicación entre los facultativos y la toma de decisiones sobre el tratamiento, con lo que se optimiza el tratamiento de los pacientes con FA, por lo que debería convertirse en el estándar de actuación clínica cuando se informa sobre un caso de FA.

El esquema 4S-AF (del inglés *stroke risk, symptom severity, severity of AF burden, substrate severity*: riesgo de ictus y gravedad de los síntomas, de la carga y del sustrato) incluye 4 áreas relacionadas con la FA (figura 5)¹⁵¹. Los actuales instrumentos de evaluación o clasificación de áreas específicas relativas a la FA (p. ej., escalas de riesgo de ictus, escalas de síntomas, factores clínicos, modalidades de imagen, etc.) se pueden integrar fácilmente, pero el esquema 4S-AF tiene todavía un gran potencial para futuras mejoras basadas en avances tecnológicos y en el hecho de que los descriptores más adecuados de las áreas relacionadas con la FA aún están por definir. Gracias a los descriptores de FA incluidos en el esquema, la caracterización estructurada de pacientes con FA mediante el esquema 4S-AF también puede proporcionar información pronóstica, aunque es necesario validar ampliamente su utilidad clínica y su valor pronóstico en diferentes cohortes de pacientes con FA y distintos contextos clínicos.



©ESC 2020

Figura 4. Presentación clínica de la FA y resultados relacionados con la FA^{10,31,74-140}. CdV: calidad de vida; FA: fibrilación auricular; HR: hazard ratio; IC: insuficiencia cardiaca; IM: infarto de miocardio; VI: ventrículo izquierdo.

Los pacientes con FA pueden presentar distintos síntomas^{92,108,109,128,131}, pero un 50-87% están asintomáticos al principio^{75,82,88,111,117,120,125,127}, con un pronóstico posiblemente menos favorable^{79,82,87,88,117,119,127,134,139}. Los síntomas de FA de nueva aparición están menos estudiados^{92,105,108,109,127} y pueden cambiar con el tratamiento¹¹⁹, y las recurrencias de la FA suelen ser asintomáticas¹¹³.

Ictus/embolia sistólica: el riesgo anual de ictus relacionado con FA depende de las comorbilidades^{78,84,85,91,106,112}. El ictus cardioembólico asociado con la FA generalmente es grave, muy recurrente y a menudo es mortal o produce discapacidad permanente^{10,83,115}. En un registro poblacional, los pacientes con FA de nueva aparición también tuvieron tasas más altas de embolia sistémica⁸⁹.

Disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardiaca: múltiples mecanismos o alteraciones miocárdicas pueden llevar a la disfunción del VI^{102,138}, lo cual se asocia con altas prevalencia e incidencia de IC en pacientes con FA. Al compartir factores de riesgo comunes, la FA y la IC normalmente coexisten o pueden precipitarse/exacerbarse la una a la otra, lo cual resulta en una mortalidad significativamente mayor que la de cada una de estas enfermedades por separado¹⁴⁰.

Hospitalización: aproximadamente el 30% de los pacientes con FA ingresan en el hospital como mínimo 1 vez al año y el 10%, al menos 2 veces^{99,110,129}, lo cual representa el doble de probabilidades de hospitalización que para la población sin FA ajustada por edad y sexo (el 37,5 frente al 17,5% respectivamente)⁹⁸. En una cohorte nacional, la FA fue la causa principal de hospitalización del 14% de los pacientes hospitalizados, pero su tasa de mortalidad hospitalaria fue < 1%¹⁰¹. Las causas más comunes para la hospitalización de los pacientes con FA fueron alteraciones cardiovasculares (49%), causas no cardiovasculares (43%) y hemorragias (8%)¹²⁹.

Calidad de vida y estado funcional: más del 60% de los pacientes con FA tienen un deterioro significativo de la CdV y de la tolerancia al ejercicio^{81,88,136}, pero solo el 17% sufre síntomas discapacitantes⁸⁸. La CdV es significativamente peor para las mujeres^{81,107,114,124}, los jóvenes y los pacientes con comorbilidades¹¹⁸. La carga de la FA¹⁰⁰ también puede afectar a la CdV, pero solo la función psicológica fue predictiva de los síntomas y la CdV¹³⁶. Los pacientes con FA mostraron más frecuentemente trastornos de ansiedad¹²⁶ y tuvieron mayor carga de síntomas depresivos¹²³ y peor CdV, con trastornos de la personalidad de tipo D¹⁰³. La identificación de los síntomas clave y los condicionantes de la CdV es importante para establecer el tratamiento óptimo de la FA. Es importante también confirmar que los síntomas están relacionados con la FA o, en su ausencia, excluir la adaptación subconsciente a la vida con una capacidad física reducida preguntando a los pacientes si sienten falta de aire o fatiga de esfuerzo y documentando posibles mejoras tras la cardioversión.

Tabla 4

Clasificación de la FA

Patrón de FA	Definición
FA diagnosticada por primera vez	La FA no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella
FA paroxística	La FA se revierte espontáneamente o con una intervención en los primeros 7 días
FA persistente	La FA se mantiene durante más de 7 días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica tras más de 7 días
FA persistente de larga duración	FA continua más de 1 año tras adoptar una estrategia para el control del ritmo cardiaco
FA permanente	El paciente y el médico asumen la FA y no se adoptan nuevas medidas para restaurar o mantener el ritmo sinusal. La FA permanente representa más una actitud terapéutica del paciente y el médico que un atributo fisiopatológico inherente a la FA. Este término no debe emplearse en el contexto de una estrategia para el control del ritmo con fármacos antiarrítmicos o ablación con catéter. En caso de aplicarse medidas para el control del ritmo, la arritmia se reclasificaría como «FA persistente de larga duración»
<i>Terminología que no se debe emplear</i>	
FA aislada	Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la FA muestran que en cada paciente existe una causa para la FA. Por lo tanto, este término histórico puede producir confusión y no se debe emplear ¹⁴⁷
FA valvular/no valvular	Diferencia a los pacientes con estenosis mitral moderada/grave o válvulas cardiacas mecánicas de otros pacientes con FA, pero puede ser confuso ¹⁴⁸ y no se debe emplear
FA crónica	Tiene varias definiciones y no se debe emplear para describir a poblaciones de pacientes con FA

FA: fibrilación auricular.

© ESC 2020

Recomendaciones para la caracterización estructurada de la FA

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar la caracterización estructurada de la FA mediante la evaluación del riesgo de ictus, el estado sintomático, la carga de la FA y la evaluación del sustrato para optimizar la evaluación de todos los pacientes con FA en distintos niveles de atención sanitaria, informar las decisiones sobre tratamiento y optimizar la atención de los pacientes con FA ¹⁵¹	IIa	C

FA: fibrilación auricular.

^a Clase de recomendación.^b Nivel de evidencia.

© ESC 2020

mediciones más adecuadas¹⁵². El término «carga de FA» es diferente de «carga asociada con la FA», ya que esta se refiere a las consecuencias de la FA.

La carga clínica de la FA se determina normalmente por el patrón temporal de la FA¹⁴⁶ (tabla 4) y la monitorización mediante ECG intermitente¹⁵³, pero ninguno de los dos se corresponde bien con la monitorización electrocardiográfica a largo plazo. La relación entre la carga clínica de la FA y resultados específicos no está bien establecida¹⁵⁴, pero podría asociarse con un mayor riesgo de incidencia de IC¹⁵⁵ y mortalidad por todas las causas¹⁵⁶, mientras que la asociación con la calidad de vida (CdV) es compleja y los datos sobre deterioro cognitivo o demencia son insuficientes⁸⁶. Datos de ECA recientes coinciden en mostrar un riesgo tromboembólico residual significativamente más bajo en los pacientes anticoagulados con FA paroxística, comparada con FA persistente^{156–159}, mientras que los datos de ECA¹⁶⁰ y estudios observacionales^{161,162} realizados antes son contradictorios. Entre los pacientes que no recibían anticoagulación, el riesgo de ictus fue más bajo en la FA paroxística que en la FA no paroxística¹⁵⁶, y una mayor carga total de FA (pero no el episodio de FA más largo) se asoció de manera independiente con tasas más altas de complicaciones tromboembólicas¹⁶³. La carga clínica de la FA puede influir en la respuesta al tratamiento para el control del ritmo cardiaco^{164,165}. La presencia de FA durante más de 6 h a la semana (especialmente si aumenta a más de 24 h semanales) se asoció con un aumento de la mortalidad, especialmente entre las mujeres¹⁶⁶.

La evidencia disponible sobre la asociación entre la carga de la FA y los eventos relacionados con ella no son suficientes para guiar

6.2. Definición y evaluación de la carga de la fibrilación auricular

El término «carga» se refiere a varios aspectos de la FA (p. ej., aspectos epidemiológicos, económicos, etc.)¹⁴⁴. En relación con la monitorización continua basada en dispositivos, la «carga de FA» se define como el tiempo total de AHRE/FA subclínica durante un periodo específico de monitorización (p. ej., 1 día). Tanto el tiempo en FA como el periodo de monitorización se deben documentar al informar sobre la carga de FA (la mayoría de los estudios comunican el tiempo máximo en FA durante un periodo de 24 h), aunque de momento no se ha determinado cuáles son las

(Continuación)

Deterioro cognitivo/demencia: la FA puede producir deterioro cognitivo, que abarca desde la disfunción leve a la demencia^{97,104,141}, causado por ictus asintomático o clínicamente aparente u otras causas independientes del ictus no bien comprendidas^{94,96,97,122}. Varios estudios de resonancia magnética (RM) mostraron que la FA se asocia con el doble de riesgo de isquemia cerebral asintomática^{90,121,142}. En un reciente documento de consenso de expertos se han resumido los datos disponibles⁸⁶.

Mortalidad: la FA se asocia independientemente con el doble de riesgo de muerte por todas las causas en mujeres y un aumento de 1,5 veces en varones^{77,80,130,137}, con un aumento total de 3,5 veces del riesgo de muerte³¹. Si bien la explicación mecanicista de esta asociación tiene múltiples facetas, las comorbilidades asociadas tienen un papel muy importante⁹⁵. En un estudio reciente, las causas de muerte más comunes para pacientes con FA fueron la IC (14,5%), neoplasias malignas (23,1%) e infección /sepsis (17,3%), mientras que la mortalidad relacionada con el ictus fue de tan solo el 6,5%⁷⁶. Estos datos y otros más recientes indican que, además de la anticoagulación y el tratamiento de la IC, es necesario tratar activamente otras comorbilidades asociadas en un esfuerzo para reducir la mortalidad relacionada con la FA^{77,93,116,133}.

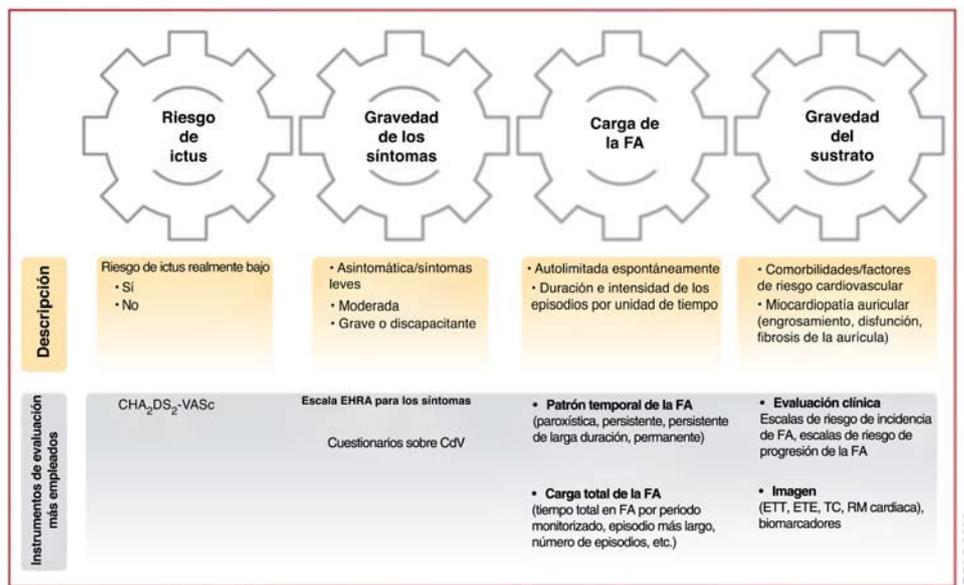


Figura 5. Esquema 4S-AF: un ejemplo de caracterización estructurada de la FA¹⁵¹ (del inglés *stroke risk, symptom severity, severity of AF burden, substrate severity*). AI: aurícula izquierda; CdV: calidad de vida; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65–74 años y sexo (mujer); EHRA: *European Heart Rhythm Association*; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; FA: fibrilación auricular; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

el tratamiento y no deben ser un factor importante a la hora de tomar decisiones médicas. El abordaje integral de todos los factores de riesgo cardiovascular modificables y las comorbilidades reduce la carga de la FA (sección 10.3).

6.3. Progresión de la fibrilación auricular

La transición de FA paroxística a FA no paroxística (o de FA subclínica a FA clínica)^{154,167–169} se caracteriza generalmente por el avance del remodelado estructural auricular o el empeoramiento de la miocardiopatía auricular.^{170,171}

La evaluación de la progresión de la FA depende de la duración de la monitorización del ritmo y del sustrato^{172,173}. Las tasas anuales de la progresión de la FA paroxística publicadas varían de $< 1\%$ al 15% (hasta el $27\text{--}36\%$ en estudios con seguimiento ≥ 10 años)^{169,174}. Entre los factores de riesgo de progresión de la FA se incluyen la edad, la insuficiencia cardiaca, la hipertensión, la ERC, las enfermedades pulmonares crónicas, la diabetes mellitus, el antecedente de ictus y las dimensiones de la aurícula izquierda (AI)¹⁶⁷, mientras que el valor predictivo añadido de biomarcadores no está claramente definido. La edad avanzada se asocia con FA permanente^{82,117,154} y otros factores desencadenantes también pueden tener algún papel, con distintos patrones de progresión que resultan de su interacción con el remodelado del sustrato¹⁷¹. La progresión a FA persistente o permanente se asocia con eventos cardiovasculares adversos, hospitalizaciones y muerte¹⁶⁶, pero no está claro si la progresión de la FA es un factor determinante de un pronóstico adverso o si es un marcador de la progresión de una enfermedad o un sustrato^{175,176}. El impacto real de diferentes intervenciones terapéuticas en diferentes momentos de la progresión de la FA y los resultados asociados con ellas tampoco están bien definidos.

6.4. Miocardiopatía auricular: definición, clasificación, implicaciones clínicas y evaluación diagnóstica

Progresos importantes en el conocimiento de los mecanismos y la trombogenicidad de la FA obligan a reconsiderar el papel de la miocardiopatía auricular (es decir, cambios en la estructura, la arquitectura, la contractilidad y la electrofisiología de la aurícula

que tienen manifestaciones clínicas potencialmente relevantes)¹⁷⁰.

La clasificación clínica de la miocardiopatía auricular debe basarse en la estructura, la morfología y la función eléctrica y mecánica de la aurícula, y su diagnóstico se podría realizar con base en parámetros fácilmente disponibles (p. ej., la etiología, el estado protrombótico¹⁷⁷ y las alteraciones del volumen y la función de la AI)¹⁷⁸. Algunos aspectos clínicos fundamentales en la FA (como la prevención de complicaciones tromboembólicas y la progresión de la FA) están relacionados con el remodelado auricular y, lo que es muy importante, la FA no es solo un factor de riesgo, sino también un marcador de miocardiopatía auricular, lo cual podría explicar la falta de una relación temporal entre la detección de la FA y el ictus¹⁷⁹.

El algoritmo diagnóstico para la miocardiopatía auricular debe seguir una estrategia paso a paso, en la que se identifiquen los factores de riesgo de miocardiopatía auricular¹⁷⁰, disfunción auricular eléctrica y mecánica¹⁸⁰ y el incremento del riesgo trombótico¹⁸¹. Son necesarios más datos para definir las implicaciones pronósticas y terapéuticas de distintas formas morfológicas y funcionales de la miocardiopatía auricular.

7. Cribado de la fibrilación auricular

Múltiples factores —como el aumento de la prevalencia de la FA, la detección de FA desconocida previamente en alrededor del 10% de los ictus isquémicos^{4,182}, la alta prevalencia de la FA asintomática¹¹⁷, la posibilidad de prevenir el ictus relacionado con la FA con el tratamiento adecuado y el uso creciente de instrumentos para la detección de la FA— han impulsado iniciativas internacionales para implementar el cribado de la FA en la práctica clínica¹⁷².

La FA asintomática se ha asociado independientemente con un aumento del riesgo de ictus y de la mortalidad, comparada con la FA sintomática^{82,117,127,183}. Los datos derivados de estudios sobre FA asintomática detectada de manera incidental constituyen la aproximación más cercana posible a la estimación del riesgo de ictus y muerte de sujetos con FA detectada por cribado, ya que retrasar el tratamiento para discernir la historia natural de la FA no



©ESC 2020

Figura 6. Métodos de cribado de la FA: palpación del pulso, monitores automáticos de PA, dispositivos de ECG de una derivación, dispositivos de FPG y otros sensores (que usan seismocardiografía, acelerómetros, giroscopios, etc.) que se emplean en aplicaciones para teléfonos inteligentes, bandas de muñeca y relojes. La detección intermitente de la FA mediante relojes inteligentes es posible gracias a los registros de FPG o ECG. Los relojes inteligentes y otros dispositivos portátiles pueden medir pasivamente la frecuencia del pulso en la muñeca mediante un sensor óptico de FPG y alertar al usuario en caso de irregularidad del pulso; estos sistemas integran un algoritmo específico para la detección de FA que analiza la irregularidad o la variabilidad del pulso^{172,173,188–196}. ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; PA: presión arterial; FPG: fotopletismografía.

Tabla 5Sensibilidad y especificidad de varios instrumentos de cribado de la FA, considerando el ECG de 12 derivaciones como técnica estándar¹⁷³

	Sensibilidad	Especificidad
Toma del pulso ²⁰³	87-97%	70-81%
Monitores de PA automatizados ²⁰⁴⁻²⁰⁷	93-100%	86-92%
ECG de una derivación ²⁰⁸⁻²¹¹	94-98%	76-95%
Aplicaciones para móviles ^{188,189,191,195,212,213}	91,5-98,5%	91,4-100%
Relojes ^{196,198,213,214}	97-99%	83-94%

©ESC 2020

ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; PA: presión arterial.

sería ético. Datos de estudios observacionales indican que la FA detectada por cribado responde al tratamiento del mismo modo que la FA detectada en exámenes médicos de rutina¹⁸³, por lo que favorecen el cribado de la FA.

Aunque la FA cumple muchos de los criterios establecidos para el cribado de enfermedades¹⁸⁴ (figura 2 del material adicional), son escasos los datos de ECA que confirmen los beneficios del cribado de la FA y proporcionen información sobre la elección de programas y estrategias óptimas para su implementación^{185,186}. En un futuro cercano, los avances en la tecnología de dispositivos móviles permitirán disponer de opciones económicas y prácticas para la detección de la FA y la evaluación de la carga de la FA.

7.1. Instrumentos de cribado

Los sistemas empleados para el cribado de la FA se muestran en la [tabla 5](#) y la [figura 6](#)^{173,187}.

La tecnología de dispositivos móviles para la salud se está desarrollando rápidamente, como los dispositivos para la detección de FA y otros propósitos (actualmente están disponibles más de 100.000 aplicaciones relacionadas con la salud y al menos 400 monitores de actividad portátiles)¹⁹⁷. Es preciso tener cuidado al utilizar estos dispositivos en la práctica clínica, ya que muchos de ellos no están validados clínicamente. Varios estudios han evaluado la detección de la FA mediante relojes inteligentes^{198,199}, con lo que se abren nuevas perspectivas para la detección de FA en poblaciones en riesgo concretas. Mediante el aprendizaje automático y la inteligencia artificial, se podría identificar a individuos con episodios de FA previos a partir de un registro de ECG de ritmo sinusal²⁰⁰, lo que supondría un gran avance tecnológico en la detección de la FA²⁰⁰.

El estudio Apple Heart²⁰¹ incluyó a 419.297 usuarios de aplicaciones para relojes inteligentes (media de edad, 40 años) en Estados Unidos; el 0,5% de ellos recibieron una notificación de pulso irregular (el 0,15% de los menores 40 años y el 3,2% de los mayores de 65). A partir de esta notificación, la monitorización con parche de ECG durante 1 semana reveló FA en el 34% de los participantes monitorizados. El estudio Huawei Heart²⁰² incluyó a 187.912 individuos (media de edad, 35 años; el 86,7% varones), de los que el 0,23% recibió una notificación de «sospecha de FA». De los individuos que recibieron seguimiento, el 87,0% tuvo FA confirmada, con el valor predictivo positivo de señales de fotopleletismografía del 91,6% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 91,5%-91,8%). De los individuos con FA confirmada, el 95,1% participaba en un programa de atención integral de la FA mediante una aplicación móvil para la FA (mAFA).

Cuando la FA se detecta mediante un instrumento de cribado, incluidos los dispositivos móviles o portátiles, es necesario que un médico con experiencia en la interpretación del ritmo analice un trazado de ECG de una derivación ≥ 30 s o un ECG de

12 derivaciones que muestre FA para establecer el diagnóstico definitivo de FA (los dispositivos que pueden registrar trazados de ECG permiten el análisis directo de dichos trazados). Cuando la detección de la FA no está basada en un trazado de ECG (p. ej., con dispositivos de fotopleletismografía) o en caso de duda en la interpretación del ECG proporcionado por un dispositivo, es preciso obtener un ECG adicional que confirme el diagnóstico (p. ej., ECG de 12 derivaciones, monitorización con Holter, etc.).

Los datos de la [tabla 5](#) se deben interpretar con cuidado, ya que en muchos estudios la evaluación de la sensibilidad y la especificidad se basa en pequeñas cohortes observacionales, con un riesgo sustancial de sesgos debido a la selección de las señales. Además, los algoritmos y las tecnologías aplicadas a dispositivos comercializados están en constante evolución.

Dos metanálisis recientes indican que el cribado de la FA mediante ECG no permite detectar más casos de FA que el cribado tomando el pulso²¹⁵.

7.2. Tipos y estrategias de cribado

Los tipos y estrategias de cribado de la FA usados más frecuentemente son el cribado oportunista y el cribado sistemático^{172,173,216} de individuos que superan cierta edad (normalmente ≥ 65 años) o con otras características que se asocian con un aumento del riesgo de ictus, mediante trazados de ECG intermitente o trazados de 30 s repetidos durante 2 semanas. No se ha definido la frecuencia más apropiada de la monitorización mediante teléfonos o relojes inteligentes. El cribado en atención primaria, farmacias o durante eventos comunitarios especiales son buenas opciones para la detección de la FA^{172,173}. En un metanálisis no se observó, en términos generales, una diferencia significativa entre el cribado sistemático y el oportunista ni entre la atención primaria y el cribado comunitario, pero la eficacia de las evaluaciones repetidas se asoció con una efectividad significativamente mejor.²¹⁵ Por otra parte, es muy importante organizar y estructurar la derivación de los casos de FA o de sospecha de FA detectados durante el cribado para su evaluación clínica posterior y para proporcionar a estos pacientes una atención médica adecuada.

7.3. Beneficios y riesgos del cribado de la fibrilación auricular

Las ventajas y las desventajas de la detección de la FA no diagnosticada previamente se muestran en la [figura 7](#)¹⁷³.

El cribado también puede identificar casos de FA conocida que no reciben tratamiento óptimo²¹⁷. Los registros de ECG intermitente multiplicaron por 4 la detección de FA no diagnosticada previamente²¹⁷. En el estudio REHEARSE-AF, en el que se comparó el uso de un sistema de ECG de 1 derivación basado en teléfonos inteligentes/tabletas 2 veces a la semana durante 12 meses frente a la atención médica habitual, se observó un aumento de 3,9 veces en la detección

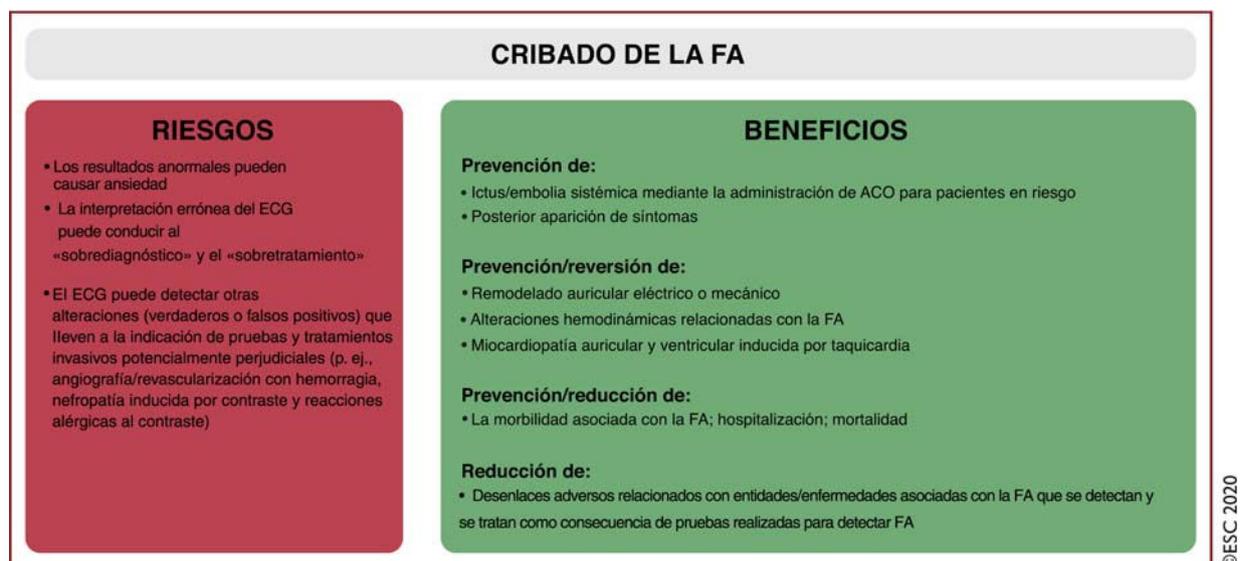


Figura 7. Beneficios y riesgos potenciales del cribado de la FA. ACO: anticoagulación oral; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular.

de FA en pacientes de 65 o más años²¹⁸. La información adecuada para el paciente y la organización de programas de cribado con interpretación rápida del ECG pueden reducir la ansiedad producida por la incertidumbre de que haya alguna anomalía.

7.4. Relación coste-eficacia del cribado de la fibrilación auricular

Los costes médicos relacionados con la FA justifican la implementación de estrategias para identificar y tratar la FA no diagnosticada²¹⁹. El cribado oportunista de la FA se asocia con menores costes que el cribado sistemático¹⁷³. Es importante seleccionar los instrumentos y los contextos más apropiados para el cribado de la FA²²⁰; en este sentido, se ha estimado que los programas de cribado basados en palpación del pulso, dispositivos portátiles de ECG y teléfonos inteligentes con algoritmos de fotopletomografía tienen un perfil favorable de coste-eficacia¹⁷². Tanto el cribado sistemático como el oportunista son más coste-efectivos que la práctica clínica habitual para pacientes de edad ≥ 65 años, aunque el cribado oportunista posiblemente sea más coste-efectivo que el cribado sistemático de la población¹⁴⁹¹.

7.5. Cribado de poblaciones con alto riesgo

7.5.1. El paciente anciano

El riesgo de FA (generalmente asintomática) e ictus aumenta con la edad^{82,127,221}, lo cual justifica el cribado de FA en las personas de edad avanzada. El cribado oportunista de la FA parece ser coste-efectivo en esta población (≥ 65 años)²²² y en individuos de 75-76 años monitorizados con ECG intermitente durante 2 semanas²²³.

Mediante la palpación del pulso o ECG a corto plazo, se calculó una prevalencia de FA del 4,4% de las personas de edad avanzada, con un 1,4% de FA no diagnosticada previamente, lo que indica un número necesario para el cribado igual a 70 individuos²²⁴. Los registros de ECG portátil repetido durante 2 semanas en una población no seleccionada de 75-76 años aumentó la detección de la FA asintomática hasta un 7,4% en sujetos con al menos 2 factores de riesgo de ictus²²⁵.

Recomendaciones sobre el cribado de la FA

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el cribado oportunista de la FA mediante la palpación del pulso o tiras de ritmo de ECG para pacientes mayores de 65 años ^{188,211,223,225}	I	B
Se recomienda revisar regularmente el marcapasos o DAI en busca de AHRE ^{c,224,226}	I	B
Durante el cribado de FA, se recomienda ^{217,218} : <ul style="list-style-type: none"> • Informar a los individuos objeto de cribado sobre la importancia de la detección de la FA y sus implicaciones terapéuticas • Organizar una plataforma estructurada de referencia para los casos de cribado positivos para una posterior evaluación clínica y confirmación del diagnóstico por personal médico y para proporcionar atención médica óptima a los pacientes con FA confirmada • El diagnóstico definitivo de FA en los casos de cribado positivos solo se establece cuando el médico revise el ECG de 12 derivaciones o 1 derivación (≥ 30 s) y confirme la presencia de FA 	I	B
Se debe considerar el cribado sistemático mediante ECG para la detección de FA en pacientes mayores de 75 años o con alto riesgo de ictus ^{212,224,227}	IIa	B

AHRE: episodios de frecuencia auricular rápida; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

^c Consulte las secciones 3.2 y 3.3 sobre criterios diagnósticos de FA y AHRE, y la sección 16 sobre el tratamiento de pacientes con AHRE.

8. Evaluación diagnóstica de la fibrilación auricular

Debido a que la FA frecuentemente ocurre en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o comorbilidades, en algunas ocasiones la FA puede ser indicio de una enfermedad no diagnosticada. De ahí que todos los pacientes con FA se pueden beneficiar de una evaluación cardiovascular completa (figura 8).

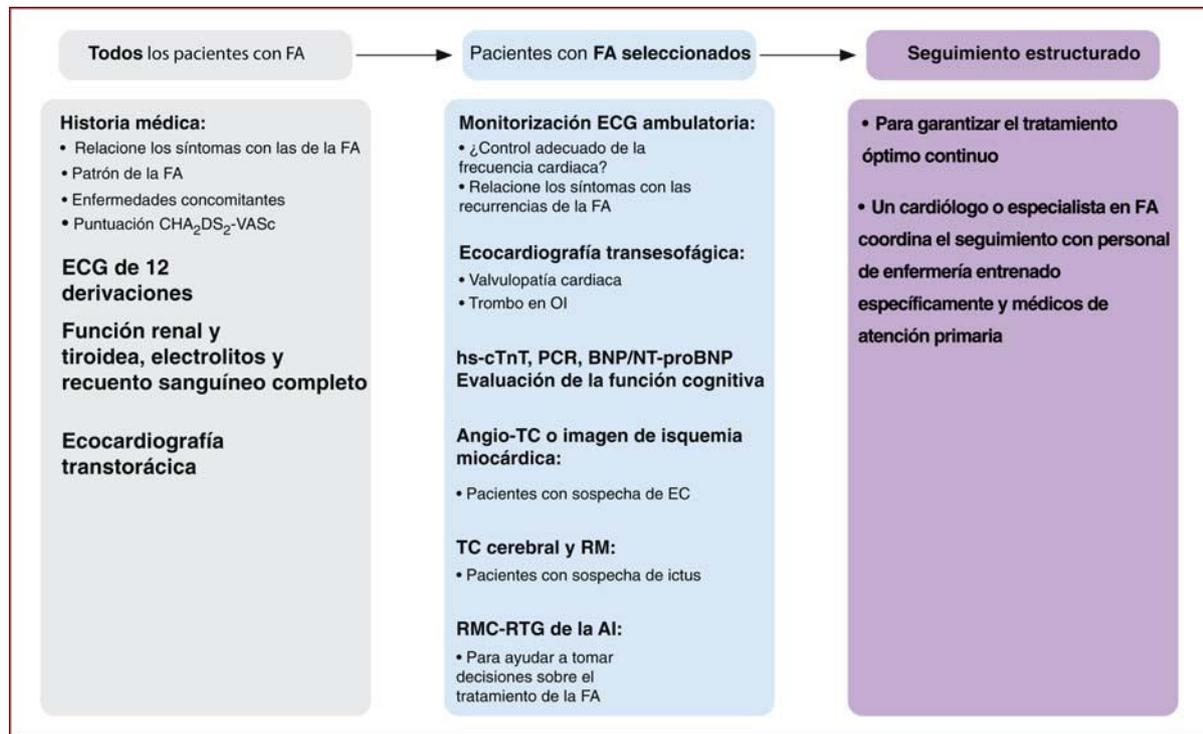


Figura 8. Proceso diagnóstico y seguimiento de los pacientes con FA. BNP: péptido natriurético cerebral; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; Hs-cTnT: troponina cardíaca T de alta sensibilidad; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; OI: orejuela izquierda; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; RMC-RTG: resonancia magnética cardíaca con realce tardío de gadolinio; TC: tomografía computarizada.

Tabla 6
Escala de síntomas de la EHRA

Escala	Síntomas	Descripción
1	Ninguno	La FA no causa síntomas
2a	Leves	La actividad diaria normal no está afectada por síntomas de FA
2b	Moderados	La actividad diaria normal no está afectada por los síntomas de la FA, pero los síntomas suponen un problema para el paciente
3	Graves	La actividad diaria normal está afectada por los síntomas de la FA
4	Discapacitantes	Se interrumpe la actividad diaria normal

©ESC 2020

El «paquete básico» para la evaluación diagnóstica de los pacientes con FA debe incluir la historia médica completa y la evaluación de enfermedades concomitantes, el patrón de FA, el riesgo de ictus, los síntomas relacionados con la FA, tromboembolia y disfunción del VI¹⁴³. Para todos los pacientes con FA, se recomienda realizar ECG de 12 derivaciones para establecer el diagnóstico de FA, evaluar la frecuencia ventricular durante la FA y comprobar la presencia de alteraciones de la conducción, isquemia o signos de cardiopatía estructural. Los análisis de laboratorio (función tiroidea y renal, electrolitos séricos y recuento sanguíneo completo) y la ecocardiografía transtorácica (función y dimensiones del VI, dimensiones de la AI, valvulopatía, dimensiones del corazón derecho y función sistólica) son necesarios para guiar el tratamiento. Dependiendo de las características específicas de los pacientes, se podría obtener información específica adicional. La mayoría de los pacientes con FA requieren seguimiento regular

(atención primaria) para garantizar un tratamiento óptimo continuo.

8.1. Síntomas y calidad de vida

Puesto que la FA puede cursar sin síntomas o llegar a producir síntomas discapacitantes y que la gravedad de los síntomas influye en las decisiones sobre el tratamiento para el control del ritmo (incluida la ablación con catéter), se debe caracterizar el estado sintomático mediante la escala de la *European Heart Rhythm Association* (EHRA)²²⁸ (tabla 6) y esclarecer la relación de los síntomas con la FA (especialmente cuando son inespecíficos, como falta de aire, fatiga, malestar en el pecho, etc.), ya que los síntomas pueden producirse por factores de riesgo cardiovascular no diagnosticados o tratados inadecuadamente o por otras entidades patológicas²²⁹.

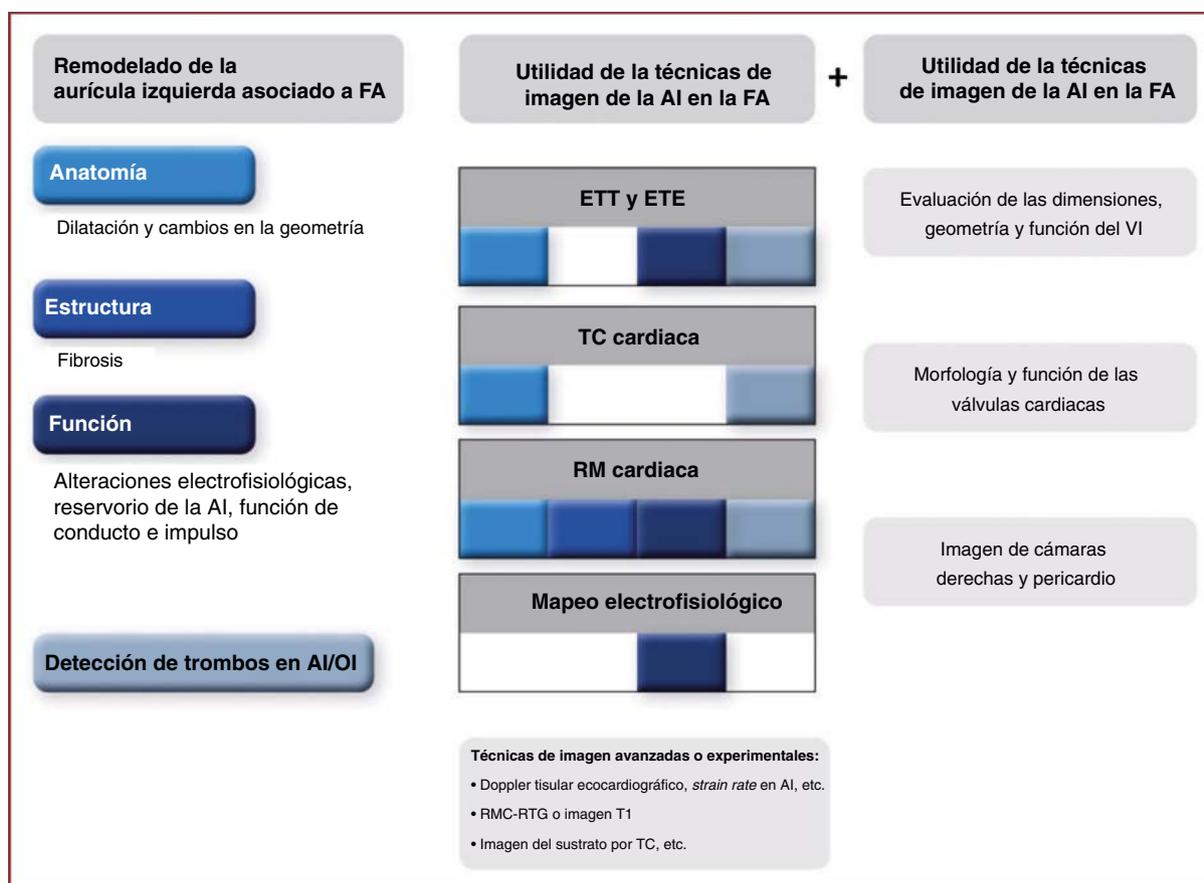


Figura 9. Técnicas de imagen en la FA. La imagen anatómica proporciona información sobre el tamaño y la forma de la AI y sobre la presencia de fibrosis. La evaluación más precisa de la dilatación de la AI se obtiene mediante RMC o TC. Para la evaluación sistemática, se emplea la ecocardiografía transtorácica bidimensional (2 D) o, preferiblemente, tridimensional (3 D). Los valores de volumen normales en la ecocardiografía 3 D son de 15–42 ml/m² en varones y 15–39 ml/m² en mujeres²⁵⁰. Se ha descrito la evaluación de la fibrosis de la AI con RMC-RTG, pero rara vez se hace en la práctica clínica²⁵¹. La imagen funcional incluye el Doppler tisular (TDI) y la técnica de *strain rate*; el primero mide las velocidades del miocardio tanto en sístole como en diástole, mientras que la segunda refleja la contracción activa de la AI. El intervalo PA-TDI refleja el retraso electromecánico de la aurícula (el tiempo total de conducción de la AI, el intervalo de tiempo entre la onda P en ECG y la A' [pico de velocidad auricular] en TDI) y refleja también el *strain rate* de la AI²⁵². La infiltración de grasa epicárdica en la pared de la AI puede ser un marcador temprano de inflamación y se puede detectar mediante TC cardíaca o RMC²⁵³. Antes de la ablación de la FA, la TC o la RMC permiten visualizar la anatomía de las venas pulmonares. AI: aurícula izquierda; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; FA: fibrilación auricular; OI: orejuela izquierda; RM: resonancia magnética; RMC-RTG: resonancia magnética cardíaca con realce tardío de gadolinio; TC: tomografía computarizada; TDI: Doppler tisular; VI: ventrículo izquierdo.

Para algunos pacientes con FA, se recomienda la monitorización con ECG a largo plazo para evaluar el control de la frecuencia cardíaca y relacionar los síntomas con los episodios de FA. En ocasiones, la asociación entre los síntomas y la FA solo se puede establecer retrospectivamente tras el éxito de una intervención para el control del ritmo. En casos seleccionados, el intento de reversión a ritmo sinusal mediante cardioversión y la cuantificación de la percepción del paciente sobre los síntomas con un instrumento de evaluación validado (tabla 4 del material adicional) puede aportar información esencial para tomar decisiones sobre la ablación con catéter de la FA (sección 10.2).

La mejoría sintomática y funcional gracias a los tratamientos para el control del ritmo (cardioversión^{232–234}, fármacos antiarrítmicos [FAA] y procedimientos de ablación con catéter de la FA^{235–242}) depende en gran medida del mantenimiento del ritmo sinusal²⁴³; sin embargo, la CdV podría mejorar pese a las recurrencias de la FA, excepto cuando la carga de FA sea alta²⁴⁴ (p. ej., > 2 h al día)¹⁰⁰, debido a la optimización del control de los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades²⁴⁵ o al efecto esperado del tratamiento. Los efectos del tratamiento^{246,247} se apoyan en informes que confirman la mejoría de la CdV a los

10 años de la ablación con catéter de la FA paroxística en pacientes con una tasa de progresión de la FA baja²⁴⁸.

8.2. Sustrato

El sustrato de la FA se relaciona con la dilatación y la fibrosis de la AI, que después son causa de la disfunción de la AI y el retraso de la conducción electromecánica.

Las técnicas de imagen multimodal no invasiva pueden proporcionar toda la información necesaria (figura 9)^{249,250}.

La ecocardiografía transesofágica (ETE) se puede usar en pacientes seleccionados para evaluar la presencia de valvulopatía o trombos en la orejuela de la aurícula izquierda (OI); se puede realizar una angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) coronaria para la evaluación de EC; se puede usar la TC/resonancia magnética (RM) cerebral cuando se sospeche ictus. Se han descrito varios predictores específicos del ictus: dilatación de la AI, contraste espontáneo en la AI, *strain* reducido en la AI, trombo en la OI, velocidad pico baja en la OI (< 20 cm/s) y anatomía de la OI en forma de «ala de pollo» (en la TC)²⁵⁰.

Recomendaciones para la evaluación diagnóstica de los pacientes con FA

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con FA se recomienda: • Evaluar los síntomas relacionados con la FA (como fatiga, cansancio, disnea relacionada con el esfuerzo, palpitaciones y dolor torácico) y cuantificar el estado sintomático de los pacientes mediante la escala EHRA modificada antes y después de instaurar el tratamiento ^{230,232} • Evaluar los síntomas relacionados con la FA antes y después de la cardioversión de la FA persistente para guiar las decisiones sobre el tratamiento antiarrítmico ^{230,232}	I	C

©ESC 2020

EHRA: European Heart Rhythm Association; FA: fibrilación auricular.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

9. ATENCIÓN INTEGRADA DE LOS PACIENTES CON FA

9.1. Definición y componentes de la atención integrada de los pacientes con fibrilación auricular

La atención integrada de los pacientes con FA requiere una vía de atención individualizada, coordinada y acordada por un equipo multidisciplinario para proporcionar un tratamiento óptimo (figura 10 y figura 11). La figura central de este enfoque es el paciente; se debe discutir las opciones terapéuticas y acordar un plan de tratamiento en consulta con profesionales de la salud. El tratamiento puede cambiar con el paso del tiempo debido a la aparición de nuevos factores de riesgo y síntomas, progresión de la enfermedad y nuevos tratamientos disponibles.

9.2. Equipo multidisciplinario de fibrilación auricular

La atención integrada de la FA requiere la coordinación de un equipo multidisciplinario (figura 11) formado según las necesidades individuales de los pacientes y la disponibilidad local de servicios. Los pacientes complejos pueden beneficiarse de la atención de un equipo multidisciplinario que incluya a especialistas relevantes, a su médico de atención primaria (para la atención médica después del alta hospitalaria) y a su familia/cuidadores. La participación del paciente y su familia/cuidadores es esencial para el éxito del tratamiento de la FA.

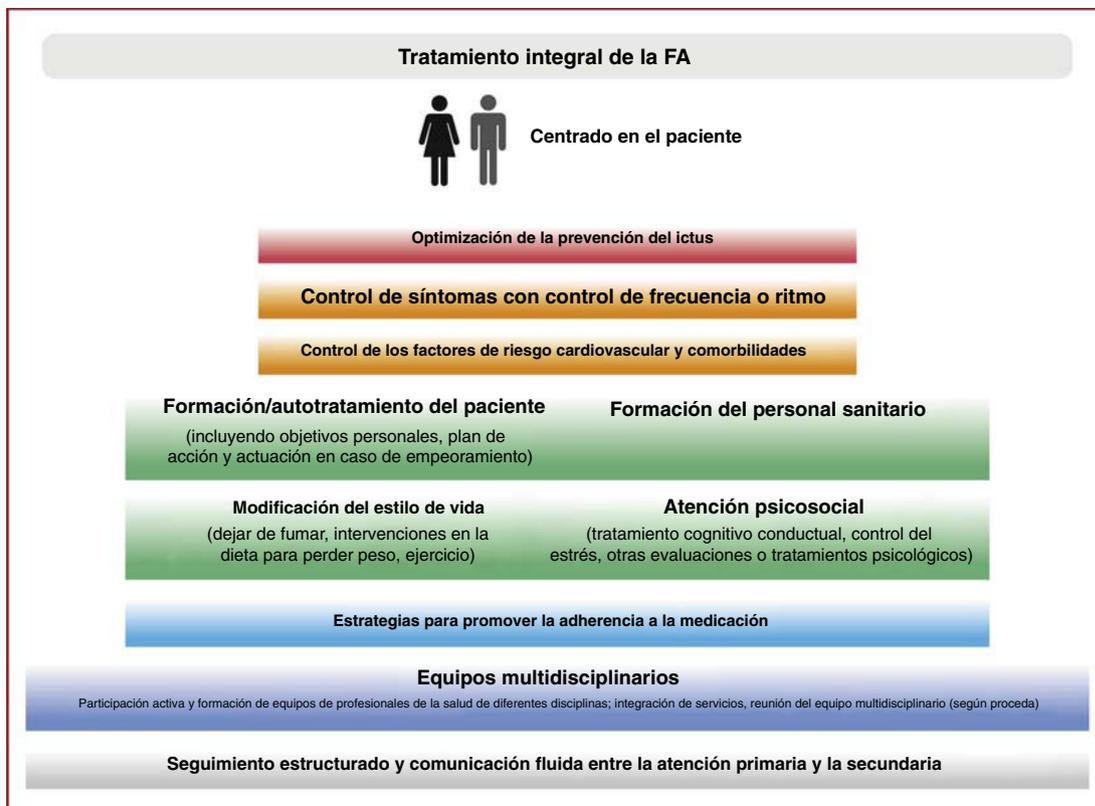
9.2.1. El papel de los sistemas de salud y restricciones presupuestarias

El tratamiento óptimo de la FA requiere un sistema de salud adecuadamente estructurado y recursos económicos considerables²⁵⁴. La asignación de recursos varía según las distintas estructuras de los sistemas de salud y las restricciones presupuestarias en diversas zonas geográficas. Las importantes desigualdades en el acceso a recursos para la atención médica relacionada con la FA aparecen documentadas en el *ESC Atlas on Cardiovascular Disease*, recientemente publicado²⁵⁵. Es preciso optimizar el uso de los recursos disponibles para reducir los ictus, mejorar los síntomas y tratar las comorbilidades.

9.3. Participación de los pacientes y la toma de decisiones compartida

9.3.1. Valores y preferencias de los pacientes

Obtener información sobre los valores, objetivos y preferencias de los pacientes debe ser el primer paso de la toma de decisiones



©ESC 2020

Figura 10. Componentes del tratamiento integral de la FA. FA: fibrilación auricular.

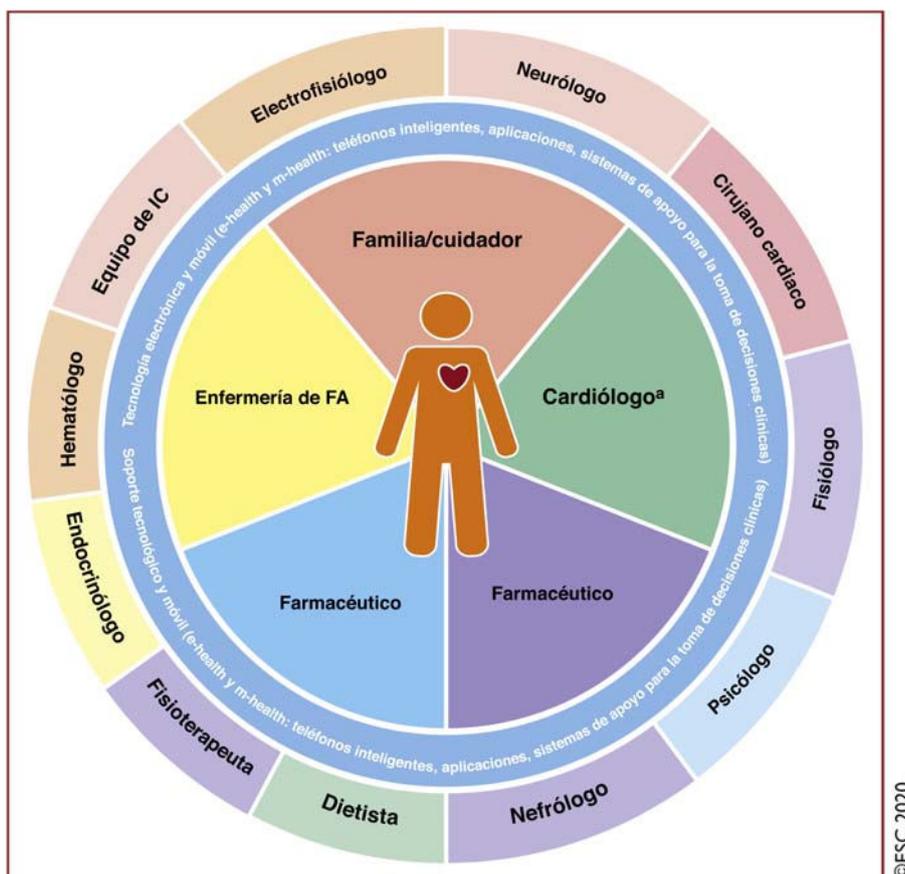


Figura 11. Equipo para la atención integral de pacientes con FA (un ejemplo). La figura muestra la composición de un posible equipo de FA que incluye a diferentes especialistas para el cuidado de pacientes individuales según sus necesidades. FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca.

*Dependiendo de la práctica local, podría tratarse de un cardiólogo general con un interés especial en arritmias/FA o un electrofisiólogo.

compartida^{256,257}. Estudios cualitativos demuestran que hay una discordancia recurrente entre los proveedores de asistencia sanitaria, que creen compartir la toma de decisiones, y los pacientes, que se sienten objeto de un modelo paternalista^{109,258–261}, y la percepción errónea de que numerosos pacientes prefieren no participar en este proceso y dejan las decisiones al criterio de su médico^{259,262–266}. En la toma de decisiones compartida²⁶¹, se debe valorar detenidamente y respetar la importancia que el paciente concede a la prevención del ictus y el control del ritmo, y los respectivos riesgos de muerte, ictus y sangrado mayor, además de la carga del tratamiento^{257,264,266–268}.

9.3.2. Formación de los pacientes

El conocimiento de los pacientes sobre la FA y su tratamiento suele ser escaso^{257,269–272}, especialmente cuando se diagnostica por primera vez, momento en el que se discuten y se toman la mayoría de las decisiones sobre el tratamiento.

En el *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* hay información sobre recursos útiles que pueden ayudar a la formación de los pacientes con FA²⁷³, aunque por sí sola la formación suele ser insuficiente para generar y mantener la adherencia a la medicación y las modificaciones del estilo de vida.

9.4. Formación de los profesionales de la salud

Se han desarrollado métodos combinados dirigidos a profesionales de la salud en los que se adaptaron la formación y el

entrenamiento a las necesidades individuales; estos métodos incluyen tecnología inteligente, recursos en la red o cursos presenciales de actualización, o una combinación de todos ellos²⁷⁴. El sistema mAFA (aplicaciones móviles para la FA), que integra herramientas para la toma de decisiones y la formación de profesionales médicos, se desarrolló con éxito y posteriormente se probó en un ECA de resultados²⁷⁵. La formación por sí sola no basta para cambiar la actitud de los profesionales médicos²⁷⁶. En el estudio IMPACT-AF²⁷⁷, una intervención educativa multidimensional, que incluía la formación de profesionales médicos y retroalimentación, resultó en un aumento significativo del porcentaje de pacientes tratados con anticoagulación oral.

9.5. Adherencia al tratamiento

Los factores que afectan a la adherencia al tratamiento pueden agruparse en: factores relacionados con el paciente (p. ej., características demográficas, comorbilidades, deterioro cognitivo, polifarmacia, efectos secundarios del tratamiento, salud mental, comprensión del régimen de tratamiento), factores relacionados con el médico (conocimientos, concienciación sobre las guías, experiencia, enfoque multidisciplinario) y factores relacionados con el sistema de salud (contexto de trabajo, acceso a tratamientos, costes)²⁷⁸.

Para promover la adherencia al tratamiento, es esencial informar adecuadamente al paciente sobre las opciones de tratamiento, cómo mantener la adherencia y las consecuencias de no mantenerla, además de abordar las expectativas que el paciente tiene en cuanto a los objetivos del tratamiento. Las

Tabla 7

Factores de riesgo de ictus en pacientes con FA

Factores de riesgo clínicos más estudiados (revisión sistemática) ³²⁴	Estudios positivos/todos los estudios	Otros factores de riesgo clínicos ³²⁵	Biomarcadores en técnicas de imagen ^{291,326–328}	Biomarcadores en sangre/orina ^{329–332}
Ictus/AIT/embolia sistémica	15/16	Función renal afectada/ERC	Ecocardiografía	Troponinas cardíacas T o I Péptidos natriurés Cistatina C Proteinuria AclCr/TFGe PCR IL-6 Gdf-15 Factor von Willebrand Dímero D
Hipertensión	11/20	AOS	Dilatación de la AI Contraste ecocardiográfico espontáneo o trombos en la AI Velocidades bajas en la OI Placa aórtica compleja	
Envejecimiento (por década)	9/13	MCH		
Cardiopatía estructural	9/13	Amiloidosis en enfermedades degenerativas cerebrales y cardíacas		
Diabetes mellitus	9/14	Hiperlipemia	Imagen cerebral	
Valvulopatía	6/17	Tabaquismo		
ICC/disfunción del VI	7/18	Síndrome metabólico ³³³		
Sexo (mujer)	8/22	Malignidad	Enfermedad de vasos pequeños	

©ESC 2020

AclCr: aclaramiento de creatinina; AI: aurícula izquierda; AIT: accidente isquémico transitorio; AOS: apnea obstructiva del sueño; ERC: enfermedad renal crónica; GDF-15: factor de diferenciación de crecimiento 15; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IL-6: interleucina 6; OI: orejuela izquierda; PCR: proteína C reactiva; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VI: ventrículo izquierdo.

revisiones regulares con algún miembro del equipo multidisciplinario son importantes para identificar la falta de adherencia e implementar estrategias para mejorarla si fuera preciso.

9.6. Herramientas tecnológicas para el tratamiento de la fibrilación auricular

Los sistemas de apoyo para la toma de decisiones clínicas son sistemas inteligentes que digitalizan y proporcionan recomendaciones basadas en la evidencia, vías de actuación clínica y algoritmos para facilitar la administración de tratamientos individualizados, a tiempo y basados en la evidencia.

El proyecto MobiGuide²⁷⁹ y diversas aplicaciones^{280–283} (tablas 5 y 6 del material adicional) se han llevado a la práctica para promover la formación de los pacientes, mejorar la comunicación entre los pacientes y los profesionales de la salud y fomentar la participación activa de los pacientes. El consorcio ESC/CATCH-ME desarrolló una aplicación para teléfonos inteligentes/tablets²⁸¹ para pacientes con FA, pero aún no se ha probado prospectivamente. Una revisión Cochrane²⁸⁴ demostró que la ayuda al paciente para tomar decisiones reduce los conflictos en la toma de decisiones^{285–288}. Sin embargo, resultados contradictorios^{277,289,290} ponen de manifiesto la necesidad de llevar a cabo estudios adicionales con un diseño riguroso, que incluya la evaluación del efecto de las intervenciones en los eventos clínicos.

9.7. Ventajas de la atención integrada de los pacientes con fibrilación auricular

No se dispone de suficientes datos sobre la eficacia de la atención integrada de la FA. Los estudios de intervención realizados varían ampliamente en número y contenido de la «atención integrada» que se empleó. En 6 estudios –1 análisis por grupos²⁹¹, 4 ECA^{277,292–295} y 1 estudio de tipo «antes y después»²⁹⁴– sobre la atención integrada de la FA, se observaron resultados contradictorios (tabla 7 del material adicional). Dos estudios^{292,294} y 1 metanálisis²⁹⁶ comunicaron tasas significativamente más bajas de hospitalización y muerte cardiovascular con atención integrada basada en personal de enfermería, mientras que en otros estudios

no se observó efecto de la atención integrada en estas variables. Un estudio multidimensional²⁷⁷ demostró mejores tasas de anti-coagulación oral en el grupo de intervención a los 12 meses. En el estudio IMPACT-AF²⁷⁷ no se encontró ninguna diferencia significativa en la variable compuesta de eficacia (consulta no planificada en el servicio de urgencias o la hospitalización cardiovascular) ni en la variable principal de seguridad (sangrado mayor), entre el grupo de intervención y el grupo asignado a cuidados médicos habituales.

9.8. Medidas o estrategias para implementar la atención integrada

La atención integrada de la FA requiere un cambio en el enfoque de la atención que ahora reciben los pacientes, para avanzar desde un modelo de equipo multidisciplinario a un proceso de trabajo interdisciplinario, que incluya el cambio de comportamiento de los miembros del equipo de FA y otros actores clave, incluidos los pacientes y sus familias^{297,298} (figura 3 del material adicional).

Para saber si se ha implementado la atención integrada en la práctica clínica y evaluar su impacto en los resultados más relevantes (mortalidad, ictus, hospitalización, CdV, reducción de los síntomas, etc.), es preciso documentar una serie específica de medidas estándares internacionales establecidas (figura 4 del material adicional)²⁹⁹. De este modo, también se podría identificar las áreas que requieren un mayor desarrollo.

9.9. Carga del tratamiento

La carga del tratamiento percibida por el paciente³⁰⁰ se define como la carga de trabajo que impone el servicio de salud al paciente y su efecto en el funcionamiento y el bienestar del paciente, aparte de los efectos secundarios específicos del tratamiento^{301,302}. Incluye todo lo que los pacientes hacen por su salud (gestión de la medicación, automonitorización, consultas con el médico, análisis de laboratorio, cambios en el estilo de vida) y el impacto de la atención médica en sus relaciones sociales, lo cual podría afectar a la adherencia al tratamiento^{303,304}, la CdV y los resultados (p. ej., hospitalización y supervivencia)^{305,306}. La

carga del tratamiento percibida por el paciente depende de su conocimiento de la enfermedad³⁰². Pacientes con regímenes de tratamiento similares pueden percibir cargas del tratamiento muy diferentes³⁰⁷, y también hay diferencias entre la evaluación de la carga del tratamiento realizada por el médico y la percepción del paciente, lo cual indica que la experiencia del paciente no se comparte en profundidad durante las consultas^{302,308,309}.

La carga del tratamiento puede ser abrumadora para los pacientes con múltiples enfermedades crónicas³⁰¹ (como ejemplo, los pacientes con 3 enfermedades crónicas tienen que tomar unos 6-12 medicamentos al día, asistir a consultas médicas 1,2-5,9 veces al mes y pasar 49,6-71,0 h al mes en actividades relacionadas con la salud)³¹⁰. Aún se desconoce en gran medida la carga del tratamiento para los pacientes con FA. En un estudio prospectivo de un centro, la carga total del tratamiento percibida por los pacientes con FA fue mayor que la de los pacientes con otras enfermedades crónicas (el 27,6 frente al 24,3%; $p = 0,011$), y 1 de cada 5 pacientes con FA refirió una carga del tratamiento tan alta que podría poner en cuestión la sostenibilidad de su tratamiento. Cabe destacar que los pacientes atribuyeron la carga más alta del tratamiento a aspectos relacionados con el sistema de salud (p. ej., asistir a citas médicas, etc.) y a las exigencias de los cambios en el estilo de vida. Las mujeres y los pacientes más jóvenes se asociaron de manera independiente y significativa con una carga del tratamiento más alta, mientras que los anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K (NACO) y el control del ritmo redujeron las probabilidades de una carga alta del tratamiento en más del 50%³¹¹.

La discusión sobre la carga del tratamiento debe formar parte integral de la toma de decisiones compartida con el paciente informado, y la carga del tratamiento se puede evaluar mediante cuestionarios validados³¹².

9.10. Resultados referidos por los pacientes

Actualmente está en aumento el interés por incluir los resultados referidos por los pacientes (RRP) como criterios de valoración en estudios clínicos³¹³ y documentarlos sistemáticamente³¹⁴⁻³¹⁶ para mejorar la atención médica y evaluar el éxito del tratamiento desde la perspectiva de los pacientes. La experiencia de los pacientes de la FA y su tratamiento es muy subjetiva; el tratamiento de la FA se ha vuelto cada vez más complejo y esto podría resultar en una significativa carga del tratamiento y una peor CdV relacionada con la salud.

Medir los resultados que son importantes para los pacientes, además de las variables clínicas objetivas (muerte, ictus, sangrado mayor, etc.) puede aportar información útil para el tratamiento de la FA. Un consorcio internacional formado por pacientes con FA y profesionales sanitarios ha identificado los siguientes RRP como medidas importantes para la FA: CdV relacionada con la salud, funcionamiento físico y emocional, función cognitiva, gravedad de los síntomas, tolerancia al ejercicio y capacidad para trabajar (figura 4 del material adicional)²⁹⁹; las medidas de los RRP pueden servir para evaluar estos factores, y el ICHOM ha desarrollado una serie de medidas estándar para la FA y propone algunos instrumentos para la evaluación de los RRP²⁹⁹. Los sistemas informáticos de salud pueden ayudar a captar los datos de los RRP. A pesar del creciente interés por el papel de la medición de RRP en la atención sanitaria, pocos estudios y registros han empleado instrumentos validados para recoger estos datos³¹³. La implementación de las medidas de RRP en la atención de los pacientes con FA se aborda en un documento de consenso de expertos elaborado por la EHRA en colaboración con representantes de los pacientes³¹⁷.

Recomendaciones sobre una estrategia terapéutica integral para la FA

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para optimizar la toma de decisiones compartida sobre opciones específicas de tratamiento de la FA, se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> • Informar al paciente sobre las ventajas/limitaciones y los riesgos/beneficios asociados con las opciones de tratamiento que se están valorando y • Discutir con el paciente la potencial carga del tratamiento e incluir en la toma de decisiones la percepción del paciente sobre ello 	I	C
Se recomienda recoger regularmente los RRP para medir la eficacia del tratamiento y mejorar el cuidado de los pacientes	I	C
Para mejorar los resultados clínicos, se debe estructurar una estrategia multidisciplinaria integral que incluya a los profesionales de la salud, los pacientes con FA y sus familiares o cuidadores ^{277,292-294,296,297}	Ila	B

©ESC 2020

FA: fibrilación auricular; RRP: resultado referido por el paciente.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

10. ATENCIÓN AL PACIENTE: LA VÍA ABC DE ATENCIÓN INTEGRADA

La estrategia *Atrial fibrillation Better Care* de atención integral de la FA (denominada la vía ABC: «A», anticoagulación/prevención del ictus; «B», buen control de los síntomas; «C», control de los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades)³¹⁸ permite optimizar la atención de los pacientes con FA en todos los niveles de atención sanitaria y entre diferentes especialidades. Comparada con la atención estándar, la implementación de la vía ABC se ha asociado con menor riesgo de muerte por cualquier causa, menor incidencia de la variable compuesta de ictus/sangrado mayor/muerte cardiovascular y primera hospitalización³¹⁹, tasas más bajas de eventos cardiovasculares^{320,321} y menos costes relacionados con la salud³²². En el estudio prospectivo y aleatorizado mAFA-II, la variable compuesta se redujo significativamente con las intervenciones de la vía ABC, comparada con la atención estándar (el 1,9 frente al 6,0%; *hazard ratio* [HR] = 0,39; IC95%, 0,22-0,67; $p < 0,001$)³²³.

10.1. «A»: anticoagulación/prevención del ictus

Esta sección aborda la FA en ausencia de estenosis mitral grave o prótesis valvular cardiaca (para la FA con enfermedad valvular, véase la sección 11.7)¹⁴⁸.

10.1.1. Evaluación del riesgo de ictus

En términos generales, la FA aumenta en 5 veces el riesgo de ictus, pero este riesgo no es homogéneo, ya que depende de la presencia de factores o modificadores específicos del riesgo de ictus. Los factores clínicos más importantes del riesgo de ictus se identificaron a partir de los grupos de pacientes no anticoagulados de ECA históricos que se realizaron hace más de 20 años, a pesar de que estos estudios solo aleatorizaron a menos del 10% de los pacientes cribados y muchos de los factores de riesgo comunes no se registraron o no se definieron de manera homogénea³²⁴. Estos datos se complementaron con datos de grandes cohortes de estudios observacionales que estudiaron a pacientes que no estarían incluidos en dichos ECA. Posteriormente, varios marcadores biológicos de imagen, sangre y orina (biomarcadores) se han

Tabla 8
Escala CHA₂DS₂-VASc³³⁴

Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc Factores de riesgo y definiciones		Puntos	Comentarios
C	Insuficiencia cardiaca congestiva IC clínica o evidencia objetiva de disfunción del VI moderada-grave o MCH	1	Descompensación de la IC reciente, independientemente de la FEVI (por lo tanto, incorpora la IC-FER y la IC-FEC) o disfunción del VI moderada-grave (aunque sea asintomática) en imagen cardiaca ³³⁵ ; la MCH confiere alto riesgo de ictus ³³⁶ y los ACO son beneficiosos para reducir el riesgo de ictus ³³⁷
H	Hipertensión o tratamiento antihipertensivo	1	El antecedente de hipertensión puede producir cambios vasculares que predisponen al ictus, y una PA bien controlada hoy puede no estarlo con el paso del tiempo ³²⁴ . PA no controlada: el objetivo óptimo para la PA que se asocia con el menor riesgo de ictus isquémico, muerte y otras complicaciones cardiovasculares es 120-129/< 80 mmHg ³³⁸
A	Edad ≥ 75 años	2	La edad es un potente factor de riesgo de ictus, que aumenta en la mayoría de las cohortes de población a partir de los 65 años ³³⁹ . Aunque el riesgo relacionado con la edad aumenta continuamente, por cuestiones prácticas se otorga 1 punto a los pacientes de 65-74 años y 2 puntos a los mayores de 75
D	Diabetes mellitus Tratamiento hipoglucemiante oral o insulina o glucosa en ayunas > 125 mg/dl (7 mmol/l)	1	La DM es un factor de riesgo de ictus bien establecido; recientemente se han relacionado el riesgo de ictus con la duración de la DM (a mayor duración, mayor riesgo de tromboembolia) ³⁴⁰ y la presencia de daño orgánico relacionado con la DM (p. ej., retinopatía) ³⁴¹ . En términos generales, la DM1 y la DM2 confieren un riesgo tromboembólico similar en pacientes con FA, aunque el riesgo puede aumentar ligeramente en los menores de 65 años con DM2, comparados con los pacientes con DM1 ³⁴²
S	Ictus Antecedente de ictus, AIT o tromboembolia	2	El antecedente de ictus, embolia sistémica o AIT confiere un riesgo particularmente alto de ictus isquémico, y por ello se le otorgan 2 puntos. Normalmente excluidos de los ECA, los pacientes con FA y HIC (incluido el ictus hemorrágico) tienen después un riesgo de ictus isquémico muy alto. Estudios observacionales recientes indican que estos pacientes podrían beneficiarse de los ACO ³⁴³⁻³⁴⁵
V	Enfermedad vascular EC angiográficamente significativa, IM previo, EAP o placa aórtica	1	La enfermedad vascular (EAP o IM) confiere un exceso de riesgo del 17-22%, especialmente en pacientes asiáticos ³⁴⁶⁻³⁴⁸ . La EC angiográficamente significativa también es un factor independiente de riesgo de ictus isquémico en pacientes con FA (tasa ajustada de incidencia, 1,29; IC95%, 1,08-1,53) ³⁴⁹ . La presencia de placa compleja en la aorta descendente, como un indicador de enfermedad vascular significativa, también es un importante predictor de riesgo de ictus isquémico ³⁵⁰
A	Edad 65-74 años	1	Véase «Edad ≥ 75 años» más arriba. Datos recientes recabados en países asiáticos indican que el riesgo de ictus puede aumentar a partir de los 50-55 años de edad y que en pacientes asiáticos se puede emplear la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc modificada ^{351,352}
Sc	Sexo (mujer)	1	Es un modificador del riesgo, más que un factor de riesgo de ictus ³⁵³
Puntuación máxima		9	

ACO: anticoagulantes orales; AIT: accidente isquémico transitorio; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECA: ensayo controlado aleatorizado; FA: fibrilación auricular; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; HIC: hemorragia intracranial; IM: infarto de miocardio; MCH: miocardiopatía hipertrófica; PA: presión arterial; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo.

asociado con el riesgo de ictus (tabla 7)^{324,325}. Además, la FA no paroxística se ha asociado con un aumento de las tromboembolias (HR ajustado multivariable = 1,38; IC95%, 1,19-1,61; p < 0,001), comparada con la FA paroxística¹⁵⁶. Cabe destacar que muchos de los factores de riesgo de complicaciones relacionadas con la FA son también factores de riesgo de FA³³.

Los factores de riesgo de ictus habituales se resumen en la escala clínica de riesgo CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo femenino) (tabla 8)³³⁴. Las escalas de riesgo tienen que buscar un equilibrio entre la simplicidad y el pragmatismo frente a la precisión³⁵⁴⁻³⁵⁶. Como cualquier otra escala basada en factores de riesgo clínicos, el rendimiento de la escala CHA₂DS₂-VASc es discreto a la hora de identificar a los pacientes con riesgo alto que pueden sufrir complicaciones tromboembólicas, pero los pacientes identificados como en riesgo bajo —CHA₂DS₂-VASc de 0 puntos (los varones) o 1 punto (las mujeres)— coinciden en tasas bajas de ictus isquémico

o mortalidad (< 1%/año) y no requieren tratamiento para la prevención del ictus.

El sexo femenino es un modificador del riesgo de ictus dependiente de la edad, más que un factor de riesgo en sí mismo^{357,358}. Estudios observacionales mostraron que las mujeres sin otros factores de riesgo (CHA₂DS₂-VASc de 1 punto) tienen un riesgo de ictus bajo, similar al de los varones con CHA₂DS₂-VASc de 0 puntos³⁵⁹. La escala simplificada CHA₂DS₂-VA puede guiar la decisión inicial sobre la anticoagulación oral para pacientes con FA, pero como no tiene en cuenta el componente sexo, podría subestimar el riesgo de ictus de las mujeres con FA^{360,361}. En presencia de más de 1 factor de riesgo no relacionado con el sexo, las mujeres con FA tienen un riesgo de ictus constante y significativamente mayor que los varones^{353,362}.

Muchos factores clínicos de riesgo de ictus (como la insuficiencia renal, la AOS y la dilatación de la AI)^{291,326,363-365} tienen una estrecha relación con los componentes de la escala CHA₂DS₂-VASc, pero su evaluación no mejora su valor predictivo (p. ej., la

relación del tabaquismo o la obesidad con el riesgo de ictus en la FA es controvertida)³⁶⁶. Varios biomarcadores (como troponinas, péptidos natriuréticos, GDF-15 o factor de von Willebrand) han mostrado un buen rendimiento en las escalas de riesgo basadas en biomarcadores, comparadas con las escalas clínicas, para evaluar el riesgo residual de ictus de los pacientes con FA no anticoagulados^{329,367}; sin embargo, muchos de estos biomarcadores (así como algunos factores de riesgo clínicos) son predictivos tanto de ictus como de hemorragia³²⁹ o de enfermedades no cardiovasculares o no relacionadas con la FA, y a menudo reflejan de manera inespecífica simplemente un corazón o un paciente enfermo.

Algunas escalas de riesgo clínicas más complejas —como la escala GARFIELD-AF (*Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation*)³⁶⁸— y las escalas que incluyen biomarcadores —como ATRIA (*Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation*)^{369,370}, la *Intermountain Risk Score*³⁷¹ y ABC-Stroke (*Age, Biomarkers, Clinical history*)³⁷²— mejoran discretamente la predicción del riesgo de ictus, pero de manera estadísticamente significativa. La escala ABC-Stroke, basada en la edad, el antecedente de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT), troponina T de alta sensibilidad (hs-cTnT) y péptidos natriuréticos (NT-proBNP), se validó en las cohortes de los estudios más importantes sobre los NACO^{373–375}. Está en estudio una estrategia de tratamiento guiada por una escala de riesgo basada en biomarcadores (ABC-AF Study, NCT03753490) para reducir los ictus y la mortalidad en pacientes con FA.

Mientras que, de momento, el uso sistemático de escalas de riesgo basadas en biomarcadores tiene poca utilidad en la toma de decisiones sobre el tratamiento preventivo inicial del ictus para pacientes que ya son candidatos a tratamiento basándose en la escala CHA₂DS₂-VASc (escasa practicidad que además se acompañaría de un aumento de gastos sanitarios)^{355,376,377}, los biomarcadores podrían refinar adicionalmente la diferenciación del riesgo de ictus en pacientes inicialmente en bajo riesgo y aquellos con solo 1 factor de riesgo no relacionado con el sexo de la escala CHA₂DS₂-VASc³⁷⁸.

Los estudios sobre el uso de la escala CHA₂DS₂-VASc comunicaron una amplia variedad de tasas de ictus que dependían del contexto del estudio (atención comunitaria frente a hospitalaria), metodología (p. ej., la exclusión de pacientes tratados después con ACO produciría un sesgo hacia tasas de ictus más bajas), origen étnico y prevalencia de factores de riesgo de ictus específicos en la población del estudio (diferentes factores de riesgo conllevan un peso diferente, y los umbrales de edad para iniciar el tratamiento con NACO son diferentes para pacientes con solo 1 factor de riesgo de ictus no relacionado con el sexo, como sigue: edad, 35 años para la IC, 50 años para la hipertensión o la diabetes y 55 años para la enfermedad vascular)^{379,380}. Ningún ECA ha investigado específicamente la necesidad de anticoagulación oral para los pacientes con solo 1 factor de riesgo no relacionado con el sexo de la escala CHA₂DS₂-VASc (los estudios sobre anticoagulación han incluido preferentemente a pacientes con riesgo alto para obtener tasas elevadas de eventos y completar el estudio a tiempo), pero la revisión del análisis de subgrupos y datos de estudios observacionales indica que la administración de ACO a estos pacientes confiere un beneficio neto clínico positivo si se sopesa la reducción del riesgo de ictus frente al riesgo potencial de complicaciones hemorrágicas graves^{339,381}.

Varios factores de riesgo de ictus (como la edad) evolucionan constantemente y no se corresponden con una categoría convencional de riesgo bajo, moderado o alto. Los factores de riesgo son dinámicos y, teniendo en cuenta a la población de edad avanzada con FA y otras comorbilidades (que cambian frecuentemente), es preciso reevaluar el riesgo de ictus en cada revisión médica. Estudios recientes muestran que los pacientes que presentan cambios en su perfil de riesgo tienen más probabilidades de sufrir un ictus^{382,383}.

Muchos pacientes que inicialmente tienen riesgo bajo (> 15%) tendrán ≥ 1 factor de riesgo no relacionado con el sexo de la escala CHA₂DS₂-VASc al año de aparecer la FA^{384–386} y el 90% de las nuevas comorbilidades fueron evidentes a los 4,4 meses del diagnóstico de FA³⁸⁷.

En una revisión sistemática de 61 estudios auspiciada por el *Patient-Centred Outcomes Research Institute* (PCORI), se comparó la precisión diagnóstica y el impacto en las decisiones clínicas de utilizar medios clínicos y de imagen y factores de riesgo asociados en la predicción de los riesgos tromboembólico y hemorrágico en pacientes con FA³⁸⁸. Los autores concluyeron que las escalas CHADS₂ (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, síntomas previos de ictus o AIT), CHA₂DS₂-VASc y ABC tuvieron los mejores resultados en cuanto a la predicción del riesgo tromboembólico (aunque la evidencia fue moderada para cada escala por sus limitaciones en la capacidad de predicción).

10.1.2. Evaluación del riesgo hemorrágico

Cuando se inicia tratamiento antitrombótico, también es necesario evaluar el potencial riesgo hemorrágico. Los factores de riesgo no modificables o parcialmente modificables (tabla 9) son importantes desencadenantes de complicaciones hemorrágicas que actúan en sinergia con los factores de riesgo modificables³⁸⁹. Destaca, por ejemplo, que el antecedente de caídas no sea un predictor independiente del riesgo hemorrágico en pacientes tratados con ACO (un estudio de modelos estimó que un paciente tendría que sufrir 295 caídas al año para que el beneficio del tratamiento con ACO para reducir el riesgo de ictus isquémico fuese superado por el riesgo potencial de complicaciones hemorrágicas graves)³⁹⁰.

Se han usado factores de riesgo hemorrágico modificables y no modificables para formular distintas escalas de riesgo hemorrágico^{368,391–395}, generalmente con una capacidad moderada de predicción de complicaciones hemorrágicas^{396,397}. Los estudios que compararon escalas de sangrado concretas obtuvieron resultados contradictorios^{393,394,398}. Se han propuesto varios biomarcadores como predictores del riesgo hemorrágico, pero muchos de ellos se investigaron en las cohortes de pacientes anticoagulados de los estudios, mientras que la evaluación del riesgo hemorrágico es necesaria en todos los momentos de la atención al paciente (inicialmente cuando no toma ACO, si toma ácido acetilsalicílico [AAS] y, después, cuando toma ACO). Además, los biomarcadores son predictores no específicos de ictus, muerte, IC, etc.^{399,400}, o incluso de enfermedades no cardiovasculares (como el glaucoma)⁴⁰¹, y en la práctica clínica la disponibilidad de algunos biomarcadores es escasa.

La escala de riesgo hemorrágico ABC basada en biomarcadores —edad, biomarcadores (GDF-15, hs-cTnT, hemoglobina) e historia clínica (hemorragia previa)^{375,402}— se demostró superior a las escalas clínicas, pero en otro estudio no se observó una ventaja a largo plazo de la escala ABC sobre la HAS-BLED (tabla 10), la cual se demostró mejor para la identificación de pacientes con riesgo hemorrágico bajo (HAS-BLED 0-2 puntos)⁴⁰³. En la revisión sistemática comisionada por el instituto PCORI³⁸⁸, que incluyó 38 estudios sobre la predicción del riesgo hemorrágico, la escala con mayor evidencia para la predicción del riesgo hemorrágico fue la HAS-BLED (fuerza de la evidencia moderada), en concordancia con otros estudios y metanálisis sobre la predicción del riesgo hemorrágico^{404–406}.

Una puntuación alta de riesgo hemorrágico no se debe considerar contraindicación para la anticoagulación oral, ya que el beneficio clínico neto de la anticoagulación es incluso mayor en esta población de pacientes. No obstante, la evaluación formal del

riesgo hemorrágico proporciona información útil para el tratamiento de los pacientes en anticoagulación oral, centrando la atención en los factores de riesgo modificables, que se debe tratar y reevaluar en cada contacto con el paciente, e identificando a los pacientes en riesgo alto con factores de riesgo hemorrágico no modificables que deben asistir antes (p. ej., a las 4 semanas en lugar de a los 4-6 meses) y más frecuentemente a revisión médica^{389,407}. La identificación de los pacientes con «riesgo hemorrágico alto» también es necesaria para determinar la estrategia antitrombótica para grupos específicos de pacientes con FA, como los pacientes que se van a someter a una intervención coronaria percutánea (ICP).

En general, la evaluación del riesgo hemorrágico basada únicamente en factores de riesgo modificables es una estrategia inferior a la evaluación formal del riesgo mediante una escala de riesgo hemorrágico⁴⁰⁸⁻⁴¹⁰, en la que también se tendría en cuenta la interacción entre los factores de riesgo modificables y no modificables. El riesgo hemorrágico es dinámico, y prestar atención a los cambios en el perfil de riesgo hemorrágico tiene mayor capacidad de predicción de complicaciones hemorrágicas serias que confiarse únicamente en el riesgo basal. En un estudio reciente se observó un incremento de 3,5 veces del riesgo de sangrado mayor durante los primeros 3 meses en los pacientes que tuvieron cambios en el perfil de riesgo hemorrágico³⁸⁹.

En el estudio mAFA-II, el uso de monitorización dinámica y prospectiva y la reevaluación del riesgo mediante la escala HAS-BLED (además de aplicaciones informáticas para el tratamiento de la FA) se asociaron con menos complicaciones de sangrado mayor, un control más adecuado de los factores de riesgo hemorrágico modificables y un aumento de la administración de ACO; por el contrario, las tasas de hemorragias fueron más altas y el uso de ACO disminuyó en un 25% en el grupo de pacientes asignados a «atención habitual», al comparar los datos basales con los del seguimiento a los 12 meses⁴¹¹.

10.1.3. Contraindicaciones absolutas para la anticoagulación oral

Entre las escasas contraindicaciones absolutas para los ACO se incluyen una hemorragia activa grave (se debe identificar y tratar la causa), las comorbilidades asociadas (p. ej., trombocitopenia grave < 50.000 plaquetas/ μ l, anemia grave en estudio, etc.) o un acontecimiento reciente con riesgo hemorrágico alto, como la hemorragia intracraneal (HIC). En estos casos se deben considerar opciones de tratamiento no farmacológico (sección 11.4.3).

10.1.4. Tratamientos para la prevención del ictus

10.1.4.1. Antagonistas de la vitamina K. Comparado con controles o placebo, el tratamiento con AVK (fundamentalmente warfarina) reduce el riesgo de ictus en un 64% y la mortalidad en un 26%⁴¹² y se sigue empleando en todo el mundo para pacientes con FA. Actualmente, los AVK son el único tratamiento cuya seguridad está confirmada para los pacientes con estenosis mitral reumática o válvula cardíaca mecánica. El uso de AVK está limitado por su estrecho intervalo terapéutico, que requiere la monitorización frecuente de la INR y el ajuste de las dosis⁴¹³. A intervalos de tiempo en rango terapéutico (TRT) adecuados (> 70%), los AVK son fármacos eficaces y relativamente seguros. La calidad del tratamiento con AVK (cuantificada mediante el método de Rosendaal basado en los TRT o el porcentaje de INR en rango terapéutico) se correlaciona con las tasas de eventos hemorrágicos y tromboembólicos⁴¹⁴. A valores altos de TRT, la eficacia de los AVK para la prevención del ictus podría ser similar a la de los NACO, mientras que el beneficio relativo a la seguridad de los NACO

depende menos de los TRT, y se observan constantemente menores tasas de hemorragias graves (p. ej., HIC) con NACO que con warfarina, a pesar de que la diferencia absoluta es pequeña^{415,416}.

Numerosos factores (incluidos factores genéticos, medicación concomitante, etc.) influyen en la intensidad del efecto anti-coagulante de los AVK. Los factores más comunes se usaron para formular y validar la escala SAME-TT₂R₂ – sexo (mujer), edad (< 60 años), antecedente de al menos 2 comorbilidades (hipertensión, diabetes mellitus, EC/infarto de miocardio, EAP, IC, ictus previo, enfermedad pulmonar y enfermedad hepática o renal), tratamiento (interacción de fármacos como la amiodarona), tabaquismo, etnia (no caucásica)⁴¹⁷–, que puede ayudar a identificar a los pacientes con menos probabilidades de alcanzar un buen TRT con el tratamiento con AVK (puntuación > 2) y se beneficiarían del tratamiento con NACO. Si se prescribe tratamiento con AVK a pacientes con una puntuación SAME-TT₂R₂ > 2, es preciso realizar esfuerzos para mejorar el TRT, como intensificar las revisiones médicas regulares, proporcionar formación y asesoramiento y monitorizar frecuentemente la INR, o, lo que sería más conveniente, reconsiderar el uso de un NACO⁴¹⁸.

10.1.4.2. Anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina. En 4 grandes estudios, el apixabán, el dabigatrán, el edoxabán y el rivaroxabán se demostraron no inferiores a la warfarina para la prevención de ictus/embolia sistémica⁴¹⁹⁻⁴²². En un metanálisis de estos estudios, los NACO se asociaron con reducciones significativas del 19% del riesgo de ictus/embolia sistémica, del 51% del riesgo de ictus hemorrágico⁴²³ y una reducción similar que con los AVK del riesgo de ictus isquémico, pero los NACO se asociaron con una reducción significativa del 10% de la mortalidad por todas las causas (tabla 8 del material adicional). Hubo una reducción no significativa del 14% del riesgo de sangrado mayor, una reducción significativa del 52% de HIC y un aumento del 25% de las hemorragias gastrointestinales asociadas con el tratamiento con NACO, comparados con warfarina⁴²³.

La reducción del riesgo relativo de sangrado mayor con NACO fue significativamente mayor cuando el control de la INR era inadecuado (TRT < 66% controlado en un centro de atención). Un metanálisis de 5 estudios sobre NACO (RE-LY, ROCKET-AF, J-ROCKET AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF TIMI 48) mostró que, comparadas con warfarina, las dosis estándar de NACO fueron más efectivas y seguras en pacientes asiáticos que en no asiáticos⁴²⁴. En el estudio AVERROES, que incluyó a pacientes que rechazaron o no eran aptos para el tratamiento con AVK, el apixabán (5 mg/12 h) redujo significativamente el riesgo de ictus/embolia sistémica, sin una diferencia significativa en la incidencia de sangrado mayor o HIC, comparado con el AAS⁴²⁵.

Los datos observacionales tras la comercialización sobre la eficacia y la seguridad del dabigatrán^{426,427}, el rivaroxabán^{428,429}, el apixabán⁴³⁰ y el edoxabán⁴³¹, comparados con warfarina, muestran una concordancia general con los respectivos estudios. Dada la evidencia indiscutible sobre el uso de NACO, se debe informar a los pacientes sobre esta opción de tratamiento.

La persistencia del tratamiento con NACO generalmente es mayor que la del tratamiento con AVK, debido al mejor perfil farmacocinético de los NACO⁴³² (tabla 9 del material adicional) y al perfil favorable de seguridad y eficacia, especialmente para los pacientes vulnerables, como los de edad avanzada, con disfunción renal o ictus previo, entre otros⁴³³. Aunque se excluyó de los estudios más importantes a los pacientes con insuficiencia renal avanzada, el tratamiento con dosis reducidas de rivaroxabán, edoxabán o apixabán es una opción viable para pacientes con ERC grave (AclCr 15-30 ml/min mediante la ecuación Cockcroft-Gault)^{434,435}. Teniendo en cuenta que en la práctica clínica frecuentemente se reducen las dosis de manera inadecuada⁴³⁶, por lo que aumenta el riesgo de ictus/embolia sistémica,

Tabla 9

Factores de riesgo hemorrágico en pacientes que toman ACO y tratamiento antiagregante plaquetario

No modificables	Potencialmente modificables	Modificables	Biomarcadores
Edad > 65 años Sangrado mayor previo Insuficiencia renal grave (diálisis o trasplante renal) Disfunción hepática grave (cirrosis) Malignidad Factores genéticos (p. ej., polimorfismos del CYP 2C9) Ictus previo, enfermedad de vasos pequeños, etc. Diabetes mellitus Deterioro cognitivo/demencia	Fragilidad extrema ± riesgo excesivo de caídas ^a Anemia Recuento o función plaquetaria reducida Insuficiencia renal con AclCr < 60 ml/min Estrategia de tratamiento con AVK ^b	Hipertensión/PAS elevada Tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios y AINE Ingesta excesiva de alcohol Falta de adherencia a los ACO Profesiones o aficiones de riesgo Tratamiento puente con heparina Control de la INR (objetivo, 2,0-3,0), objetivo de TRT > 70% ^c Elección y dosis adecuadas de ACO ^d	GDF-15 Cistatina C/CKD-EPI cTnT-hs Factor de von Willebrand (más otros marcadores de coagulación)

AclCr: aclaramiento de creatinina; ACO: anticoagulantes orales; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AVK: antagonistas de la vitamina K; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; cTnT-hs: troponina cardiaca T de alta sensibilidad; CYP: citocromo P; GDF-15: factor de diferenciación de crecimiento 15; INR: razón internacional normalizada; PAS: presión arterial sistólica; TRT: tiempo en rango terapéutico.

^a Dispositivos de ayuda para caminar; calzado adecuado; retirar de la casa objetos que representen peligro de tropezos; evaluación neurológica cuando se estime necesario.

^b Aumentar el control de la INR, consultas dedicadas a los ACO, autocontrol/autotratamiento, intervenciones educativas/conductuales.

^c Para pacientes que reciben AVK.

^d Regulación de la dosis según la edad del paciente, el peso corporal y la concentración sérica de creatinina.

©ESC 2020

Tabla 10Factores clínicos de riesgo en la escala HAS-BLED³⁹⁵

Factores de riesgo y definiciones		
H	Hipertensión no controlada PAS > 160 mmHg	1
A	Función renal o hepática anormal Diálisis, trasplante, creatinina sérica > 200 mmol/l, cirrosis, bilirrubina > 2 veces el LSN, AST/ALT/ALP > 3 veces el LSN	1 punto cada uno
S	Ictus Ictus isquémico o hemorrágico ^a previo	1
B	Antecedente o predisposición al sangrado Hemorragia mayor previa o anemia o trombocitopenia grave	1
L	INR lábil ^b TRT < 60% en pacientes que toman AVK	1
E	Pacientes mayores Edad > 65 años o fragilidad extrema	1
D	Consumo de drogas o ingesta excesiva de alcohol Uso concomitante de antiagregantes plaquetarios y AINE; consumo semanal de alcohol excesivo ^c	1 punto cada uno
Puntuación máxima	9	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; AVK: antagonistas de la vitamina K; INR: razón internacional normalizada; LSN: límite superior de la normalidad; PAS: presión arterial sistólica; TRT: tiempo en rango terapéutico.

^a El ictus hemorrágico también cuenta 1 punto en el criterio «B».

^b Solo es relevante si el paciente recibe AVK.

^c El exceso o abuso de alcohol se refiere a una gran ingesta (p. ej., > 14 unidades a la semana) y cuando el médico considere que tenga un impacto en la salud o el riesgo hemorrágico.

©ESC 2020

hospitalización y muerte pero no disminuye el riesgo hemorrágico⁴³⁷, se debe optimizar el tratamiento con NACO según el perfil de eficacia y seguridad de cada fármaco para diferentes subgrupos de pacientes (tabla 11).

10.1.4.3. Otros fármacos antitrombóticos. En el estudio ACTIVE-W, el tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con AAS y clopidogrel fue menos efectivo que la warfarina para la prevención del ictus, la embolia sistémica, el infarto de miocardio y la muerte vascular (el riesgo anual de eventos adversos fue del 5,6 frente al 3,9%; $p = 0,0003$), con una tasa similar de sangrado mayor⁴³⁸. En el estudio ACTIVE-A, los pacientes no aptos para tratamiento

anticoagulante tuvieron una tasa de complicaciones tromboembólicas menor cuando se añadió clopidogrel al AAS, comparado con el AAS solo, pero tuvieron un aumento significativo de la tasa de sangrado mayor⁴³⁹. El AAS en monoterapia no fue eficaz para la prevención del ictus, comparado con la ausencia de tratamiento antitrombótico, y se asoció con un mayor riesgo de ictus isquémico en pacientes de edad avanzada⁴⁴⁰.

En general, los antiagregantes plaquetarios en monoterapia no son eficaces para la prevención del ictus y pueden ser perjudiciales (especialmente para pacientes mayores con FA)^{441,442}, mientras que el TAPD se asocia con un riesgo hemorrágico similar al del tratamiento con ACO. Por esta razón, el tratamiento antiagregante

Tabla 11

Criterios para la selección de la dosis de NACO

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Dosis estándar	150 mg/12 h	20 mg/24 h	5 mg/12 h	60 mg/24 h
Dosis baja	110 mg/12 h			
Dosis reducida		15 mg/24 h	2,5 mg/12 h	30 mg/24 h
Criterios para reducir la dosis	Dabigatrán 110 mg/12 h en pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> • Edad \geq 80 años • Toma concomitante de verapamilo o • Riesgo hemorrágico aumentado 	AclCr 15-49 ml/min	Al menos 2 de estos 3 criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Edad \geq 80 años • Peso corporal \leq 60 kg o • Creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl (133 μmol/l) 	En presencia de alguno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • AclCr 15-50 ml/min • Peso corporal \leq 60 kg • Toma concomitante de dronedarona, ciclosporina, eritromicina o ketoconazol.

AclCr: aclaramiento de creatinina.

©ESC 2020

plaquetario no se debe emplear para la prevención del ictus en pacientes con FA.

10.1.4.4. Tratamiento combinado con anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios. La utilización del tratamiento antiagregante plaquetario sigue siendo frecuente en la práctica clínica, a menudo para pacientes sin una indicación (p. ej., EAP, EC o enfermedad cerebral) aparte de la FA⁴⁴³. Los datos que respaldan el tratamiento combinado solo para la prevención del ictus en la FA son escasos y no se ha observado un efecto en la reducción de ictus, infarto de miocardio o muerte, pero sí un aumento sustancial del riesgo de sangrado mayor^{441,442}.

10.1.4.5. Oclusión y exclusión de la orejuela izquierda. 10.1.4.5.1. Dispositivos de oclusión de la orejuela izquierda. Solo se ha comparado el dispositivo Watchman frente al tratamiento con AVK en estudios clínicos (estudio PROTECT AF y PREVAIL)⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶, en los que la oclusión de la OI no fue inferior al tratamiento de prevención del ictus con AVK para pacientes con FA y riesgo moderado de ictus, posiblemente con una tasa de hemorragias más baja en el seguimiento a largo plazo⁴⁴⁷. La oclusión de la OI también podría reducir el riesgo de ictus en pacientes con contraindicaciones para los ACO^{448,449}.

En un registro europeo a gran escala, se comunicaron altas tasas de éxito del implante (98%), con una tasa aceptable (4%) de

complicaciones relacionadas con el procedimiento a los 30 días⁴⁵⁰. No obstante, el procedimiento de implante puede ocasionar complicaciones graves (se han comunicado tasas más altas de complicaciones en análisis de datos de la práctica clínica real, comparados con estudios promocionados por la industria, lo cual indica que podría haber sesgos en la comunicación de resultados) y la trombosis relacionada con el dispositivo no es un hallazgo benigno⁴⁵¹⁻⁴⁵⁴. El tratamiento antitrombótico después de la oclusión de la OI nunca se ha investigado en estudios aleatorizados y se basa en estudios históricos que incluían como mínimo el tratamiento con AAS (tabla 12). Para pacientes que no toleran ningún tratamiento antiagregante plaquetario, un abordaje epicárdico con catéter (p. ej., con el sistema Lariat) o la ligadura de la OI mediante toracoscopia podrían ser una opción^{455,456}.

Hay que señalar que la no inferioridad de la oclusión de la OI frente al tratamiento con AVK se basó fundamentalmente en la prevención del ictus hemorrágico, aunque la tendencia al ictus isquémico fue mayor. Las limitaciones de la oclusión de la OI como estrategia para reducir el riesgo de ictus asociado con la FA incluyen también el hecho de que la FA actúa como un marcador de riesgo de ictus. La ausencia de tratamiento anticoagulante oral tras la oclusión de la OI puede resultar en el tratamiento insuficiente de otros factores de riesgo de ictus relacionados con la miocardiopatía auricular.

10.1.4.5.2. Oclusión o exclusión quirúrgica de la orejuela izquierda. Los datos de varios estudios observacionales indican que la

Tabla 12

Tratamiento antitrombótico tras la oclusión de la orejuela izquierda

Dispositivo/paciente	AAS	ACO	Clopidogrel	Comentarios
Watchman/riesgo hemorrágico bajo	75-325 mg/día indefinidamente	Instaure warfarina tras el procedimiento (con INR 2-3) durante 48 días o hasta que el cierre de la OI se confirme mediante ETE. El uso de un NACO es una alternativa posible	Comience con 75 mg/día cuando se interrumpan los ACO y continúe durante 6 meses tras el procedimiento	En algunos centros no se retiran los ACO en el momento del procedimiento, pero no hay datos que justifiquen o desaconsejen esta estrategia
Watchman/riesgo hemorrágico alto	75-325 mg/día indefinidamente	No	75 mg/día durante 1-6 meses mientras se asegura el cierre de la OI*	En situaciones de riesgo alto se suele administrar clopidogrel durante periodos más cortos
ACP/Amulet	75-325 mg/día indefinidamente	No	75 mg/día durante 1-6 meses mientras se asegura el cierre de la OI*	El clopidogrel puede sustituir al AAS si se tolera mejor

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales; ACP: Amplatzer™ Cardiac Plug; ETE: ecocardiografía transesofágica; INR: razón internacional normalizada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; OI: orejuela izquierda.

*Fuga < 5 mm.

©ESC 2020

oclusión/exclusión quirúrgica de la OI es viable y segura, aunque apenas se dispone de un escaso número de ECA^{457–459}. El flujo residual o la oclusión incompleta de la OI pueden aumentar el riesgo de ictus⁴⁶⁰. En la mayoría de los estudios, la oclusión/exclusión de la OI se realizó durante cirugía cardíaca a corazón abierto y, más recientemente, también durante la ablación quirúrgica de la FA^{459,461} o como procedimiento de toracoscopia. Actualmente está en curso un ECA con pacientes que se someten a un procedimiento quirúrgico cardíaco combinado⁴⁶².

En la práctica clínica, la justificación más común para la oclusión/exclusión de la OI es el alto riesgo hemorrágico percibido o, menos frecuentemente, las contraindicaciones para los ACO⁴⁵⁰. Sin embargo, los dispositivos de oclusión de la OI no se han probado de manera aleatorizada en estas poblaciones. La mayoría de los pacientes que hace años no eran candidatos a tratamiento anticoagulante con AVK, hoy parecen estar relativamente bien con el tratamiento con NACO^{433,463,464}; además, los dispositivos de oclusión de la OI no se han comparado con el tratamiento con NACO para pacientes con riesgo hemorrágico, ni con la oclusión/exclusión quirúrgica de la OI. El tratamiento a largo plazo con AAS es una estrategia común para estos pacientes⁴⁶⁵, y si se tolera el AAS, podría cuestionarse si el uso de NACO no sería una estrategia mejor. Son necesarios estudios con suficiente potencia estadística para definir las indicaciones más adecuadas de la oclusión/exclusión de la OI, comparadas con el tratamiento con NACO, para pacientes con contraindicaciones relativas o absolutas para la anticoagulación o pacientes anticoagulados que sufren un ictus isquémico y para evaluar el tratamiento antitrombótico más adecuado después de la oclusión de la OI.

10.1.4.6. Anticoagulación oral a largo plazo para la fibrilación auricular. Aunque el riesgo de ictus isquémico/embolia sistémica es mayor en la FA no paroxística que en la FA paroxística y la progresión de la FA se asocia con un exceso de eventos adversos^{169,466}, el patrón clínico temporal de la FA no debe afectar a las decisiones sobre anticoagulación oral a largo plazo, la cual está determinada por la presencia de factores de riesgo de ictus¹⁵⁶. El tratamiento de los pacientes con AHRE/FA subclínica se trata en la sección 16. El riesgo de ictus de los pacientes con AHRE puede ser menor que para los pacientes con FA diagnosticada⁴⁶⁷, y el ictus a menudo ocurre sin una relación temporal clara con los AHRE/FA subclínica^{179,226}, por lo que se podría subestimar su papel como marcador de riesgo más que como un factor de riesgo de ictus^{4,172}. Actualmente no está claro si los AHRE/FA subclínica tienen las mismas necesidades terapéuticas que la FA clínica⁷ y el beneficio clínico neto de la ACO para los AHRE/FA subclínica > 24 h se está estudiando en varios ECA⁴.

Los pacientes con FA subclínica/AHRE pueden sufrir taquiarritmias auriculares de más de 24 h⁴⁶⁸, por lo que se recomienda el seguimiento estrecho de estos pacientes, incluso con monitorización a distancia, especialmente en los casos de AHRE más largos y perfil de riesgo alto⁴⁶⁹. Debido a la naturaleza dinámica de la FA y el riesgo de ictus, la duración de los registros en un periodo de monitorización no tiene que ser exactamente la misma en el siguiente periodo.

10.1.4.7. Anticoagulación oral a largo plazo para el control de los síntomas. El control de los síntomas se centra en estrategias para el control de la frecuencia y el ritmo cardíaco centradas en el paciente y dirigidas a los síntomas. De nuevo, la estrategia para el control de los síntomas no debe influir en las decisiones sobre la anticoagulación a largo plazo, que está determinada fundamentalmente por la presencia de factores de riesgo de ictus, y no en la previsión de mantener el ritmo sinusal.

10.1.5. Control del riesgo hemorrágico relacionado con la anticoagulación

10.1.5.1. Estrategias para minimizar el riesgo hemorrágico. Asegurar una buena calidad del tratamiento con AVK (TRT > 70%) y seleccionar la dosis apropiada de NACO (según los criterios de reducción de dosis especificados en el prospecto de cada fármaco) son consideraciones importantes para minimizar el riesgo hemorrágico. Como se trata en la sección 10.1.2, se debe prestar atención a los factores de riesgo hemorrágico modificables en cada contacto con el paciente, y es necesario realizar una evaluación formal del riesgo para identificar a los pacientes con riesgo hemorrágico alto que deben tener un seguimiento más estrecho y asistir antes a revisiones médicas (p. ej., a las 4 semanas en lugar de a los 4–6 meses)⁴⁰⁷. En pacientes anticoagulados, se debe evitar la administración concomitante de antiagregantes plaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El riesgo hemorrágico es dinámico, por lo que prestar atención a los cambios en el perfil del riesgo hemorrágico tiene mayor capacidad de predicción de complicaciones hemorrágicas graves, especialmente durante los primeros 3 meses³⁸⁹.

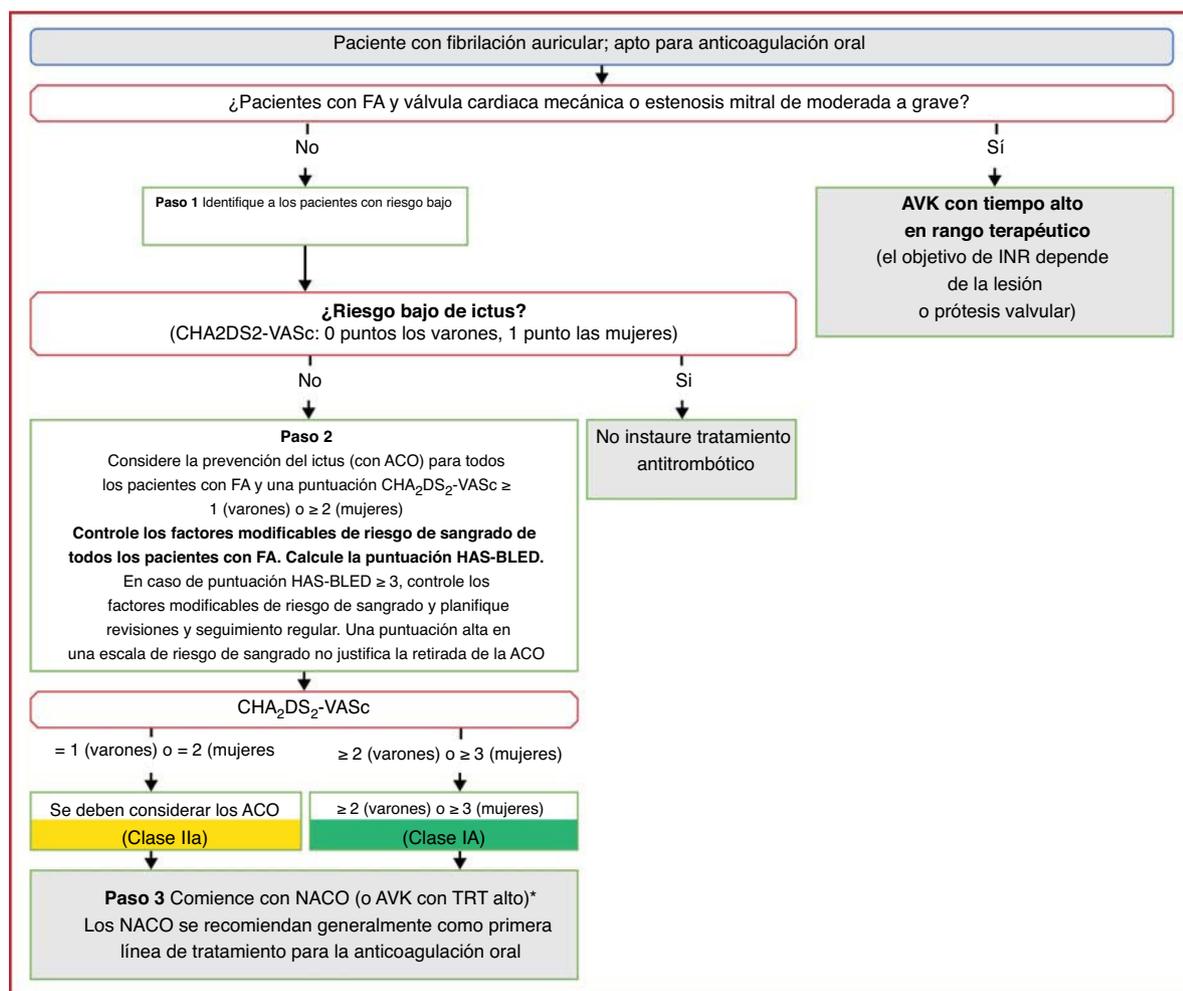
10.1.5.2. Grupos con riesgo alto. Algunas poblaciones de pacientes con FA y riesgo alto han estado insuficientemente representadas en los ECA, como los pacientes muy ancianos (edad ≥ 90 años), con deterioro cognitivo/demencia, sangrado reciente o HIC previa, insuficiencia renal avanzada, insuficiencia hepática y cáncer, entre otros. Los datos de estudios observacionales indican que estos grupos de pacientes tienen un riesgo alto de ictus y muerte y podrían beneficiarse del tratamiento con ACO.

Los pacientes con la función hepática deteriorada pueden tener un riesgo hemorrágico más alto si se los trata con AVK, y posiblemente este riesgo sea menor con NACO. Datos observacionales de pacientes con cirrosis indican que la reducción del riesgo de ictus isquémico podría compensar el riesgo hemorrágico^{470–472}.

En pacientes con un evento hemorrágico reciente, se debe prestar atención al tratamiento de la afección que predispone al sangrado (p. ej., úlcera o pólipo sangrante en pacientes con hemorragia gastrointestinal), y reinstaurar la anticoagulación oral lo antes posible de acuerdo con la decisión de un equipo multidisciplinario. Se debe considerar la administración de ciertos fármacos, como apixabán o dabigatrán (110 mg/12 h), que no están asociados con un exceso de hemorragias gastrointestinales comparados con la warfarina. Cuando no se reinstaura la anticoagulación oral, el riesgo de ictus y muerte es mayor que con la reinstauración de los ACO, aunque en este caso el riesgo de recidiva hemorrágica es mayor⁴⁷³. De igual modo, la tromboprolifaxis en el cáncer debe ser valorada por un equipo multidisciplinario que sopesa la reducción del riesgo de ictus frente al riesgo de sangrado importante, que podría depender del tipo de cáncer, la localización, la fase y el tratamiento oncológico, entre otros. La tromboprolifaxis para grupos específicos con riesgo alto se discute en profundidad en la sección 11.

10.1.6. Toma de decisiones para la prevención del ictus

En cohortes poblacionales de estudios observacionales tanto el ictus como la muerte son criterios de valoración relevantes, ya que algunas muertes podrían estar causadas por ictus (dado que los criterios de valoración no se adjudican en cohortes de población y la imagen cerebral o los estudios post mórtem no son obligatorios). Dado que la anticoagulación oral reduce significativamente el riesgo de ictus (en un 64%) y la mortalidad (en un 26%) comparada con controles o placebo⁴¹², los criterios de valoración del ictus y la



© ESC 2020

Figura 12. «A»: anticoagulación/prevencción del ictus; la vía ABC de atención integrada.

ACO: anticoagulantes orales; AVK: antagonistas de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); FA: fibrilación auricular; HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, edad ≥ 65 años, consumo concomitante de drogas/alcohol; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; SAME-TT₂R₂: sexo (mujer), edad (< 60 años), historia médica, tratamiento, tabaquismo, raza (no caucásica) (escala); TRT: tiempo en rango terapéutico.

*Cuando se considere la administración de AVK, calcule la puntuación SAME-TT₂R₂: si la puntuación es de 0-2, se puede considerar el tratamiento con AVK (p. ej., warfarina) o NACO; si la puntuación es > 2, deben planificarse revisiones periódicas, controles frecuentes de la INR y asesoramiento de los tratados con AVK con el objetivo de lograr un buen control de la anticoagulación o reconsiderar el uso de NACO en su lugar; el TRT ideal es > 70%.

mortalidad son relevantes para la toma de decisiones sobre tromboprolifaxis.

El umbral para iniciar la anticoagulación oral para la prevención del ictus, sopesando la reducción del ictus isquémico frente al riesgo de HIC y CdV, se ha estimado en un 1,7%/año para la warfarina y 0,9%/año para los NACO (los datos sobre el dabigatrán se usaron para el análisis de modelos)⁴⁷⁴. El umbral para la warfarina podría ser incluso más bajo, siempre que se controle adecuadamente la anticoagulación, con un TRT medio > 70%⁴⁷⁵.

Teniendo en cuenta las limitaciones de las escalas de riesgo clínicas, la naturaleza dinámica del riesgo de ictus, el mayor riesgo de ictus y muerte de los pacientes con FA y al menos 1 factor de riesgo no relacionado con el sexo y el beneficio clínico neto de la anticoagulación oral para estos pacientes, se recomienda seguir una estrategia basada en los factores de riesgo para la prevención del ictus, más que un enfoque basado en la definición artificial de «pacientes con riesgo alto». Ya que sistemáticamente se ofrece tratamiento para la prevención del ictus, a excepción de los pacientes

con riesgo bajo, se debe aplicar la escala CHA₂DS₂-VASc de un modo reduccionista para decidir sobre la administración de ACO⁴⁷⁶.

Por lo tanto, el primer paso en la toma de decisiones («A»: anticoagulación/prevencción del ictus) es identificar a los pacientes con riesgo bajo que no requieren tratamiento antitrombótico. El segundo paso consiste en ofrecer tratamiento para la prevención del ictus (ACO) a los pacientes con al menos 1 factor de riesgo no relacionado con el sexo (la fuerza de la evidencia varía, con múltiples estudios sobre pacientes con 2 o más factores de riesgo de ictus y datos de subgrupos de pacientes de estudios clínicos/observacionales con 1 factor de riesgo de ictus no relacionado con el sexo). El paso 3 es la elección de la anticoagulación oral: un NACO (dada sus relativas eficacia, seguridad y conveniencia, estos fármacos son generalmente la primera elección de anticoagulación oral para la prevención del ictus en la FA) o un AVK (con un TRT adecuado > 70%). La estrategia en 3 pasos para la estratificación del riesgo de ictus y la toma de decisiones para la atención de pacientes con FA se ilustra en la figura 12^{182,477}.

Recomendaciones para la prevención de eventos tromboembólicos en la FA

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para la prevención del ictus en pacientes con FA que son elegibles para ACO, se recomienda el uso de un NACO en lugar de un AVK (excepto para pacientes con válvulas mecánicas o estenosis mitral de moderada a grave) ^{423,424}	I	A
Para la evaluación del riesgo de ictus, se recomienda una estrategia basada en la evaluación de los factores de riesgo mediante la escala clínica CHA ₂ DS ₂ -VASc para identificar inicialmente a los pacientes con «riesgo de ictus bajo» (CHA ₂ DS ₂ -VASc de 0 puntos los varones y 1 punto las mujeres), a los que no se debe ofrecer tratamiento antitrombótico ^{334,388}	I	A
Se recomienda la administración de ACO para la prevención del ictus en pacientes con FA y una puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 los varones o ≥ 3 las mujeres ⁴¹²	I	A
Se debe considerar la administración de ACO para la prevención del ictus en pacientes con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc de 1 punto los varones o 2 puntos las mujeres. El tratamiento debe ser individualizado teniendo en cuenta el beneficio clínico neto y los valores y las preferencias de los pacientes ^{338,378,380}	IIa	B
Se recomienda evaluar el riesgo hemorrágico de manera estructurada mediante una escala formal de riesgo para identificar los factores de riesgo hemorrágico no modificables y tratar los factores de riesgo modificables de todos los pacientes con FA e identificar a los pacientes con un riesgo potencialmente alto para planificar con prontitud y mayor frecuencia las revisiones clínicas y el seguimiento ^{388,395,404,406}	I	B
Para la evaluación formal del riesgo hemorrágico, se debe considerar el uso de la escala HAS-BLED, que puede ayudar a mejorar los factores de riesgo modificables e identificar a los pacientes con riesgo hemorrágico alto (HAS-BLED ≥ 3) para realizar revisiones clínicas y seguimiento más tempranos y frecuentes ^{388,395,404,406}	IIa	B
Se recomienda reevaluar los riesgos de ictus y sangrado a intervalos regulares para informar las decisiones sobre el tratamiento (p. ej., inicio de ACO en pacientes cuyo riesgo de ictus aumenta de bajo a moderado o alto) y tratar factores de riesgo hemorrágico potencialmente modificables ^{389,478,479}	I	B
En pacientes con FA y riesgo de ictus inicialmente bajo, la primera reevaluación del riesgo de ictus debe realizarse a los 4-6 meses de la evaluación índice ³⁸⁵⁻³⁸⁷	IIa	B
Cuando se administre un AVK, se recomienda un INR de 2,0-3,0, con un TRT individual $\geq 70\%$ ⁴¹⁴	I	B
Para pacientes tratados con AVK y con un TRT corto (p. ej., TRT < 70%), las opciones recomendadas son:		
• Cambiar a un NACO, siempre que se asegure una buena adherencia y continuidad del tratamiento ^{415,416} o	I	B
• Realizar esfuerzos para mejorar el TRT (p. ej., instruyendo y asesorando al paciente, con controles más frecuentes de la INR) ⁴⁸⁰	IIa	B
El tratamiento antiagregante plaquetario solo (monoterapia o AAS combinado con clopidogrel) no está recomendado para la prevención del ictus en la FA ^{440,441,480,481}	III	A
En ausencia de contraindicaciones absolutas para los ACO, el riesgo hemorrágico estimado no debe guiar por sí solo las decisiones sobre el uso de ACO para la prevención del ictus	III	A
El patrón clínico de la FA (diagnosticada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración o permanente) no debe condicionar la indicación de tromboprofilaxis ¹⁶⁰	III	B
Recomendaciones para la oclusión o exclusión de la OI		
Puede considerarse la oclusión de la OI para la prevención del ictus en pacientes con FA y contraindicaciones a la anticoagulación oral indefinidamente (p. ej., HIC sin una causa reversible) ^{448,449,481,482}	IIb	B
Puede considerarse la oclusión o exclusión quirúrgica de la OI para la prevención del ictus en pacientes con FA programados para cirugía cardíaca ^{459,483}	IIb	C

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AVK: antagonistas de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 , diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); FA: fibrilación auricular; HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, antecedente o predisposición al sangrado, INR lábil, edad ≥ 65 años, consumo concomitante de drogas/alcohol; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; OI: orejuela izquierda; PA: presión arterial; TRT: tiempo en rango terapéutico.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

^c Se incluye la PA no controlada, la INR lábil (en pacientes tratados con AVK), el consumo excesivo de alcohol, la toma concomitante de AINE o AAS por pacientes anticoagulados, la tendencia o predisposición a las hemorragias (p. ej., tratar la úlcera gástrica, optimizar la función renal o hepática, etc.).

10.2. «B»: buen control de los síntomas**10.2.1. Control de la frecuencia cardíaca**

El control de la frecuencia cardíaca forma parte del tratamiento integral de la FA y a menudo es suficiente para mejorar los síntomas relacionados con esta enfermedad. Son escasos los datos que permitan establecer el tipo y la intensidad del tratamiento más adecuados para el control de la frecuencia cardíaca⁴⁸⁴⁻⁴⁸⁶.

10.2.1.1. Intervalo óptimo (o deseable) de la frecuencia ventricular. No está claro el objetivo óptimo para la frecuencia cardíaca en pacientes con FA. En el estudio RACE II, que incluyó a pacientes con FA permanente, no se observó ninguna diferencia en la variable principal compuesta por eventos clínicos, clase funcional de la New

York Heart Association (NYHA) o ingresos hospitalarios entre el grupo asignado a control estricto de la frecuencia cardíaca (objetivo < 80 lpm en reposo y < 110 lpm durante ejercicio moderado) y el grupo asignado a un control más permisivo (objetivo < 110 lpm)^{487,488}; estos hallazgos son similares a los de un análisis de los estudios AFFIRM y RACE⁴⁸⁹. Por lo tanto, el control menos estricto de la frecuencia cardíaca es una estrategia inicial aceptable, independientemente del estado de la IC (a excepción de la miocardiopatía inducida por taquicardia), siempre que los síntomas no requieran un control más estricto de la frecuencia cardíaca (figura 13).

10.2.1.2. Fármacos. El control farmacológico de la frecuencia cardíaca se puede lograr con bloqueadores beta, digoxina, diltiazem y verapamilo, o con tratamiento combinado (tabla 13).

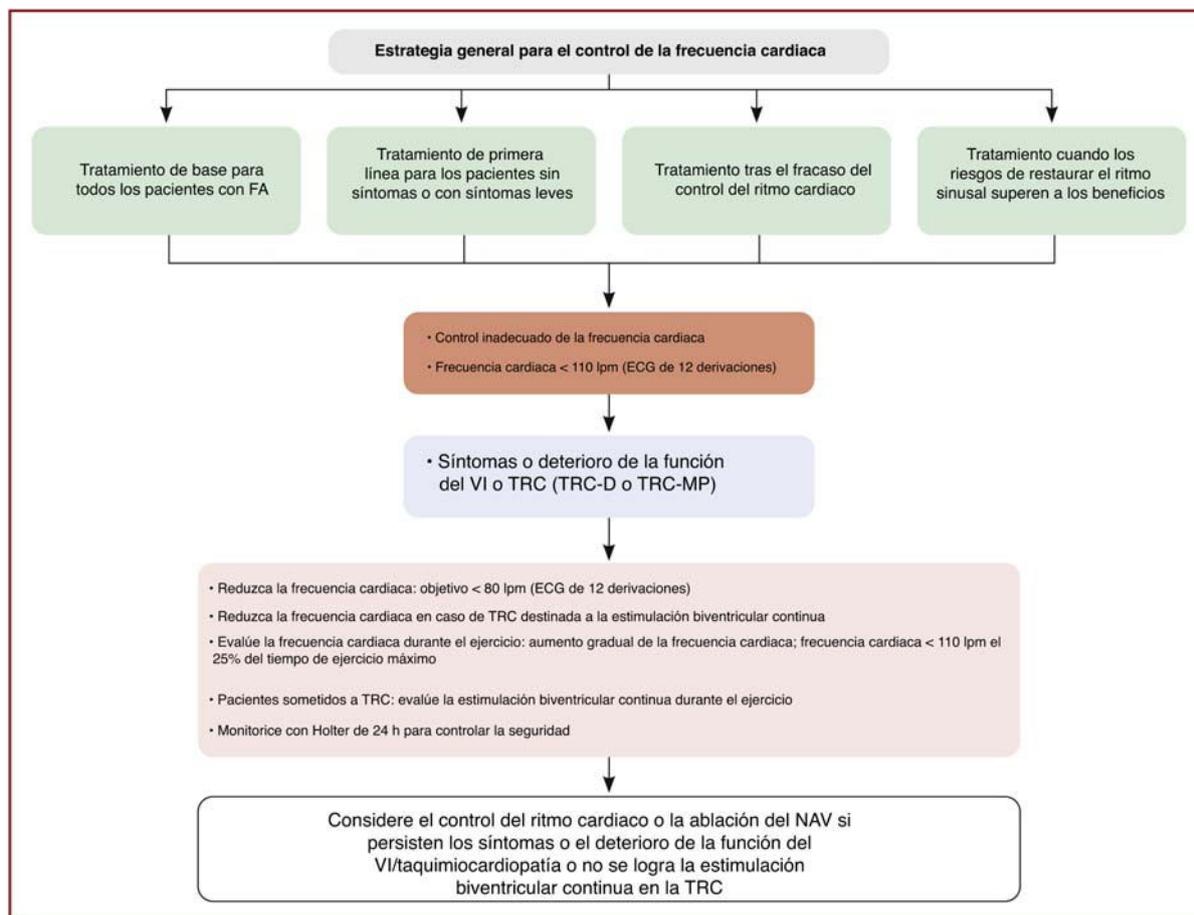


Figura 13. Estrategia general para el control de la frecuencia cardiaca⁴⁹⁰. BV: biventricular; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; NAV: nódulo auriculoventricular; RS: ritmo sinusal; TRC: terapia de resincronización cardiaca; TRC-D: terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador; TRC-MP: terapia de resincronización cardiaca con marcapasos; VI: ventrículo izquierdo.

Algunos FAA también pueden limitar la frecuencia (p. ej., amiodarona, dronedarona, sotalol), pero generalmente solo se deben emplear para el control del ritmo. La elección de fármacos para controlar la frecuencia cardiaca depende de los síntomas, las comorbilidades y los efectos secundarios potenciales (tabla 13).

Bloqueadores beta. Suelen ser fármacos de primera línea para el control de la frecuencia cardiaca, en gran medida por su efecto de control inmediato. Curiosamente, el beneficio pronóstico de los bloqueadores beta observado en pacientes con IC y fracción de eyección reducida (IC-FEr) y ritmo sinusal se ha cuestionado en pacientes con FA⁴⁹¹.

Bloqueadores de los canales del calcio no dihidropiridínicos (BCC no DHP). El verapamilo y el diltiazem proporcionan un control razonable de la frecuencia cardiaca⁴⁹² y pueden mejorar los síntomas relacionados con la FA⁴⁸⁶ comparados con los bloqueadores beta. En un pequeño estudio de pacientes con FEVI conservada, los BCC no DHP mantuvieron la capacidad de ejercicio y redujeron las concentraciones de péptido natriurético cerebral^{493,494}.

Digoxina y digitoxina. No son efectivas para pacientes con un aumento de la actividad simpática. Estudios observacionales asociaron el uso de digoxina con un exceso de mortalidad en pacientes con FA⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷. Este hallazgo probablemente se deba a sesgos en la selección y la prescripción del tratamiento, más que a un efecto perjudicial de la digoxina⁴⁹⁸⁻⁵⁰¹, especialmente si se tiene en cuenta que a menudo la digoxina se administra a pacientes

más enfermos⁵⁰². Las dosis bajas de digoxina se podrían asociar con un mejor pronóstico⁵⁰². Actualmente está en desarrollo un ECA sobre el uso de digoxina en pacientes con IC-FEr⁵⁰³.

Amiodarona. Puede ser útil como último recurso cuando no se pueda controlar la frecuencia cardiaca con tratamiento combinado en pacientes que no son aptos para un tratamiento no farmacológico, es decir, ablación del nódulo auriculoventricular (NAV) e implante de marcapasos, y a pesar de los efectos adversos extracardiacos de este fármaco (tabla 13)⁵⁰⁴.

10.2.1.3. Control agudo de la frecuencia cardiaca. En el contexto de un evento agudo, el médico debe evaluar las posibles causas subyacentes, como infección o anemia. Es preferible emplear bloqueadores beta y diltiazem o verapamilo, en lugar de digoxina, por su rápida acción y su eficacia en estados de intensa actividad simpática⁵⁰⁷⁻⁵¹¹. La elección del fármaco (tabla 13 y figura 14) y el objetivo para la frecuencia cardiaca dependerán de las características del paciente, los síntomas, la FEVI y el estado hemodinámico, pero con un control inicial de la frecuencia cardiaca menos intenso (figura 13). En algunos casos es necesario el tratamiento combinado. Para pacientes con IC-FEr se debe emplear bloqueadores beta y digital o una combinación de ambos^{512,513}. A los pacientes en estado crítico o con la función del VI muy deteriorada, se les puede administrar amiodarona por vía intravenosa^{504,514,515}. Para los pacientes inestables, se debe considerar la cardioversión urgente (véase la sección 11.1).

Tabla 13Fármacos para el control de la frecuencia cardiaca en la FA^a

	Administración intravenosa	Dosis oral normal de mantenimiento	Contraindicaciones
Bloqueadores beta^b			
Metoprolol tartrato	2,5-5 mg en bolo intravenoso; hasta 4 dosis	25-100 mg/12 h	En caso de asma, use un BB-1 selectivo Contraindicados en caso de ICA y antecedente de broncoespasmo grave
Metoprolol XL (succinato)	No disponible	50-400 mg/24 h	
Bisoprolol	No disponible	1,25-20 mg/24 h	
Atenolol ^c	No disponible	25-100 mg/24 h	
Esmolol	500 µg/kg en bolo intravenoso durante 1 min, seguido de 50-300 µg/kg/min	No disponible	
Landiolol	100 µg/kg en bolo intravenoso durante 1 min, seguido de 10-40 µg/kg/min en pacientes con disfunción cardiaca: 1-10 µg/kg/min	No disponible	
Nebivolol	No disponible	2,5-10 mg/24 h	
Carvedilol	No disponible	3,125-50 mg/12 h	
Bloqueadores de los canales del calcio no dihidropiridínicos			
Verapamilo	2,5-10 mg en bolo intravenoso durante 5 min	40 mg/12 h o 480 mg/24 h (preparados de liberación lenta)	Contraindicados en la IC-FER Adapte la dosis en caso de insuficiencia renal o hepática
Diltiazem	0,25 mg/kg en bolo intravenoso durante 5 min, seguido de 5-15 mg/h	60 mg/8 h o 360 mg/24 h (preparados de liberación lenta)	
Glucósidos cardiacos			
Digoxina	0,5 mg en bolo intravenoso (0,75-1,5 mg en dosis divididas en 24 h)	0,0625-0,25 mg/24 h	Las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con un aumento de la mortalidad Compruebe la función renal antes de iniciar el tratamiento y adapte la dosis de los pacientes con ERC
Digitoxina	0,4-0,6 mg	0,05-0,1 mg/24 h	Las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con un aumento de la mortalidad
Otros			
Amiodarona	300 mg por vía intravenosa diluida en 250 ml de solución con dextrosa al 5% durante 30-60 min (preferiblemente mediante cánula venosa central), seguida de 900-1.200 mg por vía intravenosa durante 24 h diluida en 500-1.000 ml, mediante cánula venosa central	200 mg/24 h tras la dosis de carga 3 × 200 mg/día durante 4 semanas; después, 200 mg al día ^{536,d} (si fuera necesario, reduzca la dosis de otros fármacos para el control de la frecuencia cardiaca)	En caso de enfermedad tiroidea, solo se debe emplear si no hay otras opciones

BB: bloqueador beta; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

^a Todos los fármacos para el control de la frecuencia cardiaca están contraindicados en el síndrome de Wolff-Parkinson-White, incluida la amiodarona intravenosa.

^b Existen otros BB, pero no están recomendados como tratamiento específico para el control de la frecuencia cardiaca en la FA, por lo cual no se mencionan aquí (p. ej., propranolol y labetalol).

^c No hay datos sobre el atenolol; no debe emplearse en la IC-FER.

^d El régimen de carga puede variar; se debe tener en cuenta la dosis intravenosa cuando se calcule la dosis total de carga.

10.2.1.4. Ablación del nódulo auriculoventricular y marcapasos. La ablación del NAV y el implante de un marcapasos pueden controlar la frecuencia ventricular cuando fracase la medicación. El procedimiento es relativamente simple, con una tasa de complicaciones y un riesgo de muerte a largo plazo bajos^{516,517}, especialmente cuando el marcapasos se implanta unas semanas antes de la ablación del NAV y se programa inicialmente una frecuencia de 70-90 lpm tras la ablación^{518,519}. El procedimiento no empeora la función del VI⁵²⁰ e incluso podría mejorar la FEVI de algunos pacientes⁵²¹⁻⁵²³. La mayoría de los estudios incluyeron a pacientes mayores con una esperanza de vida corta. Para pacientes más jóvenes solo se debe considerar la ablación del NAV cuando sea urgente controlar la frecuencia cardiaca y se haya valorado detenidamente todas las opciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico. La elección de marcapasos (ventricular derecho o biventricular) dependerá de las características individuales del

paciente^{524,525}. La estimulación del haz de His tras la ablación del NAV podría llegar a ser un modo alternativo de marcapasos⁵²⁶, como se está probado en estudios clínicos (NCT02805465, NCT02700425).

Para pacientes muy sintomáticos con FA permanente y al menos 1 hospitalización por IC, la ablación del NAV combinada con terapia de resincronización cardiaca (TRC) puede ser una opción preferible. En un ECA de pequeñas dimensiones, la variable principal compuesta (muerte u hospitalización por IC, o empeoramiento de la IC) fue significativamente menos frecuente en el grupo asignado a ablación + TRC, comparado con el grupo de tratamiento farmacológico (p = 0,013), y los pacientes tratados con ablación + TRC mostraron una disminución del 36% de los síntomas y las limitaciones físicas al año de seguimiento (p = 0,004)⁵²⁷. Nueva evidencia indica que la estimulación del haz de His podría ser una alternativa para estos pacientes⁵²⁸.

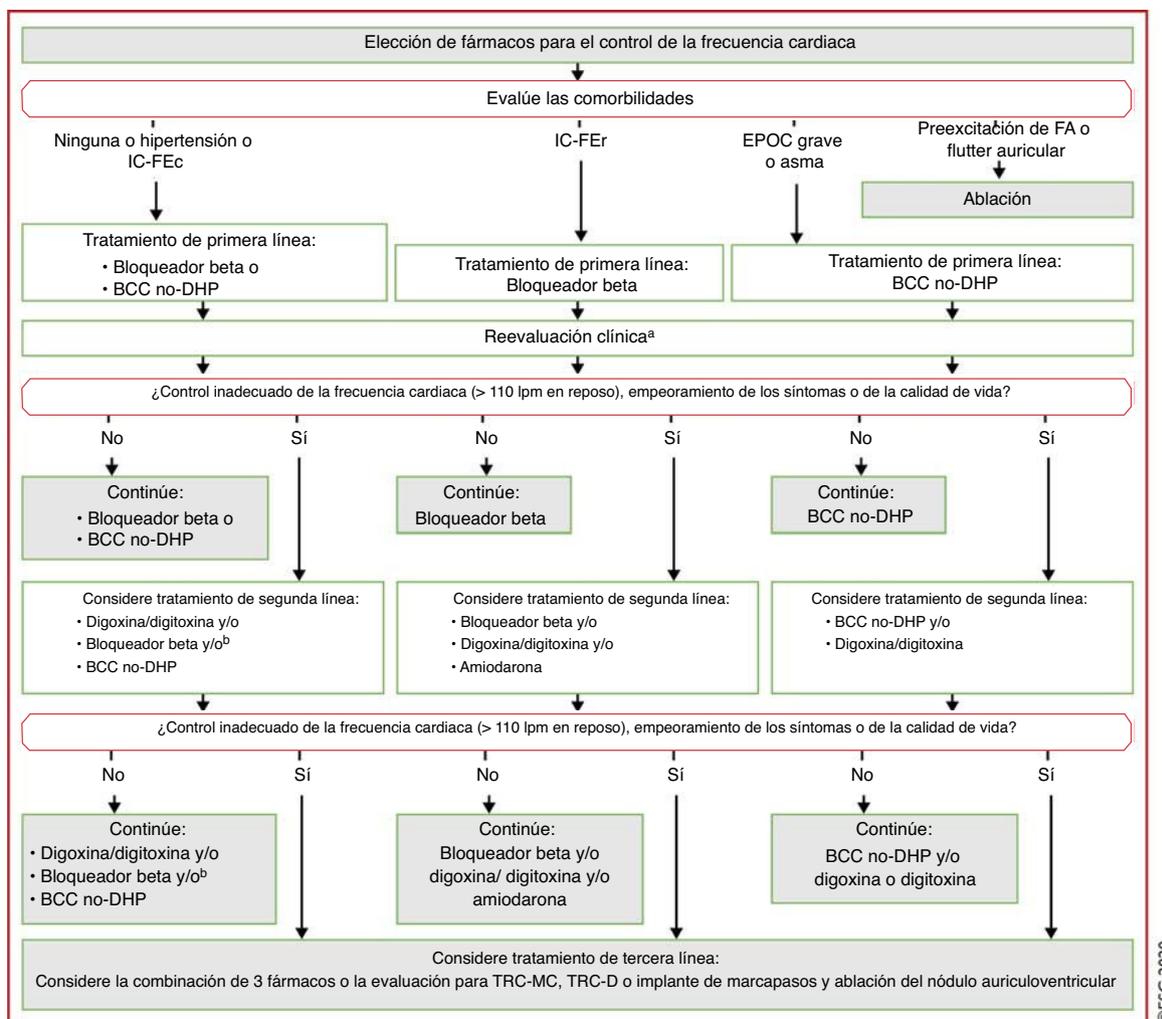


Figura 14. Elección de fármacos para el control de la frecuencia cardiaca⁴⁹⁰. BCC: bloqueadores de los canales del calcio; DHP: dihidropiridinas; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; TRC-D: terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador; TRC-MP: terapia de resincronización cardiaca con marcapasos.
^aLa reevaluación clínica debe centrarse en la frecuencia cardiaca en reposo, los síntomas relacionados con la FA o el flutter auricular y la calidad de vida. En caso de control inadecuado de la frecuencia cardiaca (> 110 lpm en reposo), empeoramiento de los síntomas o de la calidad de vida, considere la administración de tratamiento de segunda línea o, si fuera preciso, de tercera línea.
^bTome precauciones al iniciar el tratamiento con bloqueadores beta y BCC no dihidropiridínicos y utilice el Holter de 24 h para vigilar la aparición de bradicardia.

Recomendaciones para el control de la frecuencia ventricular en pacientes con FA^a

Recomendaciones	Clase ^b	Nivel ^c
Se recomienda el uso de BB, diltiazem o verapamilo como fármacos de primera línea para el control de la frecuencia cardiaca de pacientes con FA y FEVI ≥ 40% ^{492,507,511,529}	I	B
Los BB y la digoxina están recomendados para el control de la frecuencia cardiaca de pacientes con FA y FEVI < 40% ^{486,491,502,512,530-532}	I	B
Se debe considerar el tratamiento combinado con varios fármacos ^d para el control de la frecuencia cardiaca si un solo fármaco no logra alcanzar el objetivo necesario ^{533,534}	IIa	B
Se debe considerar una frecuencia cardiaca en reposo < 110 lpm como objetivo inicial del tratamiento de control de la frecuencia cardiaca (control menos estricto) ⁴⁸⁸	IIa	B
Se debe considerar la ablación del nódulo auriculoventricular para el control de la frecuencia cardiaca de los pacientes que no responden o no toleran el tratamiento intensivo para el control del ritmo y la frecuencia ni son candidatos para el control del ritmo mediante ablación de la OI, aceptando que dichos pacientes dependerán del marcapasos durante el resto de su vida ^{516,523,535,536}	IIa	B
Para pacientes con inestabilidad hemodinámica o FEVI muy reducida, se puede considerar la administración intravenosa de amiodarona para el control agudo de la frecuencia cardiaca ^{504,514,515}	IIb	B

AI: aurícula izquierda; BB: bloqueadores beta; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
^a Véase la sección 11 sobre el control de la frecuencia ventricular en presencia de enfermedades concomitantes y diferentes poblaciones con FA.
^b Clase de recomendación.
^c Nivel de evidencia.
^d La combinación de un BB con verapamilo o diltiazem debe realizarse con una vigilancia estricta de la frecuencia cardiaca mediante ECG de 24 h para comprobar la aparición de bradicardia⁴⁸⁸.

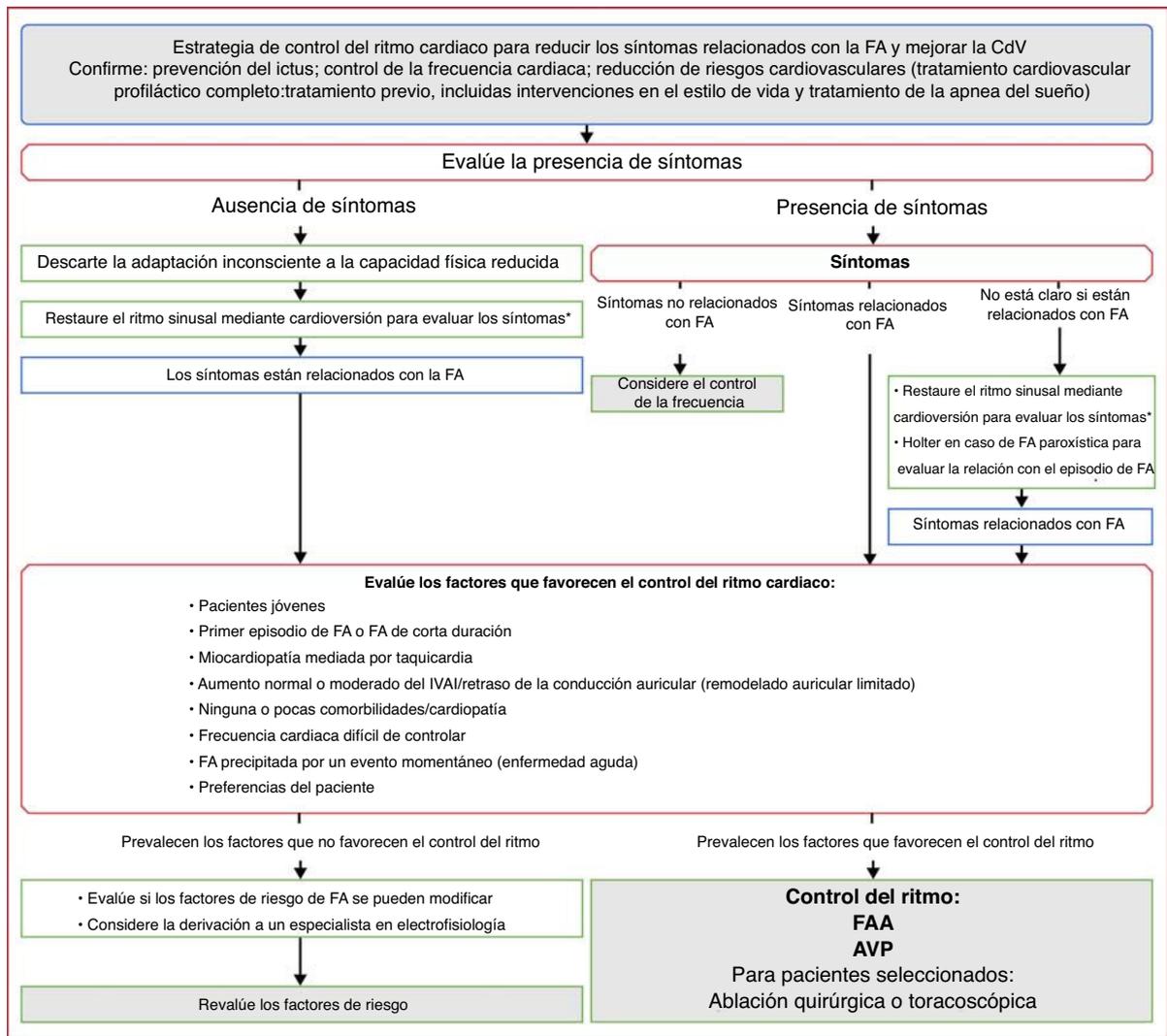


Figura 15. Estrategia para el control del ritmo. AVP: aislamiento de vena pulmonar; CdV: calidad de vida; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico; FAP: fibrilación auricular paroxística; IVAI: índice de volumen de la aurícula izquierda; MCP: miocardiopatía; RS: ritmo sinusal.
 *Considere la cardioversión para confirmar que la ausencia de síntomas no se debe a una adaptación subconsciente a una reducción de la capacidad física y mental.

10.2.2. Control del ritmo cardiaco

La «estrategia para el control del ritmo» se refiere a los intentos para restaurar y mantener el ritmo sinusal y puede requerir la combinación de tratamientos, incluida la cardioversión^{164,234}, FAA^{233,537,538} y ablación con catéter.⁵³⁹⁻⁵⁴¹, además de un control adecuado de la frecuencia cardiaca, tratamiento anticoagulante (sección 10.2.2.6) y profilaxis cardiovascular completa (tratamiento previo que incluya la apnea del sueño e intervenciones en el estilo de vida) (figura 15).

10.2.2.1. Indicaciones para el control del ritmo cardiaco. Según la evidencia disponible de ECA, la indicación principal para el control del ritmo es reducir los síntomas relacionados con la FA y mejorar la CdV (figura 15). En caso de duda, un intento de restaurar el ritmo sinusal para evaluar la respuesta al tratamiento podría ser un primer paso razonable. Se debe considerar los factores que aconsejen este primer intento (figura 15)^{542,543}.

Debido a que la progresión de la FA se asocia con una disminución de la CdV⁵⁴⁴ y, con el paso del tiempo, se vuelve

irreversible o menos susceptible de tratamiento¹⁷⁶, el control del ritmo puede ser una opción importante, aunque actualmente no hay evidencia firme de que con esta opción se pueda obtener un resultado diferente. Los datos publicados indican que las tasas de progresión de la FA fueron significativamente más bajas con el control del ritmo que con el control de la frecuencia cardiaca⁵⁴⁵. La edad avanzada, la FA persistente y el antecedente de ictus/AIT fueron predictores independientes de la progresión de la FA⁵⁴⁵, por lo que deben valorarse a la hora de tomar decisiones sobre la estrategia de tratamiento. Para muchos pacientes podría ser útil considerar una intervención temprana para prevenir la progresión de la FA⁵⁴⁶, además de controlar adecuadamente los factores de riesgo²⁴⁵. Estudios en curso con pacientes con FA sintomática de nuevo diagnóstico podrán evaluar si las intervenciones tempranas para el control del ritmo, como la ablación con catéter, pueden detener los cambios anatomopatológicos progresivos que se asocian con la FA⁵⁴⁷. Sin embargo, hay pruebas de que, al menos en algunos pacientes, una estrategia eficaz para el control del ritmo con ablación con catéter de la FA podría no tener efecto en el desarrollo de un sustrato auricular⁵⁴⁸. En 2020 se

esperan los resultados del estudio EAST sobre el efecto del tratamiento precoz para el control del ritmo en las variables de valoración clínicas⁵⁴⁹.

En las estrategias para el control del ritmo, deben aplicarse las recomendaciones generales sobre la participación de los pacientes informados en la toma de decisiones conjunta (sección 9). Deben aplicarse los mismos principios para mujeres y varones con FA cuando se consideren las estrategias para el control del ritmo⁵⁵⁰.

Recomendaciones sobre el control del ritmo cardiaco

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento para el control del ritmo cardiaco para mejorar los síntomas y la CdV de pacientes sintomáticos con FA ⁵⁵¹⁻⁵⁵³	I	A

©ESC 2020

CdV: calidad de vida; FA: fibrilación auricular.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

10.2.2.2. Cardioversión.

10.2.2.2.1. Cardioversión inmediata o electiva. El control agudo del ritmo se puede realizar como cardioversión urgente para pacientes hemodinámicamente inestable con FA o en situaciones no urgentes. La cardioversión eléctrica directa sincronizada es el método preferido para pacientes con FA y deterioro hemodinámico, ya que es más efectiva que la cardioversión farmacológica y revierte inmediatamente la FA a ritmo sinusal^{554,555}. Para pacientes estables, se puede intentar tanto la cardioversión farmacológica como la eléctrica; la cardioversión farmacológica es menos efectiva pero no requiere sedación. El pretratamiento con FAA puede mejorar la eficacia de la cardioversión eléctrica⁵⁵⁶. Un ECA mostró que la cardioversión con energía máxima fija fue más efectiva que la estrategia de aumento gradual de la energía⁵⁵⁷.

En un ECA, la estrategia de espera y vigilancia solo con medicación para el control de la frecuencia y cardioversión si es

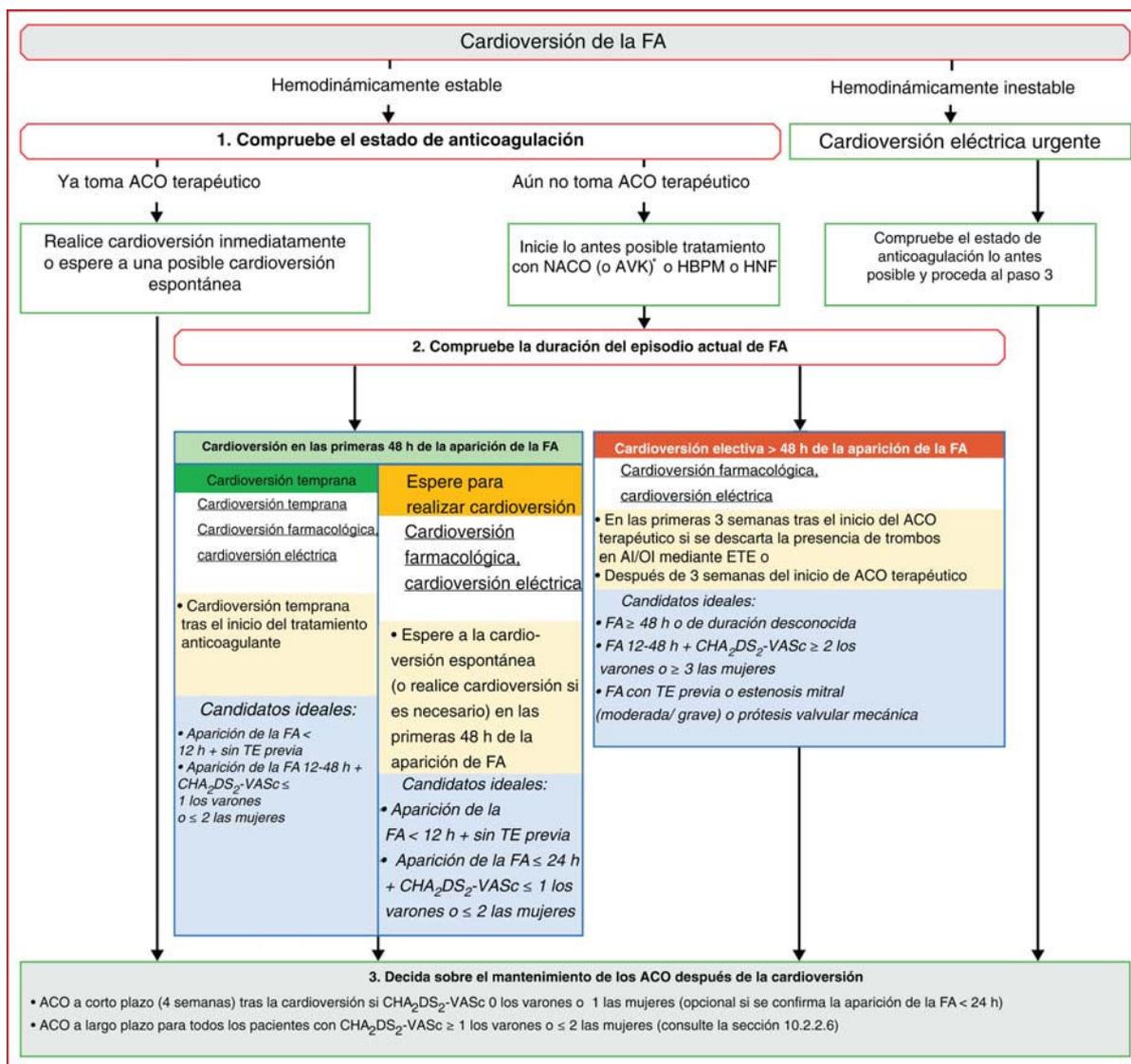


Figura 16. Diagrama de flujo para la toma de decisiones sobre la cardioversión de la FA dependiendo de la presentación clínica, la aparición de FA, el tratamiento anticoagulante oral y los factores de riesgo de ictus. ACO: anticoagulante oral; AI: aurícula izquierda; AVK: antagonistas de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); CVE: cardioversión eléctrica; ETE: ecocardiografía transesofágica; FA: fibrilación auricular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; OI: orejuela izquierda; TE: tromboembolia.

necesaria en las primeras 48 h de la aparición de los síntomas fue segura y no inferior a la cardioversión inmediata de la FA paroxística, que a menudo se resuelve espontáneamente en las primeras 24 h⁵⁵⁸.

La cardioversión electiva es la que se puede planificar una vez transcurridas las primeras horas. Datos observacionales²⁴³ muestran que la cardioversión no mejoró la CdV relacionada con la FA ni logró detener la progresión de la FA, aunque muchos de estos pacientes no recibieron tratamiento adyuvantes para el control del ritmo²⁴³. En otros estudios se observó una mejoría significativa de la CdV de los pacientes que se mantuvieron en ritmo sinusal después de la cardioversión eléctrica, y la única variable que se asoció de manera independiente con un efecto moderado o alto fue el ritmo sinusal a los 3 meses²³².

Los factores que se asocian con un aumento del riesgo de recurrencia de la FA tras la cardioversión electiva son la edad avanzada, el sexo femenino, la cardioversión previa, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la insuficiencia renal, la cardiopatía estructural, un mayor índice de volumen de la AI e IC^{164,559,560}. Antes de la cardioversión, se debe considerar el tratamiento de entidades potencialmente modificables para facilitar el mantenimiento del ritmo sinusal (figura 15)²⁴⁵. En caso de recurrencia de la FA tras la cardioversión en pacientes con FA persistente, se podría repetir precozmente el procedimiento de cardioversión para prolongar el mantenimiento del ritmo sinusal⁵⁶¹.

La cardioversión no urgente está contraindicada en caso de presencia confirmada de trombos en la AI. Se debe evaluar el riesgo tromboembólico periprocedimiento y considerar la administración de ACO periprocedimiento y a largo plazo independientemente del modo de cardioversión (farmacológica o eléctrica) (sección 10.2.2.6). La figura 16 muestra un diagrama de flujo para la toma de decisiones sobre la cardioversión.

10.2.2.2. Cardioversión eléctrica. La cardioversión eléctrica se puede realizar con seguridad en pacientes sedados en tratamiento con midazolam o propofol o etomidato intravenosos⁵⁶². Durante el procedimiento se debe monitorizar la presión arterial y usar oximetría sistemáticamente. En algunas ocasiones se producen quemaduras cutáneas. Se debe disponer de atropina o isoproterenol intravenosos, o marcapasos transcutáneo temporal, en caso de que aparezca bradicardia después de la cardioversión. Los desfibriladores bifásicos son los más empleados porque son más eficaces que los monofásicos^{563,564}. La posición anteroposterior del electrodo restaura más eficazmente el ritmo sinusal^{554,555}, aunque otros informes indican que su posición específica no es importante para el éxito de la cardioversión⁵⁶⁵.

10.2.2.3. Cardioversión farmacológica (incluida la estrategia de «pastilla en el bolsillo»). La cardioversión farmacológica a ritmo sinusal es un procedimiento electivo indicado para pacientes hemodinámicamente estables. Su verdadera eficacia está influida por la restauración espontánea a ritmo sinusal en las primeras 48 h de la hospitalización en el 76-83% de los pacientes con FA de reciente aparición (un 10-18% en las primeras 3 h, un 55-66% en las primeras 24 h y un 69% en las primeras 48 h)⁵⁶⁶⁻⁵⁶⁸. Por lo tanto, la estrategia de «esperar y vigilar» (normalmente menos de 24 h) se puede considerar una alternativa a la cardioversión temprana para pacientes con FA de nueva aparición⁵⁵⁸.

La elección de un fármaco específico se basa en el tipo y la gravedad de las cardiopatías asociadas (tabla 14), y la cardioversión farmacológica es más efectiva en la FA de reciente aparición. La flecainida y otros fármacos de clase Ic, indicados para pacientes sin hipertrofia del VI (HVI) significativa, disfunción sistólica del VI o cardiopatía isquémica, restaura el ritmo sinusal de inmediato (3-5 h) y con seguridad⁵⁶⁹ en más del 50% de los pacientes⁵⁷⁰⁻⁵⁷⁴, mientras que la amiodarona intravenosa, indicada fundamentalmente para pacientes con IC, tiene un efecto limitado y más tardío, aunque puede reducir la frecuencia cardíaca en las primeras

12 h^{570,575-577}. El vernakalant intravenoso es el fármaco con un efecto de cardioversión más rápido, incluso para pacientes con IC leve o cardiopatía isquémica, y es más efectivo que la amiodarona⁵⁷⁸⁻⁵⁸³ o la flecainida⁵⁸⁴. La dofetilida no se usa en Europa y escasamente fuera de ella. La ibutilida es efectiva para revertir el flutter auricular a ritmo sinusal⁵⁸⁵.

Para algunos pacientes ambulatorios con escasos episodios de FA paroxística, la autoadministración de una dosis oral de flecainida o propafenona es ligeramente menos efectiva que la cardioversión farmacológica en el hospital, pero puede ser una opción preferible (permite la cardioversión precoz), siempre que la seguridad y la eficacia del fármaco se hayan evaluado en un contexto hospitalario⁵⁸⁶. Se debe administrar un bloqueador del NAV a los pacientes tratados con FAA de clase Ic (especialmente flecainida) para evitar la conversión a flutter auricular con conducción 1:1⁵⁸⁷.

10.2.2.4. Seguimiento después de la cardioversión. Los objetivos del seguimiento después de la cardioversión se resumen en la tabla 15. Es importante buscar un equilibrio entre los síntomas y los efectos secundarios de los FAA cuando se evalúa la eficacia de la estrategia para el control del ritmo. Tras la cardioversión, los pacientes deben acudir a revisión médica para que se valore la necesidad de un tratamiento alternativo para el control del ritmo, incluida la ablación con catéter de la FA, o una estrategia para el control de la frecuencia cardíaca, en lugar del tratamiento en curso.

Recomendaciones sobre cardioversión

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para la cardioversión farmacológica de la FA de reciente aparición, se recomienda el vernakalant intravenoso (excluidos los pacientes con SCA reciente o insuficiencia cardíaca grave) o flecainida o propafenona (excluidos los pacientes con cardiopatía estructural grave) ^{569,573,579,582,588-590}	I	A
Se recomienda la amiodarona intravenosa para la cardioversión de la FA de pacientes con insuficiencia cardíaca o cardiopatía estructural si el retraso de la cardioversión está justificado por la situación clínica ^{515,591,592}	I	A
Se recomienda la cardioversión de la FA (eléctrica o farmacológica) como parte del tratamiento de control del ritmo cardíaco para pacientes sintomáticos con FA persistente ^{232,233,593,594}	I	B
La cardioversión farmacológica de la FA está indicada solo para pacientes hemodinámicamente estables tras considerar el riesgo tromboembólico ⁵⁹⁵	I	B
Debe considerarse el pretratamiento con amiodarona, flecainida, ibutilida o propafenona para facilitar el éxito de la cardioversión eléctrica ^{556,596-599}	IIa	B
Para pacientes seleccionados con FA poco frecuente o de nueva aparición, sin enfermedad estructural o cardiopatía isquémica significativas, se debe considerar la autoadministración de una sola dosis oral de flecainida o propafenona (estrategia «pastilla en el bolsillo») para la cardioversión aplicada por el paciente, tras haber evaluado su eficacia y su seguridad ^{574,586,600,601}	IIa	B
En pacientes con síndrome de seno enfermo, alteraciones de la conducción auriculoventricular o prolongación del intervalo QTc (> 500 ms), no se debe intentar la cardioversión farmacológica a no ser que se haya considerado el riesgo de proarritmia y bradicardia	III	C

FA: fibrilación auricular; QTc: intervalo QT corregido; SCA: síndrome coronario agudo.

Nota: para la cardioversión en distintas entidades y poblaciones con FA, consulte la sección 11.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

Tabla 14
Fármacos antiarrítmicos para restaurar el ritmo sinusal

Fármacos antiarrítmicos empleados para restaurar el ritmo sinusal (cardioversión farmacológica)	Vía de administración	Dosis inicial para la cardioversión	Dosis adicionales para la cardioversión	Tasa de éxito agudo y tiempo estimado hasta ritmo sinusal	Contraindicaciones, precauciones y comentarios
Flecainida ^a	Oral ^b Intravenosa	200-300 mg 2 mg/kg durante 10 min	-	Total: 59-78% (el 51% a las 3 h, el 72% a las 8 h) Oral: un 45-55% a las 3 h, un 69-78% a las 8 h Intravenosa: un 43-89% hasta 6 h	No debe emplearse en la cardiopatía isquémica ni en la cardiopatía estructural significativa Puede inducir hipotensión, flutter auricular con conducción 1:1 (en el 3-5-5,0% de los pacientes) La flecaínida puede inducir una leve prolongación del complejo QRS NO debe emplearse para la cardioversión farmacológica del flutter auricular
Propafenona ^a	Oral ^b Intravenosa	450-600 mg 1,5-2 mg/kg durante 10 min	-		
Vernakalant ^c	Intravenosa	3 mg/kg durante 10 min	2 mg/kg durante 10 min (10-15 min después de la dosis inicial)	< 1 h (conversión del 50% durante los primeros 10 min)	No debe emplearse en pacientes con hipotensión arterial (PAS < 100 mmHg), SCA reciente (hasta 1 mes), insuficiencia cardíaca en NYHA III-IV, prolongación del intervalo QT o estenosis aórtica grave Puede causar hipotensión arterial, prolongación del intervalo QT y del complejo QRS o taquicardias ventriculares no sostenidas
Amiodarona ^a	Intravenosa	5-7 mg/kg durante 1-2 h	50 mg/h (máximo, 1,2 g en 24 h)	44% (de 8-12 h a varios días)	Puede causar flebitis (use una vena periférica grande, evite la administración intravenosa > 24 h y use preferiblemente una bomba de infusión volumétrica) Puede causar hipotensión, bradicardia o bloqueo auriculoventricular y prolongación del intervalo QT En pacientes con hipertiroidismo, solo debe emplearse si no hay otras opciones (riesgo de tirotoxicosis)
Ibutilida ^c	Intravenosa	1 mg durante 10 min 0,01 mg/kg para peso corporal < 60 kg	1 mg durante 10 min (10-20 min después de la dosis inicial)	31-51% (FA) 63-73% (flutter auricular) ≈ 1 h	Efectiva para la conversión del flutter auricular No debe emplearse para pacientes con prolongación del intervalo QT, hipertrofia del VI o FEVI baja Debe emplearse en el contexto de unidades de cuidados cardíacos, ya que puede causar prolongación del intervalo QT, taquicardias ventriculares polimórficas (<i>torsades de pointes</i>) Monitorización electrocardiográfica durante al menos 4 h tras su administración para detectar posibles complicaciones proarrítmicas

AcCr: aclaramiento de creatinina; AVK: antagonistas de la vitamina K; CYP2D6: citocromo P450 2D6; ECC: electrocardiograma; EHRA: European Heart Rhythm Association; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; MCH: miocardiopatía hipertrófica; NYHA: New York Heart Association; PAS: presión arterial sistólica; SA: sinoauricular; SCA: síndrome coronario agudo; VI: ventrículo izquierdo.

^a Usada más frecuentemente para la cardioversión de la FA; disponible en la mayoría de los países.

^b En casos seleccionados de pacientes ambulatorios, se puede autoadministrar como parte de la estrategia de «pastilla en el bolsillo».

^c No está disponible en algunos países.

Para más información sobre las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas, consulte el documento EHRA AADs-clinical use and clinical decision making: a consensus document⁵⁶⁸.

Tabla 15

Objetivos del seguimiento tras la cardioversión de la FA

Objetivos
Detección temprana de recurrencias de la FA mediante registros de ECG tras la cardioversión
Evaluación de la eficacia del control del ritmo mediante la evaluación de los síntomas
Monitorización del riesgo de proarritmia mediante el control regular de los intervalos PR, QRS y QTc de los pacientes tratados con FAA de clase I o III
Evaluación del balance entre síntomas y efectos secundarios del tratamiento teniendo en cuenta la CdV y los síntomas
Evaluación de la morbilidad relacionada con la FA y los efectos secundarios de los FAA en enfermedades cardiovasculares concomitantes y la función del VI
Optimización de las condiciones para mantener el ritmo sinusal, entre las que se incluye el control del riesgo cardiovascular (control de la PA, tratamiento de la IC, aumento de la capacidad cardiorrespiratoria y otras medidas; véase la sección 11)

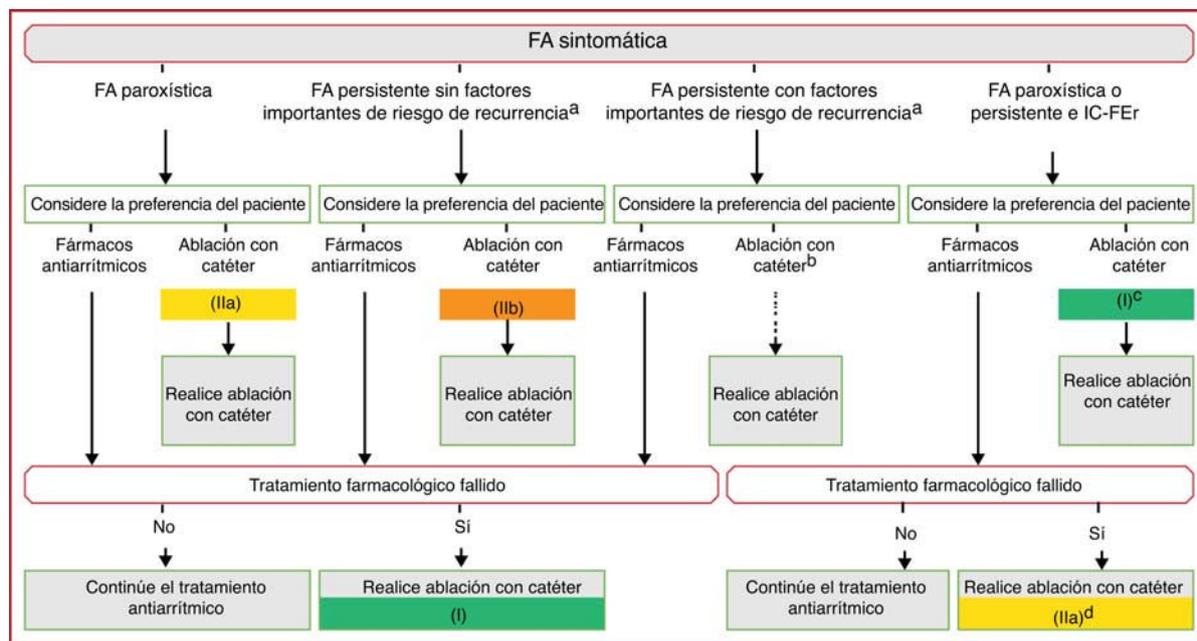
CdV: calidad de vida; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FAA: fármacos antiarrítmicos; IC: insuficiencia cardiaca; PA: presión arterial; VI: ventrículo izquierdo.

©ESC 2020

10.2.2.3. Ablación con catéter de la fibrilación auricular. La ablación con catéter de la FA es un tratamiento bien establecido para la prevención de las recurrencias de la FA^{1,602-604}. Cuando la realizan operadores adecuadamente entrenados, la ablación con catéter de la FA es un procedimiento seguro y una alternativa superior al tratamiento con FAA para mantener el ritmo sinusal y mejorar los síntomas^{165,235-242,246,247,605-618}. Se aconseja discutir la eficacia y las tasas de complicaciones de la ablación con catéter de la FA y del tratamiento con FAA con los pacientes cuando se haya seleccionado el tratamiento para el control del ritmo a largo plazo.

10.2.2.3.1. Indicaciones. En esta sección se presentan las indicaciones para la ablación con catéter de la FA paroxística y persistente en pacientes con o sin factores de riesgo de recurrencia de la FA después de la ablación. Se ha omitido la diferenciación entre FA persistente y persistente de larga duración, ya que esta última solo expresa una duración de la FA persistente superior a un punto de corte arbitrario y artificial de 12 meses. La importancia de este punto de corte como medida aislada no se ha probado nunca.

Se han identificado factores de riesgo de recurrencia de la FA tras la ablación con catéter, entre los que se incluyen el tamaño de la AI, la duración de la FA, la edad del paciente, la disfunción renal y la visualización del sustrato mediante RM⁶¹⁹⁻⁶²⁵. Recientemente, varias revisiones sistemáticas de modelos de predicción de recurrencia de la FA tras la ablación con catéter mostraron los beneficios potenciales de la predicción del riesgo, aunque sería deseable una evaluación más profunda de dichos modelos^{167,626}. Las variables del modelo pueden medirse antes de la ablación y utilizarlas para predecir la probabilidad de recurrencias⁶²⁷⁻⁶³⁵. Sin embargo, ninguna escala se ha demostrado de manera constante superior a otras. Por lo tanto, para mejorar y refinar la indicación de ablación para pacientes con FA persistente y factores de riesgo de recurrencia, deben tenerse en cuenta los factores de riesgo más ampliamente evaluados (incluida la duración de la FA), ajustándolos a la situación individual de los pacientes y sus preferencias. Además, los pacientes deben recibir información explícita sobre la importancia del tratamiento de los



©ESC 2020

Figura 17. Indicaciones para la ablación con catéter de la FA sintomática. Las flechas que van desde los FAA a la ablación indican que fracasó el tratamiento farmacológico. AI: aurícula izquierda; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico; IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

^aAumento significativo del volumen de la AI, edad avanzada, FA de larga duración, disfunción renal y otros riesgos cardiovasculares.

^bEn algunas circunstancias individuales excepcionales, se puede valorar con precaución la ablación con catéter como primera línea de tratamiento.

^cRecomendada para revertir la disfunción del VI cuando la taquimiocardiopatía sea altamente probable.

^dPara mejorar la supervivencia y reducir las hospitalizaciones.

factores de riesgo modificables para reducir el riesgo de recurrencias de la FA^{621,636-652}.

Las indicaciones para la ablación con catéter de la FA se resumen en la *figura 17*. La ablación con catéter de la FA es efectiva para mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA paroxística o persistente^{165,235-242,605-616}. El beneficio clínico más importante de la ablación con catéter de la FA es la reducción de los síntomas relacionados con la arritmia^{246,247,603,604,607,617,653,654}. Esto se ha confirmado en un ECA reciente que muestra que la mejora de la CdV fue significativamente superior en el grupo de ablación que en el grupo de tratamiento farmacológico, al igual que la reducción de la carga que conlleva la FA²⁴⁶. La mejoría de los síntomas también se observó recientemente en otro ECA, el estudio CABANA⁶⁵⁵, pero la ablación con catéter no redujo significativamente la variable principal compuesta de muerte, ictus discapacitante, sangrado mayor o parada cardíaca, comparada con el tratamiento farmacológico⁶¹⁷. Debido a que hasta el momento ningún ECA ha demostrado que la ablación con catéter se asocie con una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas, ictus o sangrado mayor en la población «general» con FA, las indicaciones del procedimiento no van más allá del alivio de los síntomas⁶¹⁷, y generalmente no está indicada para pacientes asintomáticos. Se espera que el estudio EAST aporte información importante sobre el impacto de la ablación con catéter en los eventos cardiovasculares⁶⁵⁶.

Dos ECA mostraron una reducción de la mortalidad por todas las causas y las hospitalizaciones con la ablación con catéter en pacientes con IC-FER^{611,657}, aunque la combinación de mortalidad y hospitalización por IC solo fue la variable principal de valoración en el estudio CASTLE-AF⁶⁵⁷. La generalización de los resultados del estudio se ha evaluado recientemente en una gran población de pacientes con IC⁶⁵⁸. El análisis mostró que solo unos pocos pacientes (< 10%) cumplían los criterios de inclusión y que los pacientes que los cumplían en el CASTLE-AF obtuvieron un beneficio significativo por el tratamiento, como se demostró en el estudio⁶⁵⁸. En el estudio AMICA, de menor dimensión y que incluyó a pacientes con IC-FER más avanzada, no se observó un beneficio con la ablación con catéter de la FA al año de seguimiento⁶⁵⁹, mientras que un análisis de subgrupos del estudio CABANA confirma los beneficios de la ablación con catéter de la FA para pacientes con IC-FER, con una reducción significativa de la variable principal combinada (muerte, ictus, hemorragia, parada cardíaca) y de la mortalidad en el grupo asignado a ablación^{617,660}. En general, la ablación con catéter en pacientes con IC-FER se asocia con tasas más altas de mantenimiento del ritmo sinusal y mejoría de la FEVI, la capacidad de ejercicio y la CdV, comparada con el tratamiento con FAA y el control de la frecuencia cardíaca^{611,657,661-671}. Por todo ello, se debe considerar la ablación para pacientes con IC-FER candidatos a tratamiento para el control del ritmo para mejorar la CdV y la función del VI, reducir las hospitalizaciones por IC y, potencialmente, la mortalidad.

Cuando se sospecha miocardiopatía inducida por taquicardia mediada por FA (disfunción ventricular secundaria a la contracción miocárdica rápida, asíncrona o irregular revertida total o parcialmente tras el tratamiento de la arritmia causante), la ablación con catéter de la FA está recomendada para restaurar la función del VI⁶⁷²⁻⁶⁷⁶.

En general, la ablación está recomendada como tratamiento de segunda línea tras el fracaso del tratamiento con FAA de clase I o III (o intolerancia). Esta recomendación se basa en los resultados de múltiples ECA que muestran la superioridad de la ablación con catéter de la FA frente a los FAA en cuanto a la ausencia de recurrencias de la arritmia y mejoría de los síntomas, la capacidad de ejercicio y la CdV tras el fracaso de la medicación^{235-239,246,247,605-607,609,611,613-617}.

Los estudios que evalúan la indicación de ablación con catéter de la FA antes de la administración de FAA señalan que la ablación

es más efectiva para mantener el ritmo sinusal, con tasas de complicaciones comparables si se realiza en centros con experiencia^{240-242,614}. El seguimiento a los 5 años del estudio MANTRA-PAF mostró una carga de FA significativamente menor en el grupo de ablación que, sin embargo, no se tradujo en una mejora de la CdV comparada con el tratamiento con FAA⁶¹⁵, mientras que el estudio CAPTAF mostró que, en pacientes con FA que no tomaron FAA de clase I o III, la mayor mejora de la CdV en el grupo de ablación se asoció directamente con una mayor reducción de la carga de la FA respecto al grupo asignado a FAA²⁴⁶. Con base en los resultados de estos estudios y en las preferencias de los pacientes, se debe considerar la ablación con catéter de la FA antes de intentar el tratamiento con FAA para pacientes con episodios de FA paroxística (clase IIa) o podría considerarse para pacientes con FA persistente sin factores de riesgo de recurrencia (clase IIb).

10.2.2.3.2. Técnicas y tecnología. La piedra angular de la ablación con catéter de la FA es el aislamiento completo de las venas pulmonares mediante la ablación secuencial con radiofrecuencia («punto por punto») alrededor de la unión venoauricular (antro) o con dispositivos de una sola descarga^{235,237,239,607-609,612,613,654,677-686}. Por desgracia, es difícil lograr que persista el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares (las tasas de reconexión de las venas pulmonares que se han publicado son > 70%^{683,687-697}, pero podrían ser significativamente más bajas con los nuevos catéteres de última generación)⁶⁹⁸⁻⁷⁰⁰.

Se ha defendido la ablación más extensa, particularmente para pacientes con FA persistente o persistente de larga duración. Estos procedimientos pueden incluir la creación de lesiones lineales en las aurículas, el aislamiento de la OI o de la vena cava superior, la ablación de electrogramas fraccionados complejos, rotores, focos no pulmonares o plexos ganglionares, el voltaje guiado por fibrosis o mapeo mediante RM, o la ablación de zonas de frecuencia dominante alta⁷⁰¹⁻⁷¹⁰. Sin embargo, no se ha confirmado todavía su beneficio adicional, que justificaría su uso en el primer procedimiento, comparado con el aislamiento de venas pulmonares (AVP)^{677,680,711-730}. Los datos de un ECA muestran mejores resultados con la ablación de focos extrapulmonares (particularmente la OI) y la ablación selectiva de áreas de bajo voltaje como complemento al AVP^{708,725}. Para pacientes con *flutter* documentado dependiente del istmo cavotricuspidé (ICT) que se van a someter a ablación con catéter de la FA, se puede considerar la ablación del istmo derecho⁷³¹⁻⁷³⁴. En caso de taquicardia auricular no dependiente del ICT, la técnica de ablación depende del mecanismo subyacente y del foco o circuito de la taquicardia^{1,614}.

Varios ECA y estudios observacionales compararon la ablación «punto por punto» con radiofrecuencia y la ablación con criobalón, mayoritariamente en el primer procedimiento para la FA paroxística^{612,681,735-755}. La supervivencia libre de arritmias y la tasa de complicaciones fueron similares con ambas técnicas, con una duración ligeramente más corta pero más tiempo de fluoroscopia en los procedimientos de ablación con criobalón^{612,681,735-755}. No obstante, algunos estudios mostraron tasas más bajas de hospitalización y complicaciones con la ablación con criobalón^{746,756,757}. La elección de la fuente de energía depende de la disponibilidad en el centro, la preferencia o la experiencia del operador y la preferencia del paciente. Se han desarrollado nuevos diseños de catéter y fuentes de energía para simplificar los procedimientos de ablación y mejorar los resultados^{613,755,758-761}, pero son necesarios más datos para cambiar las recomendaciones actuales.

10.2.2.3.3. Complicaciones. Datos de registros prospectivos muestran que aproximadamente el 4-14% de los pacientes sometidos a ablación con catéter tienen complicaciones, de las que el 2-3% son potencialmente mortales^{602-604,762-765}. En el reciente estudio CABANA, que se desarrolló fundamentalmente en centros con alto volumen y experiencia, las complicaciones

Tabla 16

Complicaciones relacionadas con el procedimiento de ablación con catéter o ablación toracoscópica de la FA⁷⁷¹

Gravedad de la complicación	Tipo de complicación	Tasa de complicaciones	
		Ablación con catéter	Ablación toracoscópica
Muerte o con riesgo vital	Muerte periprocedimiento	< 0,1%	< 0,1%
	Perforación o fístula esofágica	< 0,5%	N/D
	Evento tromboembólico periprocedimiento	< 1,0%	< 1,5%
	Taponamiento cardiaco	1%	< 1,0%
Complicaciones graves	Estenosis de venas pulmonares	< 1,0%	N/D
	Parálisis permanente del nervio frénico	< 1,0%	N/D
	Complicaciones vasculares	2–4%	N/D
	Conversión a esternotomía	N/D	< 1,7%
	Neumotórax	N/D	< 6,5%
Complicaciones moderadas o leves	Varias	1–2%	1–3%
Complicaciones de relevancia desconocida	Embolia cerebral asintomática	5–15%	N/D

N/D: no disponible.

©ESC 2020

ocurrieron en la banda inferior de estas tasas⁶¹⁷. Generalmente las complicaciones aparecen en las primeras 24 h tras el procedimiento, pero algunas pueden ocurrir hasta 1–2 meses después de la ablación^{1,602–604} (tabla 16 de este documento y tabla 10 del material adicional). La muerte periprocedimiento es muy infrecuente (< 0,2%) y suele estar relacionada con taponamiento cardiaco^{603,604,766–770}.

10.2.2.3.4. Resultado de la ablación con catéter e impacto de los factores de riesgo modificables. Numerosos ECA que compararon el tratamiento con FAA frente a la ablación con catéter mediante distintas técnicas y fuentes de energía, como tratamiento de primera línea o tras el fracaso del tratamiento con FAA, mostraron la superioridad de la ablación con catéter para la supervivencia

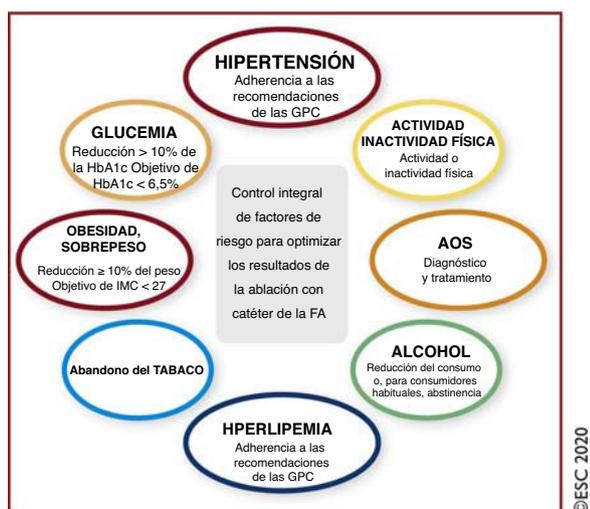
libre de arritmias^{165,235–242,605–616}. Sin embargo, muchos pacientes tienen que someterse a varios procedimientos y las recurrencias tardías no son raras^{248,639,772–780}.

Los resultados clave son la CdV, la IC, el ictus y la mortalidad^{539–541,608,781,782}. En varios estudios y metanálisis, la ablación con catéter de la FA comparada con el tratamiento con FAA se asoció con una mejoría significativa y persistente de la CdV^{1,235,239–242,246,247,539–541,783,784}. Hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio lo bastante grande para evaluar adecuadamente la reducción del ictus mediante la ablación con catéter.

Varios factores, incluidos el tipo y la duración de la FA^{235–237,239,607,609,612,613,654,680,682,785} y las comorbilidades como hipertensión^{621,639–641}, obesidad^{638,639,643,646,772,786–791}, síndrome metabólico^{792–794} y apnea del sueño^{643–645,647–652}, pueden influir en los resultados de la ablación con catéter (figura 18 de este documento y cuadro 2 del material adicional). Estudios prospectivos de cohortes indican que el control intensivo de los factores de riesgo modificables podría mejorar la supervivencia libre de arritmias después de la ablación con catéter⁶³⁶.

10.2.2.3.5. Seguimiento tras la ablación de la fibrilación auricular. La ablación con catéter de la FA es un procedimiento complejo que puede asociarse con complicaciones después del procedimiento (sección 10.2.2.3.3)^{603,604,766–770}. Aunque no son frecuentes, algunas complicaciones potencialmente catastróficas pueden presentarse al inicio con signos y síntomas inespecíficos a los que el médico responsable debe estar atento. Los aspectos clave del seguimiento se resumen en la tabla 17.

10.2.2.3.6. Evaluación del riesgo de recurrencia de la fibrilación auricular tras la ablación con catéter. La recurrencia de la FA tras la ablación se produce por la interacción compleja de varios factores. Entre ellos están el aumento de la duración de la FA, la edad y el tamaño de la AI^{619–624} y factores estructurales, como la abundancia de tejido epicárdico graso^{807–810} y un sustrato auricular evidenciado por marcadores eléctricos o morfológicos⁸¹¹. Se han evaluado varias escalas de predicción del riesgo (para una descripción más detallada, consulte la tabla 11 y el cuadro 2 del material adicional). Estas escalas solo tienen una capacidad moderada para la predicción de recurrencias de la FA, y uno de los predictores más fuertes es la recurrencia temprana, lo cual indica que es necesario un mayor refinamiento de estos sistemas de predicción⁶²⁹.



©ESC 2020

Figura 18. Factores de riesgo de FA que contribuyen al desarrollo de un sustrato anormal que se asocia con peores resultados de la estrategia para el control del ritmo cardiaco. Varios factores de riesgo de FA pueden contribuir al desarrollo de sustratos de la AI que influyen en el resultado de la ablación con catéter y se relacionan con una tasa más alta de recurrencias. El tratamiento intensivo de los factores de riesgo modificables puede reducir la tasa de recurrencias. AOS: apnea obstructiva del sueño; FA: fibrilación auricular; GPC: guías de práctica clínica; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IMC: índice de masa corporal (kg/m²).

Tabla 17

Aspectos clave del seguimiento tras la ablación con catéter de la FA

Aspectos clave
<i>Reconocimiento y manejo de las complicaciones</i>
Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas y signos clínicos de complicaciones, raras, pero potencialmente peligrosas, relacionadas con la ablación que podrían ocurrir tras el alta hospitalaria (p. ej., fístula auriculoesofágica o estenosis de venas pulmonares)
<i>Monitorización durante el seguimiento</i>
Es útil para evaluar el éxito del procedimiento y correlacionar el estado sintomático con el ritmo cardiaco ^{795,796} . Por lo general, las recurrencias después del primer mes tras la ablación son predictoras de recurrencias tardías ^{797,798} , pero los síntomas recurrentes pueden deberse (o ser consecuencia) de latidos ectópicos u otras arritmias no sostenidas ^{640,799,800} ; por el contrario, la presencia de FA asintomática tras la ablación está ampliamente descrita ⁸⁰¹⁻⁸⁰³
La monitorización puede realizarse mediante ECG intermitente, Holter, registros con parches, grabadoras en bucle externas o implantadas o aplicaciones para teléfonos inteligentes (aunque esta opción no está validada para este uso). Los pacientes deben asistir a la primera revisión en un mínimo de 3 meses y anualmente después ¹
<i>Control de la medicación antiarrítmica y tratamiento de las recurrencias de la FA</i>
Mantener el tratamiento con FAA de 6 semanas a 3 meses puede reducir la recurrencia de la FA, las rehospitalizaciones y las cardioversiones durante este periodo ^{797,804} . En la práctica clínica, el tratamiento sistemático con FAA tras la ablación varía y no existen datos convincentes de que dicho tratamiento sea necesario de forma rutinaria
Posteriormente, el tratamiento con FAA se puede abandonar gradualmente, suspenderlo o mantenerlo, dependiendo de los síntomas y del estado del ritmo. Hallazgos recientes indican que en pacientes tratados con FAA que no sufren FA en los primeros 3 meses de la ablación, la continuación del tratamiento con FAA después de este periodo reduce las recurrencias de la arritmia ⁸⁰⁵
<i>Control del tratamiento anticoagulante</i>
En general, los ACO se continúan durante 2 meses tras la ablación para todos los pacientes ^{1,806} . Tras este periodo, la decisión de continuar con los ACO está determinada fundamentalmente por la presencia de factores de riesgo de ictus, según la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc, más que por el estado del ritmo (sección 10.2.2.6)

©ESC 2020

ACO: anticoagulantes orales; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico.

Recomendaciones sobre el control del ritmo cardiaco/ablación con catéter de la FA

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Recomendaciones generales		
Para tomar decisiones sobre la ablación con catéter de la FA se recomienda valorar los riesgos del procedimiento y los principales factores de riesgo de recurrencia de la FA tras el procedimiento, y discutir estos aspectos con el paciente ^{235-237,239,607,609,612,613,636,638,652,654,680,682,785,789}	I	B
Se debe considerar la repetición de procedimientos de AVP en pacientes con FA recurrente siempre que los síntomas del paciente hayan mejorado tras el procedimiento inicial ⁸¹²⁻⁸¹⁴	IIa	B
Ablación con catéter de la FA tras el fracaso del tratamiento farmacológico		
Se recomienda la ablación con catéter para aislamiento de las venas pulmonares (AVP) para el control del ritmo cardiaco en caso de fracaso o intolerancia al tratamiento con FAA de clase I o III para mejorar los síntomas de recurrencia de los pacientes con ^{235-238,247,605-609,612,613,615-617,654,677,678,680,682,685,758,779,780,815}	I	
• FA paroxística o		A
• FA persistente sin factores de riesgo de recurrencia de la FA importantes o		A
• FA persistente con factores de riesgo de recurrencia de la FA importantes		B
Se debe considerar la ablación con catéter de la FA para AVP para el control del ritmo cardiaco en caso de fracaso o intolerancia al tratamiento con BB para mejorar los síntomas de recurrencia de los pacientes con FA paroxística o persistente ²⁴⁶	IIa	B
Tratamiento de primera línea		
Se puede o se debe considerar la ablación con catéter de la FA para AVP como tratamiento de primera línea para el control del ritmo cardiaco y mejorar los síntomas de algunos pacientes seleccionados con:		
• Episodios sintomáticos de FA paroxística ^{240-242,614,615} o	IIa	B
• FA persistente sintomática sin factores de riesgo de recurrencia de la FA importantes ^{253-255,264,598-601,609,610,633,636,641,724,745,746,832} como alternativa al tratamiento con FAA de clase I o III y teniendo en cuenta las preferencias del paciente, los riesgos y los beneficios	IIb	C
Ablación con catéter de la FA:		
• Está recomendada para revertir la disfunción del VI en pacientes con FA cuando la miocardiopatía inducida por taquicardia sea muy probable, independientemente del estado sintomático ^{666,675,676}	I	B
• Se debe considerar en pacientes seleccionados con FA e IC-FEr para mejorar la supervivencia y reducir las hospitalizaciones por IC ^{612,659,662-666,668-671,817-826}	IIa	B
Se debe considerar la ablación con catéter de la FA para AVP como estrategia para evitar el implante de marcapasos en pacientes con bradicardia relacionada con FA o pausa sintomática tras la conversión de la FA, dependiendo de la situación clínica ⁸¹⁶⁻⁸¹⁸	IIa	C

(Continuación)

Técnicas y tecnologías		
Se recomienda el aislamiento eléctrico completo de las venas pulmonares en todos los procedimientos de ablación con catéter de la FA ^{235–237,239,606,608–610,613,614,678,679,681,683,684,686,713,731,759,780}	I	A
Para pacientes con antecedente de flutter auricular dependiente del ICV o si el flutter auricular típico se induce durante la ablación de la FA, se puede considerar la ablación adicional del ICV ^{731–733,819–821}	IIb	B
Puede considerarse la ablación de otras lesiones aparte del AVP (áreas de bajo voltaje, lesiones lineares, actividad fragmentada, focos ectópicos y rotores, entre otros), aunque estas técnicas no están bien establecidas ^{677,680,708,711–730}	IIb	B
Modificación del estilo de vida y otras estrategias para mejorar los resultados de la ablación		
Se recomienda la pérdida de peso a los pacientes obesos con FA, especialmente si están siendo evaluados para ablación con catéter de la FA ^{636,638,639,643,646,772,786–791}	I	B
Se recomienda el control estricto de los factores de riesgo y evitar los factores desencadenantes como parte de la estrategia para el control del ritmo cardíaco ^{636,637}	I	B

©ESC 2020

AVP: aislamiento de vena pulmonar; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FER: IC con FEVI reducida; ICT: istmo cavotricuspídeo; VI: ventrículo izquierdo.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

10.2.2.4. Cirugía de la fibrilación auricular. Con el desarrollo de la técnica de Cox (*maze procedure*) para el tratamiento quirúrgico de la FA, Cox et al. abrieron un nuevo campo de oportunidades terapéuticas para los pacientes con FA⁸²². Desde entonces, el procedimiento clásico de «cortar y suturar» sufrió diversas modificaciones y se desarrollaron distintos procedimientos basados en dispositivos para la ablación quirúrgica^{823,824}. La aplicación de estas técnicas y tecnología en distintas situaciones clínicas está documentada en más de 200 publicaciones⁸²⁵. La mayoría de los estudios son retrospectivos u observacionales, pero también se han publicado algunos ECA y metanálisis^{771,826–828}. Mientras que los efectos de la ablación quirúrgica en el control del ritmo (restauración del ritmo sinusal, ausencia de FA) están claramente demostrados, los efectos en variables como la CdV, las hospitalizaciones, los ictus y la mortalidad no están bien establecidos^{461,827,829,830}. El único ECA con seguimiento a largo plazo mostró una reducción significativa del riesgo de ictus a los 5 años y una mayor probabilidad de mantenimiento del ritmo sinusal, aunque este estudio no tenía suficiente potencia para evaluar el riesgo de ictus⁸²⁸. El registro más grande publicado hasta ahora, del Servicio Nacional de Salud de Polonia, describe una mayor supervivencia cuando la ablación se realiza durante cirugía mitral o coronaria^{831,832}. Es aconsejable la colaboración estrecha entre cirujanos cardíacos y electrofisiólogos (equipo cardiológico) para la selección adecuada de los pacientes y la atención posoperatoria, especialmente el tratamiento de recurrencias de la arritmia, para ofrecer una atención médica de calidad.

10.2.2.4.1. Cirugía concomitante de la fibrilación auricular: indicaciones, resultados y complicaciones. La mayoría de los estudios sobre ablación concomitante de la FA se basan más que nada en pacientes sometidos a reparación o remplazo de la válvula mitral. Mientras que se ha demostrado que el aislamiento quirúrgico de venas pulmonares es efectivo para mantener el ritmo sinusal⁸³³, el tratamiento de ablación de la FA más efectivo aísla las venas pulmonares y la pared posterior de la AI, crea líneas de ablación que impiden los impulsos eléctricos alrededor de las estructuras más importantes (anillos mitral y tricuspídeo, venas cavas y orejuelas) y excluye la OI. La mayoría de los datos apoyan la ablación con radiofrecuencia bipolar o crioterapia para crear un laberinto (*maze*)⁸³⁴. Para la FA no paroxística, es más efectivo crear un patrón de lesiones biauriculares, en lugar de solo en la AI, realizado por esternotomía o con técnicas mínimamente invasivas⁸²⁶.

En general, se han identificado los mismos factores preoperatorios de riesgo de recurrencia de la FA para la cirugía de la FA y la

ablación con catéter. Estos riesgos incluyen el tamaño de la AI, la edad del paciente, la duración de la FA, la IC-FER y la disfunción renal^{379,636,835–841}. Los efectos positivos de la ablación quirúrgica concomitante en la ausencia de arritmias auriculares están claramente documentados. En la mayoría de los ECA con 1 año de seguimiento no se observó ningún efecto en la CdV, los ictus y la mortalidad^{842–845}, pero algunos mostraron tasas reducidas de eventos^{828,830,846}. La ablación quirúrgica de la FA concomitante con otra cirugía cardíaca se asocia con un aumento significativo de la necesidad de marcapasos (un 6,8%–21,5%, según datos publicados) cuando se crean lesiones biauriculares (pero no con lesiones solo en la AI)⁸²⁷, mientras que no se observa un aumento de otras complicaciones^{827–830,846,847}.

10.2.2.4.2. Cirugía aislada de la fibrilación auricular: indicaciones, resultados y complicaciones. La ablación toracoscópica con radiofrecuencia tiene como objetivo las venas pulmonares, la pared posterior de la AI y la oclusión de la OI para pacientes con FA sin cardiopatía estructural. La ausencia de FA tras el procedimiento está bien documentada, pero solo unos pocos estudios han publicado una mejora en la CdV^{844,845,848–850}. Un reciente metanálisis de 3 ECA mostró una ausencia de taquiarritmia auricular y menos necesidad de repetir la ablación tras la ablación toracoscópica comparado con la ablación con catéter de la FA paroxística o persistente⁸⁵¹. En el estudio FAST, que incluyó a pacientes susceptibles de fracaso de la ablación con catéter de la FA (ablación fallida previamente o dilatación de la AI e hipertensión), se observó una recurrencia frecuente pero sustancialmente menor tras la ablación toracoscópica comparado con la ablación con catéter (el 56 frente al 87%) en el seguimiento a largo plazo (media, 7 años)⁸⁴⁹. La estancia hospitalaria fue más larga y las tasas de complicaciones de la ablación quirúrgica, más altas que con la ablación con catéter (tabla 16)⁷⁷¹. Un análisis sistemático de seguridad mostró una tasa de complicaciones a los 30 días del 11,3%, principalmente autolimitadas, mientras que en un registro multicéntrico esta tasa fue significativamente más baja (3,6%)⁴⁵⁶. En varios ECA, la ablación toracoscópica se demostró más efectiva que la ablación con catéter para el control del ritmo; sin embargo, la ablación quirúrgica es más invasiva, tiene tasas más altas de complicaciones y hospitalizaciones más largas^{461,852}. Debido a esta relación de riesgo-beneficio entre la ablación quirúrgica y la ablación con catéter, parece razonable considerar preferiblemente la cirugía toracoscópica para pacientes en los que ya falló la ablación con catéter o que tienen un riesgo alto de fracaso de este procedimiento. No hay datos convincentes sobre los efectos de la

ablación quirúrgica aislada o combinada con la oclusión/exclusión de la OI en la incidencia del ictus. Por ello, los pacientes con factores de riesgo de ictus deben continuar el tratamiento anticoagulante oral después de la ablación, independientemente de los resultados relativos al ritmo cardiaco.

10.2.2.5. Procedimientos híbridos: cirugía y ablación con catéter. Los procedimientos híbridos para el tratamiento de la FA combinan la ablación quirúrgica epicárdica mínimamente invasiva, sin esternotomía ni derivación cardiopulmonar, con una estrategia percutánea endocárdica. Estos procedimientos se pueden realizar en una sola intervención o en secuencia con mapeo endocárdico y, si fuera necesario, ablaciones adicionales en los 6 meses posteriores al procedimiento epicárdico⁸⁵³. No hay estudios que comparen estas 2 estrategias.

Una revisión sistemática de los efectos en el control del ritmo de un procedimiento híbrido o de la ablación con catéter en pacientes con FA persistente o persistente de larga duración mostró que el procedimiento híbrido se asoció con una tasa significativamente más alta de ausencia de arritmias auriculares con o sin administración de FAA a los 12 meses o más tarde, comparado con la ablación con catéter. Aunque la tasa total de complicaciones fue baja con ambas estrategias, los procedimientos híbridos tuvieron más complicaciones (el 13,8 frente al 5,9%)⁸⁵⁴. La diferencia de los resultados podría explicarse por el aislamiento más duradero de las venas pulmonares después de la ablación con radiofrecuencia bipolar, el cierre epicárdico de la OI (*clipping*) y la posibilidad añadida de realizar un «retoque» endocárdico^{855,856}.

10.2.2.6.1. Abordaje del riesgo de ictus y tratamiento anti-coagulante oral de los pacientes con fibrilación auricular sometidos a cardioversión. Los pacientes que se someten a cardioversión de la FA tienen un riesgo aumentado de ictus y tromboembolia, especialmente en ausencia de tratamiento anticoagulante y cuando la duración del episodio de FA es ≥ 12 h⁸⁶⁰⁻⁸⁶². Suele ser difícil estimar la duración exacta del episodio de FA antes de la cardioversión, ya que muchos pacientes están inicialmente asintomáticos y solo buscan ayuda médica cuando se presentan los síntomas o las complicaciones. En caso de duda sobre la duración exacta de la FA (es decir, FA de duración desconocida), el tratamiento anticoagulante antes y después de la cardioversión es similar al administrado para la FA > 12-24 h. La mayor tendencia a complicaciones tromboembólicas antes y después de la cardioversión se debe a mecanismos subyacentes, como la preexistencia de trombos (especialmente en pacientes no anticoagulados), cambios en la función mecánica auricular tras la restauración del ritmo sinusal, aturdimiento auricular tras la cardioversión y un estado protrombótico transitorio⁸⁶³.

Ningún ECA ha comparado la administración de ACO con la ausencia de esta para pacientes con una duración confirmada de la FA < 48 h que se someten a cardioversión. Datos de estudios observacionales indican que el riesgo de ictus/tromboembolia es muy bajo (0-0,2%) para los pacientes con una duración confirmada de la FA < 12 h y riesgo muy bajo de ictus (CHA₂DS₂-VASc de 0 puntos los varones y 1 punto las mujeres)^{860,864,865}, para los que no se ha establecido el beneficio de la anticoagulación durante 4 semanas tras la cardioversión y la prescripción de anticoagulantes es opcional y se basa en la evaluación individualizada.

La anticoagulación con AVK periprocedimiento reduce significativamente la incidencia de ictus y tromboembolia⁸⁶³, pero puede ser difícil mantener la anticoagulación terapéutica necesaria (INR 2,0-3,0) durante un mínimo de 3 semanas antes de la cardioversión. Este periodo de 3 semanas es arbitrario y se basa en el tiempo presumiblemente necesario para la endotelización o resolución de trombos preexistentes. La cardioversión guiada por ETE se introdujo para acortar este periodo. Si se confirma la ausencia de trombo auricular mediante ETE, la cardioversión se puede realizar tras la administración de heparina y la anticoagulación oral continúa después del procedimiento^{866,867}.

Debido a la rápida acción de los NACO, se puede programar la cardioversión 3 semanas después de la instauración del tratamiento, siempre que se conciencie a los pacientes sobre la importancia de cumplir con el tratamiento⁸⁶⁸⁻⁸⁷⁰; los NACO tienen un perfil de eficacia y seguridad como mínimo comparable al de la warfarina para los pacientes que se someten a cardioversión⁸⁷¹⁻⁸⁷⁴. Una revisión de los 3 estudios prospectivos más grandes (n = 5.203) mostró una reducción significativa de la variable principal combinada (ictus/embolia sistémica, infarto de miocardio o muerte cardiovascular) con el tratamiento con NACO, comparado con AVK⁸⁷³.

El tratamiento con ACO a largo plazo no debe basarse en el éxito de la restauración del ritmo sinusal, sino en el perfil de riesgo de ictus (calculado mediante la escala CHA₂DS₂-VASc), buscando un equilibrio con el riesgo hemorrágico (p. ej., la escala HAS-BLED).

En caso de detectarse un trombo en la ETE, se recomienda anticoagulación terapéutica durante al menos 3 semanas antes de volver a evaluar al paciente para cardioversión. Se debe considerar la repetición de la ETE para confirmar la resolución del trombo antes de la cardioversión⁸⁷⁵. El tratamiento antitrombótico de estos pacientes es complejo y debe decidirse de manera individualizada, teniendo en cuenta la eficacia (o ineficacia) de los tratamientos previos.

Recomendaciones sobre la ablación quirúrgica de la FA

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Debe considerarse la ablación concomitante de la FA para pacientes que van a someterse a cirugía cardíaca, valorando los beneficios de la ausencia de arritmias auriculares y los factores de riesgo de recurrencia (dilatación de la aurícula derecha, años en FA, edad, disfunción renal y otros riesgos cardiovasculares) ^{461,843,857-859}	Ila	A
Se deben considerar los procedimientos torascópicos, incluidos los procedimientos híbridos de ablación, para mantener el ritmo sinusal a largo plazo de los pacientes con FA sintomática paroxística o persistente refractaria a tratamiento con FAA en los que la ablación percutánea haya fracasado o cuando haya factores evidentes de riesgo de fracaso del procedimiento La decisión debe estar respaldada por un equipo experto formado por electrofisiólogos y cirujanos ^{860,861}	Ila	B
Se deben considerar los procedimientos torascópicos, incluidos los procedimientos híbridos de ablación, para pacientes con FA persistente y factores de riesgo de recurrencia que siguen sintomáticos durante la FA en los que haya fracasado al menos un tratamiento con FAA y que prefieren recibir tratamiento adicional para el control del ritmo cardiaco	Ilb	C

FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

©ESC 2020

10.2.2.6. Abordaje periprocedimiento del riesgo de ictus de los pacientes sometidos a intervenciones para el control del ritmo cardiaco.

Recomendaciones sobre el control del riesgo de ictus antes, durante y después de la cardioversión

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con FA que van a someterse a cardioversión, se recomienda la administración de NACO con un perfil de eficacia y seguridad al menos similar al de la warfarina ^{868–873}	I	A
Para la cardioversión de la FA/flutter auricular, se recomienda la anticoagulación efectiva durante un mínimo de 3 semanas antes de la cardioversión ^{866–870}	I	B
Se recomienda la ETE para excluir trombos cardíacos como alternativa a la anticoagulación durante las 3 semanas previas al procedimiento cuando se planifica una cardioversión precoz ^{866,868–870,875}	I	B
Para pacientes con riesgo de ictus, se recomienda mantener el tratamiento anticoagulante a largo plazo después de la cardioversión según las recomendaciones específicas sobre anticoagulación por tiempo indefinido, independientemente del método empleado para la cardioversión, el mantenimiento aparente del ritmo sinusal o la caracterización de la FA como un «episodio diagnosticado por primera vez» ^{412,872,876}	I	B
Para pacientes con trombos identificados por ETE, se recomienda la anticoagulación efectiva durante al menos 3 semanas antes de la cardioversión de la FA ⁸⁷⁵	I	B
Se recomienda advertir seriamente a los pacientes sobre la importancia de la adherencia y la continuidad del tratamiento con NACO antes y después de la cardioversión	I	C
Se debe iniciar la anticoagulación efectiva tan pronto sea posible antes de cada cardioversión de la FA o flutter auricular ^{866–870}	IIa	B
La cardioversión precoz se puede realizar sin ETE en pacientes con una duración de la FA < 48 h ⁸⁶⁶	IIa	B
Para pacientes con una duración de la FA > 24 h que se someten a cardioversión, se debe continuar la anticoagulación terapéutica durante al menos 4 semanas, aunque se haya logrado la cardioversión a ritmo sinusal (la decisión de mantener los ACO a largo plazo está determinada por la presencia de factores de riesgo de ictus) ^{860,861}	IIa	B
Para pacientes con trombos identificados por ETE, se debe considerar la repetición del estudio ecocardiográfico para confirmar la resolución del trombo antes de la cardioversión ⁸⁷⁵	IIa	C
Para pacientes con una duración evidente de la FA ≤ 24 h y riesgo muy bajo de ictus (CHA ₂ DS ₂ -VASc de 0 puntos los varones y 1 punto las mujeres), se podría omitir la anticoagulación durante las 4 semanas posteriores a la cardioversión ^{871,876}	IIb	C

©ESC 2020

ACO: anticoagulantes orales; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); ETE: ecocardiografía transesofágica; FA: fibrilación auricular; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

10.2.2.6.2. Abordaje del riesgo de ictus y tratamiento anti-coagulante oral de los pacientes con fibrilación auricular sometidos a ablación con catéter. Aunque el tratamiento anticoagulante oral periprocedimiento puede presentar algunas variaciones, recientemente los operadores siguen una estrategia de proceder con la ablación sin interrumpir el tratamiento con AVK o NACO, siempre que la INR se mantenga en rango terapéutico. Para pacientes no anticoagulados, se puede considerar el inicio de la anticoagulación terapéutica 3-4 semanas antes de la ablación¹.

En un metanálisis de 12 estudios⁸⁷⁷, la anticoagulación ininterrumpida con NACO comparada con AVK se asoció con tasas bajas de ictus/AIT (NACO, 0,08%; AVK, 0,16%) y con tasas similares de eventos embólicos cerebrales asintomáticos (el 8,0 frente al 9,6%), mientras que el sangrado mayor se redujo significativamente sin la interrupción de los NACO (0,9%) comparado con los AVK (2%).

En el estudio más grande que comparó el tratamiento periprocedimiento con NACO frente a la warfarina, el estudio RE-CIRCUIT⁸⁷⁸, la incidencia de complicaciones hemorrágicas graves hasta 8 semanas después de la ablación fue significativamente más baja con el dabigatrán que con la warfarina (el 1,6 frente al 6,9%). Otros estudios clínicos (VENTURE-AF con rivaroxabán⁸⁷⁹, AXAFA-AF NET 5 con apixabán⁸⁸⁰ y ELIMINATE-AF con edoxabán⁸⁸¹) también mostraron tasas similares de eventos con el tratamiento ininterrumpido con NACO comparado con AVK. En términos generales, el tratamiento ininterrumpido periprocedimiento con NACO se asoció con una baja incidencia de ictus/AIT y con una reducción significativa del sangrado mayor, comparado

con el tratamiento ininterrumpido con AVK para pacientes sometidos a ablación con catéter de la FA. Por el contrario, el tratamiento puente con heparina aumenta el riesgo hemorrágico y debe evitarse.

Frecuentemente el término «ininterrumpido» se usa en la práctica clínica para describir un régimen de tratamiento en el que se omiten 1 o 2 dosis de NACO antes de la ablación; sin embargo, en los ECA que compararon el tratamiento ininterrumpido con NACO frente a warfarina, la administración de NACO antes de la ablación realmente no se interrumpió^{869,878}. Por ello, no hay ninguna razón para recomendar la omisión de 1 o 2 dosis de NACO antes de la ablación. Tras el procedimiento, parece seguro administrar la primera dosis la misma noche o a la mañana siguiente (dependiendo de a qué hora corresponda la siguiente dosis según el régimen de ACO del paciente)^{878,881}.

10.2.2.6.3. Anticoagulación posoperatoria tras la cirugía de la fibrilación auricular. Debido al daño endotelial que se produce durante la ablación es aconsejable administrar lo antes posible ACO a todos los pacientes tras la cirugía de la FA (valorando también el riesgo hemorrágico posoperatorio). No hay datos de ECA sobre la interrupción de la anticoagulación oral a largo plazo. Estudios no aleatorizados y con seguimiento más largo mostraron mayor ausencia de ictus a largo plazo en pacientes con ritmo sinusal mantenido, pero no en pacientes con FA a pesar de la exclusión de la OI⁸²⁴. Por lo tanto, se recomienda la anticoagulación oral a largo plazo para todos los pacientes con riesgo de ictus, aunque la cirugía de Cox (*maze procedure*) y el cierre de la OI hayan sido efectivos.

Recomendaciones sobre anticoagulación posoperatoria tras la cirugía de la FA

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento anticoagulante oral a largo plazo para pacientes sometidos a cirugía de la FA y cierre de la OI, según el riesgo tromboembólico del paciente evaluado mediante la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc	I	C

©ESC 2020

CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); FA: fibrilación auricular.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

10.2.2.7. Tratamiento antiarrítmico a largo plazo para el control del ritmo cardiaco.

10.2.2.7.1. Fármacos antiarrítmicos. El objetivo del tratamiento con FAA es mejorar los síntomas relacionados con la FA^{484,882,883}. Por ello, para decidir si se inicia el tratamiento con FAA a largo plazo hay que sopesar la carga sintomática, las posibles reacciones adversas al fármaco y las preferencias del paciente. Los principios del tratamiento con FAA se resumen en las **tablas 18 y 19**.

Recomendaciones para el control del riesgo de ictus antes, durante y después de la ablación con catéter

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con FA y factores de riesgo de ictus que no reciben tratamiento anticoagulante oral antes de la ablación, se recomienda que el control del riesgo de ictus incluya la instauración de anticoagulación periprocedimiento y:	I	C
<ul style="list-style-type: none"> • Preferiblemente, anticoagulación terapéutica al menos las 3 semanas previas a la ablación o • Como alternativa, una ETE para descartar trombos en la aurícula izquierda antes de la ablación 	IIa	C
Para pacientes que van a someterse a ablación con catéter de la FA y han recibido anticoagulación terapéutica con warfarina, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán, se recomienda realizar el procedimiento de ablación sin interrumpir los ACO ^{878,879,881}	I	A
Después de la ablación con catéter de la FA, se recomienda que:	I	C
<ul style="list-style-type: none"> • La anticoagulación sistémica con warfarina o un NACO se mantenga durante al menos 2 meses y • La anticoagulación sistémica a largo plazo (≥ 2 meses tras la ablación) se base en el perfil de riesgo de ictus del paciente y no en el éxito o el fracaso aparente del procedimiento de ablación 	I	C

©ESC 2020

ACO: anticoagulantes orales; ETE: ecocardiografía transesofágica; FA: fibrilación auricular; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

La administración de FAA, comparada con la ausencia de tratamiento, aproximadamente duplica el mantenimiento en ritmo sinusal⁸⁸³, pero resulta difícil llegar a conclusiones firmes a partir de los datos de estudios que compararon su eficacia⁸⁸⁴. En general, el tratamiento con FAA es menos efectivo que la ablación con catéter^{114,611,615}, y aunque previamente ineficaz, el tratamiento con FAA se puede continuar después del AVP para reducir la recurrencia de la FA⁸⁰⁵. Una menor duración del tratamiento con FAA seguramente reduce sus efectos secundarios^{883,885}, pero

Tabla 18

Principios del tratamiento antiarrítmico¹⁴³

Principios
El objetivo del tratamiento con FAA es reducir los síntomas relacionados con la FA
La eficacia de los FAA para mantener el ritmo sinusal es discreta
El tratamiento con FAA clínicamente efectivo puede reducir las recurrencias de la FA, pero no eliminarlas
Si un FAA «fracasa», se podría obtener una respuesta clínicamente aceptable con otro fármaco
Las proarritmias inducidas por fármacos y los efectos secundarios extracardiacos son frecuentes
Las consideraciones sobre seguridad, más que la eficacia, deben guiar la elección del FAA

©ESC 2020

FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico.

Tabla 19

Reglas para iniciar el tratamiento antiarrítmico para el control a largo plazo del ritmo cardiaco en la FA

Consideración	Criterios
Indicación de FAA	<p>¿El paciente está sintomático?</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Los síntomas son suficientemente intensos (clase EHRA) para justificar el uso de FAA? • ¿Existen otras entidades asociadas que predigan una mala tolerancia a los episodios de FA?
Cuándo iniciar el tratamiento con FAA	<p>Normalmente no se inicia para el primer episodio, pero podría aumentar la eficacia de la cardioversión</p>
Cómo elegir un FAA	<p>Minimice el riesgo de proarritmia y toxicidad orgánica</p> <p>Evalúe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalías electrocardiográficas basales (duración de los intervalos QRS, PR, QTc) y su posible interferencia con los FAA • El impacto en la función del VI • Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas importantes (p. ej., con fármacos antitrombóticos) <p>Los factores de riesgo de proarritmia pueden ser dinámicos y cambiar con el tiempo</p>
Cómo minimizar el riesgo de proarritmia	<p>Evalúe el ECG tras el tratamiento, como se indica en esta guía</p> <p>Evalúe periódicamente la posible aparición de toxicidad orgánica (amiodarona)</p> <p>En casos seleccionados, realice prueba de esfuerzo y monitorización continua con Holter</p> <p>Evite combinar FAA</p>
Cómo verificar la eficacia	<p>Evalúe la carga de la FA durante el tratamiento (pregunte al paciente si ha notado episodios de FA)</p> <p>Si el paciente toma FAA y el tratamiento es efectivo pero se interrumpe por intolerancia, elija preferiblemente un FAA de la misma clase</p>
Intervenciones coadyuvantes y terapia híbrida	<p>Para pacientes con alteraciones de la conducción auriculoventricular o disfunción del nódulo sinusal, se debe considerar el implante de marcapasos si el tratamiento con FAA se considera necesario</p> <p>El tratamiento a corto plazo con FAA puede prevenir recurrencias tempranas tras la ablación de la FA</p>

©ESC 2020

ECG: electrocardiograma; EHRA: European Heart Rhythm Association; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico; QTc: intervalo QT corregido; VI: ventrículo izquierdo.

podrían aparecer recurrencias tardías⁵⁹⁵. El tratamiento con FAA a corto plazo también sirve para prevenir las recurrencias tempranas de la FA tras la ablación con catéter⁸⁸⁶, aunque se sigue debatiendo sobre sus posibles beneficios^{797,887}; esta

Tabla 20Fármacos antiarrítmicos empleados para mantener el ritmo sinusal a largo plazo en pacientes con FA⁸⁹⁰

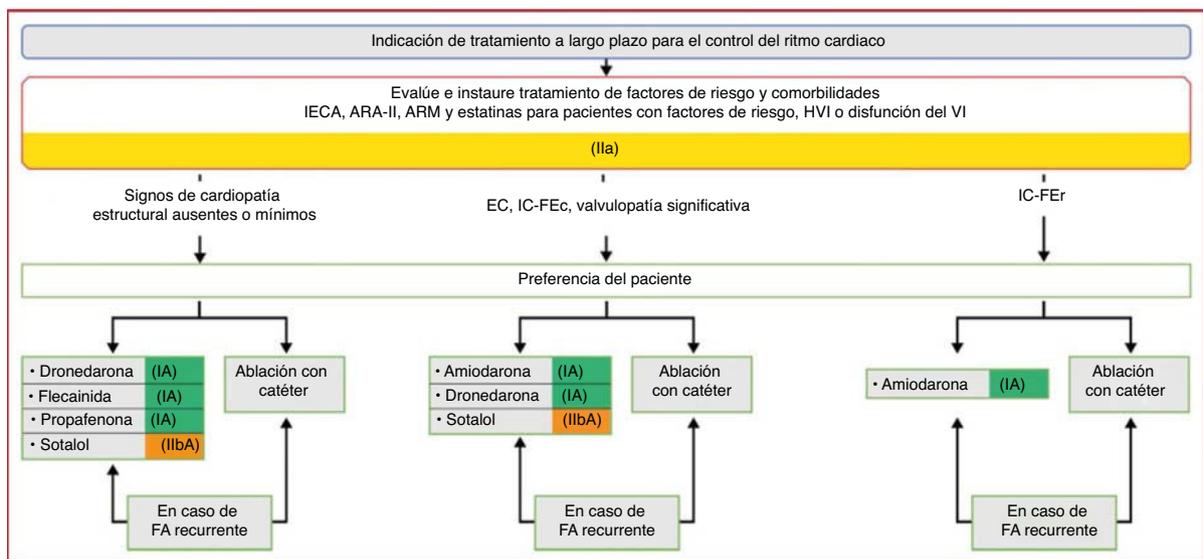
Fármaco	Vía de administración	Dosis	Contraindicaciones, precauciones y comentarios
Amiodarona ^{233,506,891-896}	Oral	3 × 200 mg/día durante 4 semanas, después 200 mg/día ⁵⁰⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Es el FAA más efectivo^{890,897} • Menor recurrencia de FA, comparada con el sotalol y la dronedarona, según datos de la ECDA⁸⁸⁴ • También ralentiza la frecuencia ventricular (en 10-12 lpm); es segura para pacientes con IC⁸⁹⁸⁻⁹⁰⁰ • Precaución en caso de concomitancia con otros fármacos que prolongan el intervalo QT • Toma simultánea con AVK o digital: se debe reducir la dosis de estos • Aumento del riesgo de miopatía cuando se combina con estatinas • Requiere supervisar regularmente la posible aparición de toxicidad hepática, pulmonar y tiroidea • Puede ralentizar la conducción en el NAV, pero no debe emplearse para el control de la frecuencia cardiaca como primer objetivo • La prolongación del intervalo QT es frecuente, pero rara vez se asocia con <i>torsades de pointes</i> (< 0,5%)⁹⁰¹ • Las <i>torsades de pointes</i> son poco frecuentes durante el tratamiento con amiodarona (para prevenir proarritmias, es preciso monitorizar el intervalo QT y la onda TU)⁹⁰² • Se debe interrumpir en caso de prolongación excesiva del intervalo QT (> 500 ms) • ECG basal y a las 4 semanas • Contraindicada en caso de hipertiroidismo manifiesto • Los numerosos y frecuentes efectos secundarios extracardiacos pueden requerir la interrupción de la amiodarona, por lo que se considera un tratamiento de segunda línea cuando existen otras opciones⁹⁰³⁻⁹⁰⁷
Flecainida Flecainida de liberación lenta ^{896,908,909}	Oral	100-200 mg/12 h o 200 mg/24 h (flecainida de liberación lenta)	<ul style="list-style-type: none"> • Efectiva para la prevención de recurrencias de la FA^{891,908,910} • No debe emplearse para pacientes con un AClCr < 35 ml/min/1,73 m² y enfermedad hepática significativa • Ambas están contraindicadas para pacientes con cardiopatía isquémica o FEVI reducida⁹¹¹⁻⁹¹³ • Se debe interrumpir en caso de prolongación del complejo QRS > 25% del valor basal y en pacientes con bloqueo completo de rama u otro bloqueo de conducción > 120 ms • Precaución en caso de alteraciones de la conducción sinoauricular/AV^a • Los inhibidores del CYP2D6 aumentan su concentración en plasma • Puede aumentar la duración del ciclo del <i>flutter</i> auricular, con lo que promueve la conducción AV 1:1 y aumenta la frecuencia ventricular⁹¹⁴. Este riesgo se puede reducir con la administración concomitante de un bloqueador del NAV, como un BB o un BCC no dihidropiridínico • Para pacientes adecuadamente seleccionados según su propensión a las proarritmias, tanto la flecainida como la propafenona se asocian con un riesgo proaritmico bajo⁹¹⁵ • ECG basal y después de 1-2 semanas
Propafenona Propafenona de liberación lenta ^{895,896,916-922}	Oral	150-300 mg/8 h o 225-425/12 h (propafenona de liberación lenta)	<ul style="list-style-type: none"> • No debe administrarse a pacientes con enfermedad renal o hepática significativa, cardiopatía isquémica, función del VI reducida o asma • Se debe interrumpir en caso de prolongación del complejo QRS > 25% del valor basal y en pacientes con bloqueo completo de rama u otro bloqueo de conducción > 120 ms • Precaución en caso de alteraciones de la conducción sinoauricular/AV* • Aumenta la concentración en plasma de warfarina/acenocumarol y digoxina cuando se usan combinadas • Puede aumentar la duración del ciclo del <i>flutter</i> auricular, con lo que se promueve la conducción AV 1:1 y aumenta la frecuencia ventricular • ECG basal y después de 1-2 semanas

Tabla 20 (Continuación)Fármacos antiarrítmicos empleados para mantener el ritmo sinusal a largo plazo en pacientes con FA⁸⁹⁰

Dronedarona ⁹²³⁻⁹²⁷	Oral	400 mg/12 h	<ul style="list-style-type: none"> • Menos efectiva que la amiodarona para el control del ritmo, pero tiene muy pocos efectos secundarios extracardiacos^{925,928-930} • Reduce las hospitalizaciones y la mortalidad de los pacientes con FA paroxística o persistente o flutter auricular y comorbilidad cardiovascular^{923,931} • Se asocia con un aumento de la mortalidad de los pacientes con IC reciente descompensada⁹²⁷ o con FA permanente⁹³² • La dronedarona tiene los datos más firmes sobre seguridad y, por lo tanto, puede ser un fármaco de primera elección^{933,934}, pero no está indicada para pacientes con IC o FA permanente^{935,936} • No debe emplearse para pacientes en clase NYHA III-IV o con IC inestable, en combinación con fármacos que prolongan el intervalo QT ni con inhibidores potentes del CYP3A4 (como verapamilo, diltiazem), ni para pacientes con un AclCr < 30 ml/min • El uso concomitante con dabigatrán está contraindicado • Combinada con digoxina, puede aumentar significativamente la concentración sérica de esta • Cuando se usa con digital o BB, deben reducirse sus dosis • Se debe interrumpir en caso de prolongación excesiva del intervalo QT (> 500 ms o un aumento > 60 ms) • Es normal un discreto aumento de la creatinina sérica, que refleja una reducción del AclCr más que un deterioro de la función renal⁹³⁷ • Puede ralentizar la conducción en el NAV • ECG basal y a las 4 semanas
Sotalol (mezcla racémica d,l) ^{233,891,894,895,920,938-940}	Oral	80-160 mg/12 h	<ul style="list-style-type: none"> • Solo tiene efectos secundarios de clase III si se administran dosis diarias > 160 mg • Teniendo en cuenta su seguridad y su eficacia y la posibilidad de administrar otros fármacos alternativos, el sotalol debe emplearse con precaución • No debe administrarse a pacientes con IC-FEr, HVI significativa, prolongación del intervalo QT, asma, hipopotasemia o AclCr < 30 ml/min • Las <i>torsades de pointes</i> relacionadas con la dosis pueden ocurrir en más del 2% de los pacientes⁹⁴¹ • Se debe interrumpir en caso de prolongación excesiva del intervalo QT (> 500 ms o un aumento > 60 ms) • El efecto bloqueador de los canales de potasio aumenta con el aumento de la dosis, por lo que incrementa el riesgo de proarritmia ventricular (<i>torsades de pointes</i>) • Datos de estudios observacionales y un metanálisis reciente mostraron una correlación con un aumento de la mortalidad por todas las causas^{890,897,934}, mientras que en un registro nacional y 2 ECA no se observaron problemas de seguridad relativos al sotalol^{233,933,942,943} • ECG basal, después de 1 día y a las 1-2 semanas
Disopiramida ⁹⁴⁴⁻⁹⁴⁶	Oral	100-400 mg 2-3 veces al día (dosis máxima, 800 mg/24 h)	<ul style="list-style-type: none"> • Se asocia con un aumento significativo de la mortalidad^{890,947} y no se suele prescribir para el control del ritmo en la FA^{948,949}. No debe administrarse a pacientes con enfermedad estructural. Rara vez se emplea para el control del ritmo en la FA debido al aumento de la mortalidad y la frecuente intolerancia a sus efectos secundarios • Puede ser útil en la FA «vagal» que ocurre a atletas o durante el sueño⁹⁰¹ • Reduce la obstrucción del tracto de salida del VI y los síntomas de los pacientes con MCH⁹⁵⁰

AclCr: aclaramiento de creatinina; AV: auriculoventricular; AVK: antagonistas de la vitamina K; BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CYP2D6: citocromo P450 2D6; CYP3A4: citocromo 3A4; ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia del VI; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; MCH: miocardiopatía hipertrófica; NAV: nódulo auriculoventricular; NYHA: *New York Heart Association*; PAS: presión arterial sistólica; VI: ventrículo izquierdo.

*Es necesario tomar precauciones cuando se administre cualquier FAA a pacientes con enfermedad del sistema de conducción (p. ej., enfermedad del nódulo sinoauricular o el NAV).



©ESC 2020

Figura 19. Tratamiento a largo plazo para el control del ritmo cardiaco. ARA-II: antagonistas del receptores de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; EC: enfermedad coronaria; FA: fibrilación auricular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; VI: ventrículo izquierdo.

Tabla 21
Fármacos no antiarrítmicos con propiedades antiarrítmicas (tratamiento previo)

Fármaco	Comentarios
IECA, ARA-II	La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona se incrementa en la FA ^{951,952} . Los IECA y ARA-II mostraron resultados prometedores para prevenir la FA en estudios preclínicos ⁹⁵³ Como indican algunos análisis y estudios retrospectivos en los que la FA fue un objetivo secundario, los IECA/ARA-II pueden prevenir la FA de nueva aparición en pacientes con disfunción del VI, HVI o hipertensión ⁹⁵⁴⁻⁹⁶¹ Como tratamiento inicial, los IECA y ARA-II parecen ser superiores a otros regímenes antihipertensivos ⁹⁶² , aunque los ARA-II no redujeron la carga de la FA en pacientes sin enfermedad estructural ⁹⁶³ . A pesar de los datos positivos de pequeños estudios prospectivos y análisis retrospectivos, en ECA más grandes se obtuvieron resultados controvertidos y no se logró confirmar la utilidad de los IECA o ARA-II para la prevención secundaria de la FA (después de la cardioversión) ⁹⁶⁴ . Las vías multifactoriales que actúan en la FA y el diseño de los estudios podrían explicar estos resultados negativos, aunque no se debe descartar la administración concomitante de IECA o ARA-II y FAA para pacientes con cardiopatía estructural
ARM	La aldosterona está implicada en la inducción y perpetuación de la FA ⁹⁶⁵⁻⁹⁶⁷ . Datos de ECA muestran que los ARM reducen las arritmias auriculares de nueva aparición en pacientes con IC-FEr, además de mejorar otros resultados cardiovasculares ^{968,969} Recientemente se ha observado el impacto positivo de los ARM en pacientes con IC-FEC ⁹⁷⁰ , independientemente del estado basal de la FA. Con respecto a otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la utilidad de los ARM como tratamiento previo para el control del ritmo de pacientes con IC y FA no está clara. Debido a que la FA es un marcador de la gravedad de la IC, el efecto antiarrítmico beneficioso podría ser un efecto indirecto producido por la mejora de la IC. Un metanálisis reciente ha mostrado que los ARM reducen significativamente la FA de nueva aparición y la FA recurrente, pero no la FA posoperatoria ⁹⁷¹
BB	Varios estudios pequeños mostraron una tasa más baja de recurrencia de la FA con los BB, y una eficacia comparable a la del sotalol ^{939,972,973} . No obstante, la mayoría de los datos disponibles no respaldan que los BB tengan un papel importante en la prevención de la FA ⁸⁹⁰ . El efecto beneficioso observado podría ser el resultado de la transformación de la FA clínicamente manifiesta en FA asintomática debido al control de la frecuencia cardiaca por los BB
Estatinas	Las estatinas son buenas candidatas para el tratamiento previo, ya que el papel de la inflamación en la FA está bien establecido. Sin embargo, en un estudio con diseño adecuado ⁹⁷⁴ , las estatinas no mostraron un efecto beneficioso y su efecto preventivo tampoco se demostró en otros contextos ^{975,976} . Aún no se han identificado grupos específicos de pacientes en los que las estatinas podrían inducir un remodelado inverso, pero los hallazgos del registro CARAF indican que los pacientes con FA en tratamiento con BB podrían beneficiarse del tratamiento con estatinas ⁹⁷⁷ . Los ácidos grasos poliinsaturados tampoco mostraron un efecto beneficioso convincente para la prevención de la FA ⁹⁷⁸⁻⁹⁸²

©ESC 2020

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; CARAF: *Canadian Registry of Atrial Fibrillation*; ECA: ensayo controlado aleatorizado; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico; HVI: hipertrofia del VI; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; VI: ventrículo izquierdo.

estrategia puede ser razonable para pacientes con riesgo alto de sufrir los efectos secundarios del tratamiento con FAA o para los que tienen bajo riesgo percibido de FA recurrente. El tratamiento concomitante de enfermedades cardiovasculares subyacentes es fundamental para reducir la carga sintomática de la FA y facilitar el mantenimiento del ritmo sinusal^{245,636,888,889}.

10.2.2.7.2. Fármacos antiarrítmicos disponibles. Se ha demostrado la capacidad de varios FAA para reducir las recurrencias de la FA (tabla 20)⁸⁹⁰. Los FAA de clase Ia (quinidina y disopiramida) y sotalol se han asociado con un aumento de la mortalidad total⁸⁸⁴. Como siempre, la seguridad debe dictar el inicio y la continuación del tratamiento con FAA.

La figura 19 muestra un diagrama de flujo sobre el tratamiento con FAA a largo plazo para el control del ritmo dependiendo de la enfermedad subyacente.

10.2.2.7.3. *Fármacos no antiarrítmicos con propiedades antiarrítmicas (tratamiento previo)*. Ya sea que resulte del remodelado auricular estructural o que sea un marcador de este, la FA tiene una relación estrecha con la miocardiopatía auricular. Los fármacos que afectan al proceso de remodelado auricular pueden prevenir la FA de nueva aparición actuando como un FAA no convencional (tratamiento previo; tabla 21).

El reciente estudio RACE 3²⁴⁵ confirmó la importancia de evaluar las enfermedades subyacentes y administrar tratamiento con objetivos para el control intensivo de los factores de riesgo de los pacientes con FA e IC leve o moderada para optimizar el control del ritmo. Los resultados mostraron que el tratamiento por objetivos de las enfermedades subyacentes mejora el mantenimiento del ritmo sinusal de los pacientes con FA persistente.

El cuadro 3 del material adicional presenta una lista de nuevos FAA en estudio.

Recomendaciones sobre el uso a largo plazo de fármacos antiarrítmicos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
La amiodarona está recomendada para el control del ritmo a largo plazo de todos los pacientes con FA, incluidos aquellos con IC-Fer. Sin embargo, debido a su toxicidad extracardiaca, deben considerarse primero otros FAA siempre que sea posible ^{233,570,884,942,983,985}	I	A
La dronedarona está recomendada para el control del ritmo a largo plazo de los pacientes con FA y: • Función del VI normal o con deterioro leve (pero estable) o • IC-FEc, cardiopatía isquémica o HVI ^{884,923,925,985}	I	A
La flecainida o la propafenona están recomendadas para el control del ritmo a largo plazo de los pacientes con FA y función del VI normal y sin enfermedad estructural, incluidas la HVI y la isquemia miocárdica significativas ^{594,884,910,942,983,984}	I	A
Para pacientes tratados con sotalol, se recomienda un control adecuado del intervalo QT, las concentraciones séricas de potasio, el AclCr y otros factores de riesgo de proarritmia ^{884,942}	I	B
Para pacientes con FA tratados con flecainida para el control del ritmo a largo plazo, se debe considerar la administración concomitante de un bloqueador del NAV (si se tolera)	IIa	C
Se puede considerar la administración de sotalol para el control del ritmo a largo plazo de los pacientes con función del VI normal o con cardiopatía isquémica siempre que se garantice una monitorización adecuada del intervalo QT, las concentraciones séricas de potasio, el AclCr y otros factores de riesgo de proarritmia ^{233,983}	IIb	A
El tratamiento con FAA no está recomendado para pacientes con FA permanente o con alteraciones de la conducción avanzadas, excepto cuando se disponga de marcapasos para prevenir la bradicardia	III	C

©ESC 2020

AclCr: aclaramiento de creatinina; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico; HVI: hipertrofia del VI; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; NAV: nódulo aurículoventricular; VI: ventrículo izquierdo.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

10.2.2.7.4. *Evaluación y monitorización a largo plazo del riesgo de proarritmia asociado con el tratamiento con fármacos antiarrítmicos*. Distintos criterios clínicos, ecocardiográficos y electrocardiográficos se han asociado con un mayor riesgo de proarritmia⁹⁸⁶⁻⁹⁸⁹. El

envejecimiento, el sexo femenino, la insuficiencia renal o hepática y la EC conocida se han identificado por distintos medios con mayor riesgo^{890,990-992}, así como el uso concomitante de FAA, la hipopotasemia o la historia familiar de muerte súbita⁹⁹⁰. Los eventos proarritmicos tienden a agruparse poco después de iniciarse la administración del fármaco, especialmente cuando se prescribe una dosis de carga o se cambia la dosis habitual⁵⁶⁸. En el caso de la quinidina, el riesgo es idiosincrásico y no depende de la dosis. El deterioro de la función del VI y la HVI son marcadores ecocardiográficos de un riesgo proarritmico aumentado. El sotalol tiene riesgo proarritmico incluso en ausencia de cardiopatía estructural. En el ECG de 12 derivaciones, la prolongación del intervalo QT corregido (QTc), del complejo QRS y del intervalo PR se asocia con proarritmia⁹⁹³⁻⁹⁹⁵. Las mutaciones en los canales iónicos solo se han detectado en una minoría de casos de torsades de pointes inducidas por fármacos⁹⁹⁶. Los análisis periódicos del ECG en busca de signos de proarritmia han sido eficaces en recientes estudios sobre el tratamiento con FAA^{594,997}. Más concretamente, se monitorizó con ECG sistemáticamente los días 1-3 a los pacientes tratados con flecainida, propafenona o sotalol para identificar a los pacientes con riesgo de proarritmia^{233,594,998}. Sigue siendo discutible la utilidad de las pruebas de esfuerzo sistemáticas para los pacientes que inician el tratamiento con fármacos de clase Ic y no tienen evidencia de cardiopatía estructural^{915,999}.

10.3. «C»: control de factores de riesgo cardiovascular y enfermedades concomitantes: detección y tratamiento

La carga del riesgo cardiovascular y las comorbilidades, incluidos también factores relacionados con el estilo de vida y entidades marginales, afectan de modo importante al riesgo de sufrir FA a lo largo de la vida (figura 5 del material adicional). El estilo de vida poco saludable, los factores de riesgo y las enfermedades cardiovasculares pueden contribuir al remodelado/miocardiopatía auricular y la aparición de FA, que suele ser el resultado de la interacción de múltiples factores (frecuentemente sin valores umbral específicos).

La «C» de la vía ABC se refiere al control (identificación y tratamiento) de las enfermedades concomitantes, los factores de riesgo cardiometabólicos y los factores de un estilo de vida poco saludable. El tratamiento de los factores de riesgo y la enfermedad cardiovascular se complementa con el tratamiento para la prevención del ictus y reduce la carga de la FA y la intensidad de los síntomas. En un ECA reciente, por ejemplo, el tratamiento por objetivos de enfermedades subyacentes mejoró de manera significativa el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA persistente e IC²⁴⁵.

Mientras que las estrategias de control integral para la modificación de factores de riesgo e intervenciones destinadas al tratamiento de enfermedades subyacentes mostraron una reducción de la carga y la recurrencia de la FA, los estudios que evaluaron el control individual de entidades específicas (p. ej., la hipertensión) obtuvieron resultados discrepantes¹⁰⁰⁰, probablemente debido a que la entidad estudiada no era el único factor que contribuía a la FA.

10.3.1. Intervenciones en el estilo de vida

10.3.1.1. *Obesidad y pérdida de peso*. La obesidad aumenta el riesgo de FA, con un incremento progresivo según el índice de masa corporal^{366,1001-1005}. También puede aumentar el riesgo de ictus isquémico, tromboembolia y muerte en pacientes con FA³⁶⁶, a pesar de la paradoja de la obesidad en la FA, particularmente en lo

que se refiere a muerte cardiovascular y por todas las causas, con una relación inversa entre el sobrepeso/obesidad y un pronóstico cardiovascular más favorable en el seguimiento a largo plazo¹⁰⁰⁶.

La pérdida de peso intensiva, además del control de otros factores de riesgo cardiovascular, llevó a menos recurrencias y síntomas de la FA que una estrategia basada en el asesoramiento general de pacientes obesos con FA^{636,888,889}. Alcanzar un peso saludable puede reducir la presión arterial, la dislipemia y el riesgo de contraer diabetes mellitus tipo 2, con lo cual mejora el perfil de riesgo cardiovascular¹⁰⁰⁷. La obesidad puede aumentar la tasa de recurrencia de la FA tras la ablación con catéter (con la AOS como potencial factor de confusión)^{638,643,789,1008}. La obesidad también se ha relacionado con mayores dosis de radiación y con tasas más altas de complicaciones durante la ablación de la FA^{1009,1010}, mientras que la mejoría de los síntomas después del procedimiento parece comparable en los pacientes obesos o con peso normal¹⁰⁰⁸. Dado que mediante la reducción de peso se pueden reducir los episodios de FA, se debe proponer a los pacientes obesos la ablación con catéter junto con intervenciones para la pérdida de peso (figura 18).

10.3.1.2. Consumo de alcohol y cafeína. El consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo de FA^{1011–1014} y hemorragias³⁹⁵ en pacientes anticoagulados (mediado por una mala adherencia, enfermedad hepática, sangrado varicoso y riesgo de traumatismo grave), y además se podría asociar con riesgo de tromboembolia y muerte¹⁰¹⁵. En un estudio reciente, la abstinencia redujo la recurrencia de la arritmia en pacientes con FA consumidores habituales de alcohol¹⁰¹⁶.

Por el contrario, es poco probable que el consumo de cafeína cause o contribuya a la aparición de FA⁴⁷. El consumo habitual de cafeína se podría asociar con menos riesgo de FA, pero su ingestión puede aumentar la aparición de palpitaciones no relacionadas con la FA.

10.3.1.3. Actividad física. Numerosos estudios han demostrado el efecto beneficioso del ejercicio moderado y la actividad física en la salud cardiovascular^{1017–1019}. No obstante, parece haber un incremento de la incidencia de FA entre los atletas de élite, y en muchos estudios pequeños se observó una relación entre la FA y la actividad física intensa, principalmente la participación en deportes de resistencia o de larga duración^{1020–1023}. Es probable que haya una relación no lineal entre la actividad física y la FA. Con base en estos datos, se debe animar a los pacientes a practicar ejercicio físico de intensidad moderada y mantenerse físicamente activos para prevenir la incidencia o la recurrencia de FA, y quizá evitar el ejercicio de resistencia excesivo (como maratones, triatlones, etc.), especialmente después de los 50 años de edad. Debido a la falta de datos de estudios aleatorizados, no se puede determinar el efecto de la rehabilitación cardíaca a base de ejercicio en la mortalidad y los eventos adversos graves¹⁰²⁴.

10.3.2. Factores de riesgo cardiovascular específicos y comorbilidades

10.3.2.1. Hipertensión. La hipertensión (HTA) es el factor etiológico que se asocia más frecuentemente con la FA y los pacientes con HTA tienen un riesgo 1,7 veces mayor que los pacientes normotensos^{26,1025}. La HTA también aumenta las complicaciones de la FA, especialmente el ictus, la IC y el riesgo hemorrágico. Se debe clasificar a los pacientes con FA e HTA de mayor duración o con cifras de presión arterial sistólica (PAS) no controladas como pacientes con «riesgo alto» que requieren un control estricto de la PA además del tratamiento anticoagulante para reducir el riesgo de ictus isquémico y HIC.

Dada la importancia de la hipertensión como factor desencadenante de la FA (que debe considerarse una manifestación de daño sistémico de la HTA), es indispensable el tratamiento de la HTA según las guías de práctica clínica vigentes¹⁰²⁶ para los pacientes con FA, con el objetivo de alcanzar una PA \leq 130/80 mmHg para reducir los eventos adversos^{338,1027,1028}. Un reciente estudio aleatorizado sobre pacientes con FA paroxística e HTA mostró menos recurrencias en los pacientes tratados con denervación de la arteria renal además de AVP, comparados con los tratados solamente con AVP¹⁰²⁹. No se debe administrar sotalol en caso de HVI hipertensiva o insuficiencia renal debido al riesgo de proarritmia. Algunos datos indican que los IECA/ARA-II pueden mejorar los resultados en la FA o reducir la progresión de la arritmia^{26,1025}. Los cambios en el estilo de vida, como el control de la obesidad, la reducción del consumo de alcohol y la atención a la AOS, también pueden ayudar al tratamiento de los pacientes con FA e HTA.

10.3.2.2. Insuficiencia cardíaca. Las interacciones entre la FA y la IC y el tratamiento óptimo de los pacientes con ambas enfermedades se tratan en la sección 11.6.

10.3.2.3. Enfermedad coronaria. Las interacciones entre la FA y la EC y el tratamiento óptimo de los pacientes con ambas enfermedades se discuten en la sección 11.3.

10.3.2.4. Diabetes mellitus. Además de compartir factores de riesgo (como la hipertensión y la obesidad)^{1004,1030}, la diabetes es un factor independiente de riesgo de FA, especialmente en pacientes más jóvenes¹⁰³¹. Los episodios asintomáticos de FA están favorecidos por la presencia de disfunción autonómica¹⁰³², lo que hace pensar que el cribado sistemático de la FA entre pacientes con diabetes mellitus sería oportuno. La prevalencia de la FA es 2 veces mayor en pacientes con diabetes que en individuos sin diabetes¹⁰³³ y la incidencia de la FA aumenta al tiempo que aumenta la gravedad de las complicaciones microvasculares (retinopatía, enfermedad renal)¹⁰³⁴. Tanto la diabetes mellitus tipo 1 como la tipo 2 son factores de riesgo de ictus^{342,1035}.

El control glucémico intensivo no influye en la tasa de FA de nueva aparición¹⁰³⁶, pero el tratamiento con metformina y pioglitazona parece asociado con una disminución del riesgo a largo plazo de FA de los pacientes diabéticos¹⁰³⁷, mientras que este beneficio no se confirmó con rosiglitazona¹⁰³⁸. Actualmente no hay evidencia de que el tratamiento con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 influyan en la aparición de FA¹⁰³⁹.

Dos metanálisis no mostraron una interacción significativa entre la diabetes mellitus y el tratamiento con NACO en pacientes con FA^{423,1040}, pero en uno la mortalidad vascular fue menor en los pacientes diabéticos tratados con NACO que en los tratados con warfarina¹⁰⁴⁰. La reducción del riesgo fue similar en pacientes diabéticos y no diabéticos tratados con NACO, excepto con el apixabán, que se asoció con una reducción de las complicaciones hemorrágicas menor en los pacientes con FA y diabetes que en aquellos con FA sin diabetes¹⁰⁴¹. En cuanto a los efectos secundarios potenciales del tratamiento anticoagulante, no hay evidencia de que el riesgo hemorrágico aumente en pacientes con diabetes y retinopatía³⁴¹.

El control glucémico óptimo durante los 12 meses previos a la ablación con catéter de la FA se asoció con una reducción significativa de la FA recurrente tras la ablación¹⁰⁴².

10.3.2.5. Apnea del sueño. La forma más común de trastorno respiratorio durante el sueño, la AOS, tiene una prevalencia alta en los pacientes con FA, IC e HTA y se asocia con un aumento del riesgo

de mortalidad o eventos cardiovasculares¹⁰⁴³. En un análisis prospectivo, aproximadamente el 50% de los pacientes con FA tenían AOS, frente al 32% de los controles¹⁰⁴⁴. Entre los mecanismos que favorecen la aparición de FA están la hipoxemia/hipercapnia nocturna, los cambios en la presión intratorácica, el desequilibrio simpaticovagal, el estrés oxidativo, la inflamación y la activación neurohumoral¹⁰⁴⁵. Se ha observado que la AOS reduce la tasa de éxito del tratamiento con FAA, de la cardioversión eléctrica y de la ablación con catéter de la FA¹⁰⁴⁵.

La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) es el tratamiento de elección para la AOS, y podría disminuir los efectos de esta en las recurrencias de la FA^{1046,1047}. Estudios observacionales y metanálisis mostraron que el tratamiento adecuado de la AOS con CPAP podría mejorar el control del ritmo cardiaco de los pacientes con FA^{648,649,1047–1051}.

La detección de la AOS en pacientes con FA sintomáticos parece una estrategia razonable antes de instaurar el tratamiento para el control del ritmo, con el objetivo de reducir la recurrencia de FA sintomática (figura 18). En los estudios ARREST-AF y LEGACY, un programa intensivo de reducción de los factores de riesgo centrado en el control del peso, la hiperlipemia, la AOS, la HTA y la diabetes, el abandono del tabaquismo y la reducción del consumo de alcohol redujo significativamente la carga de la FA después del AVP^{636,1052}. No obstante, no está claro cómo y cuándo implementar la detección y el tratamiento de la AOS en la atención estándar de los pacientes con FA.

Recomendaciones sobre intervenciones en el estilo de vida, control de factores de riesgo y tratamiento de enfermedades concomitantes de los pacientes con FA

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda identificar y controlar los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes como parte integral del tratamiento de los pacientes con FA ⁸⁸⁸	I	B
Se recomienda modificar hábitos de vida poco saludables y el tratamiento por objetivos de las enfermedades concomitantes para reducir la carga de la FA y la intensidad de los síntomas ^{245,636,887,889,1016,1052}	I	B
Se recomienda el cribado oportunista de la FA en pacientes hipertensos ^{26,172,222}	I	B
Se recomienda un buen control de la PA de los pacientes con FA e hipertensión para reducir la recurrencia de la FA y el riesgo de ictus y hemorragias ^{26,1035}	I	B
Para pacientes obesos con FA, se debe considerar la pérdida de peso y el control de otros factores de riesgo para reducir la incidencia, la progresión, las recurrencias y los síntomas de la FA ^{898,899,1011}	Ila	B
Se debe considerar ofrecer asesoramiento y ayuda para evitar el consumo excesivo de alcohol como medida preventiva de la FA y para los pacientes con FA evaluados para tratamiento con ACO ^{324,1012,1014,1016}	Ila	B
Se debe considerar la actividad física para ayudar a prevenir la incidencia o recurrencia de la FA, a excepción del ejercicio físico intenso, ya que puede promover la FA ^{1027–1033,1063}	Ila	C
Se debe considerar el cribado oportunista de la FA en pacientes con AOS ¹⁷²	Ila	C
Puede considerarse el tratamiento óptimo de la AOS para reducir la incidencia, la progresión, las recurrencias y los síntomas de la FA ^{650,651,1047–1051}	Ilb	C

ACO: anticoagulantes orales; AOS: apnea obstructiva del sueño; FA: fibrilación auricular; PA: presión arterial.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

11. LA ESTRATEGIA «ABC» PARA SITUACIONES CLÍNICAS, ENFERMEDADES Y POBLACIONES ESPECÍFICAS

Esta sección describe el tratamiento de la FA para pacientes en situaciones específicas. En estos contextos deben aplicarse los principios de la vía ABC. Además se incluyen consideraciones específicas para cada grupo de población y cada enfermedad.

11.1. Fibrilación auricular e inestabilidad hemodinámica

La inestabilidad hemodinámica aguda (síncope, edema pulmonar agudo, isquemia miocárdica en desarrollo, hipotensión sintomática o shock cardiogénico) en pacientes con FA que se presentan con frecuencia ventricular rápida requiere una intervención urgente. En los pacientes con deterioro hemodinámico grave, se debe intentar sin demora la cardioversión eléctrica urgente e iniciar lo antes posible el tratamiento anticoagulante.

En pacientes críticos o con disfunción sistólica del VI grave, el aumento de la actividad simpática, los agentes inotrópicos y los vasopresores a menudo precipitan o exacerban la FA, lo que frecuentemente lleva al fracaso del control del ritmo. Es importante identificar y corregir los factores precipitantes y las causas secundarias, y optimizar el tratamiento de base. Debido a su efecto en el control de la frecuencia durante el esfuerzo (y no solo en reposo) y el aumento del tono simpático, se prefiere la administración de bloqueadores beta a los digitálicos para controlar la frecuencia ventricular en la FA⁴⁹⁰. Los bloqueadores beta y los BCC no DHP pueden ejercer un efecto inotrópico negativo (los últimos están contraindicados en la IC-FER). La digoxina no suele ser efectiva en estos pacientes por el aumento del tono simpático.

Dado que el tratamiento convencional suele ser ineficaz o no se tolera bien⁴⁹⁰, siempre se debe considerar la cardioversión eléctrica, incluso como tratamiento inicial, mientras que la amiodarona intravenosa puede estar indicada para el control de la frecuencia (o para una posible reversión a ritmo sinusal), con o sin cardioversión eléctrica^{504,514,515}. La administración intravenosa de amiodarona puede llevar a una disminución adicional de la presión arterial.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la FA con inestabilidad hemodinámica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la cardioversión eléctrica urgente para pacientes con FA e inestabilidad hemodinámica aguda o que empeora ^{1053,1054}	I	B
Se puede considerar la administración de amiodarona a pacientes con FA e inestabilidad hemodinámica para el control inmediato de la frecuencia cardíaca ^{503,511,512}	Ilb	B

FA: fibrilación auricular.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

11.2. Primer diagnóstico de fibrilación auricular (FA de nueva aparición)

El término FA de nueva aparición o diagnosticada por primera vez corresponde a un diagnóstico de trabajo para pacientes sin antecedentes de FA hasta que se pueda definir con más precisión el patrón de FA. Aunque en registros de FA el perfil clínico y los resultados de los pacientes con FA de nueva aparición fueron menos favorables que los de pacientes con FA paroxística, más parecidos a los de la FA permanente^{1055,1056}, los pacientes con FA de nueva aparición tuvieron las tasas más bajas de prescripción de

©ESC 2020

©ESC 2020

ACO¹⁰⁵⁷. Para los pacientes con FA de nueva aparición, se deben seguir los pasos de la vía ABC que se resumen en la ilustración central.

11.3. Síndrome coronario agudo, intervención coronaria percutánea y síndrome coronario crónico en pacientes con fibrilación auricular

La incidencia de la FA en los SCA se sitúa en el 2-23%¹⁰⁵⁸, el riesgo de FA de nueva aparición aumenta en un 60-77%¹⁰⁵⁹ en pacientes con infarto de miocardio y la FA por sí misma se podría asociar con un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio con (IAMCEST) o sin elevación del segmento ST (IAMSEST)^{381,1060-1063}. En total, un 10-15% de los pacientes con FA se someten a ICP por EC¹⁰⁶⁴. En estudios observacionales, los pacientes con FA y SCA tuvieron menos probabilidades de recibir el tratamiento anti-trombótico adecuado¹⁰⁶⁵ y más probabilidades de sufrir eventos adversos¹⁰⁶⁶ que los pacientes con SCA sin FA.

El tratamiento periprocedimiento de los pacientes con SCA o que se van a someter a una ICP se describe en las respectivas guías de la ESC sobre revascularización miocárdica¹⁰⁶⁷ y síndromes coronarios crónicos (SCC)¹⁰⁶⁸.

Tratamiento posprocedimiento de los pacientes con fibrilación auricular y síndrome coronario agudo o intervención coronaria percutánea

Para pacientes con SCA o sometidos a ICP, es preciso sopesar detenidamente el riesgo de ictus isquémico/embolia sistémica, eventos isquémicos coronarios y el riesgo hemorrágico relacionado con el tratamiento antitrombótico cuando se considere la administración del tratamiento antitrombótico combinado y su duración¹⁰⁶⁹. En general, el tratamiento antitrombótico doble, que incluye anticoagulación oral (preferiblemente con NACO) y un inhibidor del P2Y₁₂ (preferiblemente clopidogrel), se asocia con una tasa significativamente menor de sangrado mayor (y HIC) que el tratamiento triple. Sin embargo, los datos disponibles indican que es deseable al menos 1 ciclo corto (p. ej., ≤ 1 semana) de tratamiento triple para algunos pacientes con FA y SCA reciente o que se van a someter a ICP, especialmente para aquellos con riesgo aumentado de eventos isquémicos^{1070,1071} (figura 20).

Cuadro 1. Sobre el tratamiento posprocedimiento de pacientes con FA y SCA/ICP

Los ciclos cortos de tratamiento triple (ACO + TAPD) pueden ser seguros para pacientes que requieren ACO después de un SCA/ICP¹⁰⁷⁶. Datos observacionales¹⁰⁷⁷ y del estudio WOEST sobre la warfarina (un ECA de seguridad sin suficiente potencia para evaluar eventos isquémicos)¹⁰⁷⁸ muestran un mejor perfil de seguridad y una eficacia similar con el tratamiento doble (ACO + clopidogrel) que con tratamiento triple

ECA sobre el uso de NACO para pacientes con FA tras un SCA/ICP reciente

Cuatro ECA compararon el tratamiento doble con un inhibidor del P2Y₁₂ (iP2Y₁₂) (principalmente clopidogrel) más un NACO —dabigatrán 110 o 150 mg 23 veces al día (REDUAL PCI)¹⁰⁷⁹, rivaroxabán 15 mg/día (PIONEER AF-PCI)¹⁰⁸⁰, apixabán 5 mg 2 veces al día (AUGUSTUS)¹⁰⁸¹ o edoxabán 60 mg/día (ENTRUST-AF PCI)¹⁰⁸² — frente al tratamiento triple con un AVK en pacientes con FA y SCA reciente o sometidos a ICP. El diseño factorial 2×2 del estudio AUGUSTUS permitió la comparación entre AAS y placebo (véase la tabla 12 del material adicional para más información sobre estos estudios). Los 4 estudios tuvieron la misma variable principal de

seguridad (hemorragia) y no tenían suficiente potencia para evaluar los eventos isquémicos.

A pesar de algunas diferencias entre ellos, estos 4 estudios:

- Incluyeron un porcentaje de pacientes con SCA/ICP (37-52%), aunque los pacientes de mayor riesgo (p. ej., trombosis del *stent* previa o ICP compleja con implante *stent-en-stent*) estuvieron en gran medida infrarrepresentados
- Administraron tratamiento triple durante la ICP y hasta la aleatorización (1-14 días después de la ICP)
- Administraron mayoritariamente el iP2Y₁₂ clopidogrel (en conjunto, más del 90%) y
- Comunicaron una reducción significativa de sangrado mayor/clínicamente significativo, tasas comparables de ictus isquémico, tasas similares o no significativamente más altas de infarto de miocardio y trombosis del *stent* y un efecto neutro en los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y la mortalidad por todas las causas con el tratamiento doble (NACO + iP2Y₁₂) comparado con tratamiento triple (VKA + iP2Y₁₂ + AAS).

En el estudio AUGUSTUS¹⁰⁸¹, tanto el placebo (frente al AAS) como el apixabán (frente a los AVK) se asociaron con una reducción significativa de las hemorragias y el apixabán (frente a los AVK) se asoció con tasas significativamente más bajas de ictus, muerte u hospitalización.

Metanálisis de ECA

- Hemorragias: varios metanálisis^{1070,1071,1083,1084} han coincidido en mostrar una reducción significativamente mayor de las tasas de hemorragia con el tratamiento doble frente al triple y con NACO frente a AVK (los tratamientos basados en NACO también se asociaron con una reducción significativa de HIC).
- Eventos isquémicos: las tasas de ictus fueron similares en todos los brazos de tratamiento, pero las tasas de infarto de miocardio y trombosis del *stent* fueron numéricamente más altas con el tratamiento doble que con el triple. En 2 metanálisis^{1070,1071}, la trombosis del *stent* tuvo un aumento estadísticamente significativo con el tratamiento doble (sin AAS) comparado con el tratamiento triple. Además, el riesgo de infarto de miocardio o trombosis del *stent* fue ligeramente más alto con dosis de dabigatrán de 110 mg, pero no con las de 150 mg.
- Las tasas de MACE (definidos por los estudios) y mortalidad fueron similares en todos los brazos de tratamiento, lo cual indica que el beneficio de la reducción del sangrado mayor y la HIC se contrarresta con el mayor riesgo de eventos isquémicos coronarios (principalmente relacionados con el *stent*) con el tratamiento doble.

ACO: anticoagulantes orales; AVK: antagonistas de la vitamina K; ECA: ensayo controlado aleatorizado; HIC: hemorragia intracranial; ICP: intervención coronaria percutánea; iP2Y₁₂: inhibidores del receptor P2Y₁₂; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; SCA: síndrome coronario agudo; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Cualquiera que sea el plan inicial de tratamiento, se recomienda el tratamiento doble con ACO y un antiagregante plaquetario (preferiblemente clopidogrel) durante los primeros 12 meses tras la ICP de un SCA o durante 6 meses para los pacientes con SCC¹⁰⁶⁷. A partir de entonces, se debe continuar la anticoagulación en monoterapia (independientemente del tipo de *stent*) siempre que no haya eventos isquémicos recurrentes en ese periodo de tiempo. Para los pacientes con FA sin eventos en 1 año (es decir, pacientes estables) se recomiendan también los ACO en monoterapia¹⁰⁷².

La administración de prasugrel o ticagrelor se ha asociado con más riesgo de sangrado mayor que con el clopidogrel¹⁰⁸⁵⁻¹⁰⁸⁹, y

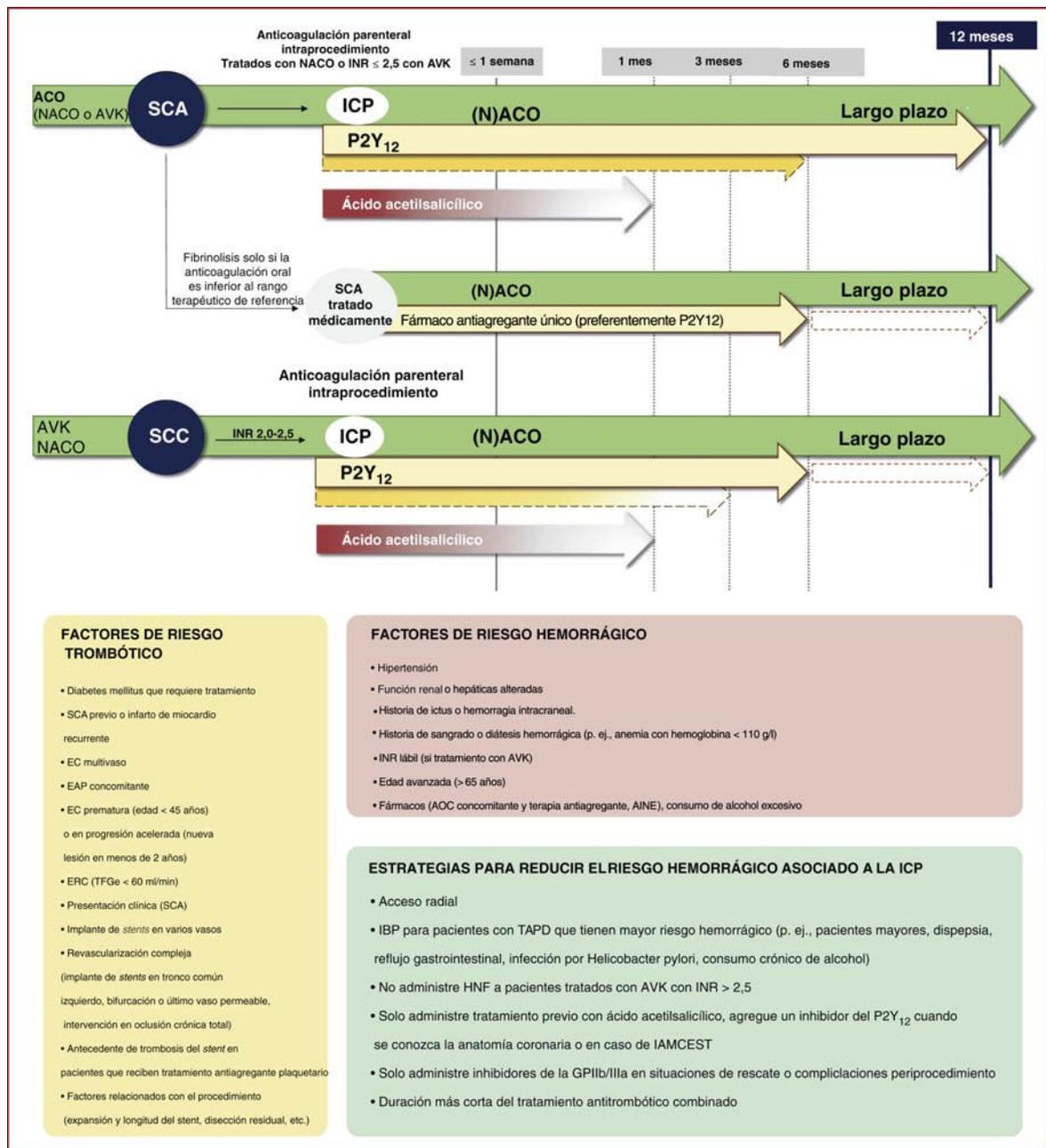


Figura 20. Tratamiento posprocedimiento de los pacientes con FA y SCA/ICP (las flechas de color uniforme representan la estrategia estándar; las flechas de color degradado o con bordes discontinuos muestran modificaciones del tratamiento que dependen de los riesgos individuales isquémico y hemorrágico). Está recomendado el pretratamiento con un inhibidor del P2Y₁₂ para pacientes con IAMCEST o cuando se conozca la anatomía coronaria; se debe retirar el tratamiento a los pacientes con SCASEST hasta el momento de la coronariografía en caso de estrategia invasiva en las primeras 24 h. Estudios observacionales indican que, por lo general, la ICP sin interrupción del tratamiento con AVK es segura, comparada con la interrupción de la anticoagulación oral y el tratamiento puente con heparina¹⁰⁷³, especialmente en caso de acceso radial; por el contrario, los datos de estudios sobre NACO son conflictivos, aunque la mayoría desaconseja la realización de ICP sin la interrupción total del tratamiento con NACO^{1074,1075}. Cuando sea necesario realizar una ICP urgente, se propone la administración de anticoagulación parenteral (HNF, HBPM o bivalirudina), y la suspensión temporal del tratamiento con NACO, como mínimo durante el periodo inicial tras el procedimiento (p. ej., 24 h), dependiendo de los riesgos trombótico y hemorrágico de los pacientes. Cuando se considera la trombolisis para pacientes con IAMCEST, se debe evaluar en primer lugar el estado de anticoagulación (p. ej., la INR de pacientes tratados con AVK; en caso de tratamiento con un NACO, evalúe el tiempo de trombolastina parcial activado de los pacientes tratados con dabigatán o la actividad antifactor Xa si se trata con inhibidores del factor Xa). El tratamiento trombolítico puede conllevar un aumento del riesgo hemorrágico de los pacientes anticoagulados sistemáticamente, sobre todo cuando se administran simultáneamente heparina parenteral y fármacos antiagregantes plaquetarios. Es preciso buscar un equilibrio entre los beneficios potenciales (p. ej., en caso de infarto de miocardio anterior extenso) y los riesgos (p. ej., HIC) y, además, considerar el traslado urgente del paciente a un centro de ICP. Si en pacientes supuestamente anticoagulados no se encuentra evidencia de anticoagulación terapéutica (p. ej., INR < 2,0 con warfarina) o no se detecta el efecto anticoagulante de los NACO, se puede considerar la trombolisis sistémica cuando el acceso a ICP primaria no sea posible. AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulante oral; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AVK: antagonistas de la vitamina K; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ERC: enfermedad renal crónica; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HIC: hemorragia intracranial; HNF: heparina no fraccionada; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IBP: inhibidor de la bomba de protones; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

debe evitarse en pacientes con SCA y FA. En el estudio RE-DUAL PCI, el 12% de los pacientes recibieron ticagrelor con dabigatrán, pero la experiencia con ticagrelor o prasugrel fue mínima en los estudios PIONEER-AF, AUGUSTUS y ENTRUST-AF PCI. Para pacientes con posible riesgo de hemorragia gastrointestinal, la toma concomitante de un inhibidor de la bomba de protones es apropiada¹⁰⁸⁴.

Para pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, los ACO deben reiniciarse tan pronto como se controle el riesgo hemorrágico, posiblemente en combinación con clopidogrel, y debe evitarse el tratamiento triple.

El control inadecuado de la frecuencia ventricular durante la FA podría exacerbar los síntomas de isquemia miocárdica y precipitar o empeorar la IC. El tratamiento puede incluir bloqueadores beta o antagonistas del calcio limitadores de la frecuencia. En caso de inestabilidad hemodinámica, podría estar indicada la cardioversión inmediata. No se debe administrar vernakalant, flecainida o propafenona para el control del ritmo de los pacientes con EC conocida (sección 10.2.2.2).

Para todos los pacientes con SCA/SCC es necesario optimizar el control de los factores de riesgo e implementar estrategias preventivas, como un buen control de la presión arterial³³⁸, control lipídico y otras intervenciones cardiovasculares preventivas¹⁰⁰⁷ según proceda, cuando se haya estabilizado la presentación aguda.

Recomendaciones para pacientes con FA y SCA, ICP o SCC¹⁰⁶⁸

Recomendaciones generales para pacientes con FA y una indicación de tratamiento antiagregante plaquetario	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con FA aptos para tratamiento con un NACO ^c , estos son preferibles a los AVK en combinación con tratamiento antiagregante plaquetario ^{1079,1081}	I	A
Para pacientes con riesgo hemorrágico alto (HAS-BLED ≥ 3), se debe considerar dosis de rivaroxabán de 15 mg/24 h en lugar de 20 mg/24 h mientras dure el tratamiento antiagregante plaquetario con 1 o 2 fármacos (TAPD) para mitigar el riesgo hemorrágico ¹⁰⁸⁰	IIa	B
Para pacientes con riesgo hemorrágico alto (HAS-BLED ≥ 3), se debe considerar dosis de dabigatrán de 110 mg/12 h en lugar de 150 mg/12 h mientras dure el tratamiento antiagregante plaquetario con 1 o 2 fármacos (TAPD) para mitigar el riesgo hemorrágico ¹⁰⁷⁹	IIa	B
Para pacientes con FA y una indicación de AVK en combinación con tratamiento antiagregante plaquetario, se debe regular adecuadamente la dosis de AVK con una INR de 2,0-2,5 y un TRT > 70% ^{1094,1095,1104,1105}	IIa	B
Recomendaciones para pacientes con FA y SCA		
Para pacientes con FA y SCA que se van a someter una ICP no compleja, se recomienda la suspensión temprana (≤ 1 semana) del AAS y continuar con tratamiento doble con un ACO y un iP2Y ₁₂ (preferiblemente clopidogrel) por un período de hasta 12 meses si el riesgo de trombosis del <i>stent</i> ^d es bajo o si prevalece el riesgo hemorrágico ^e sobre el de trombosis del <i>stent</i> ^d , independientemente del tipo de <i>stent</i> implantado ^{1090,1092–1095}	I	A
Se debe considerar el tratamiento triple con AAS, clopidogrel y un ACO ^f durante más de 1 semana tras el SCA cuando el riesgo de trombosis del <i>stent</i> ^d sea superior al hemorrágico ^e ; se debe decidir la duración total (≤ 1 mes) según la evaluación de estos riesgos y especificar claramente el plan de tratamiento antes del alta hospitalaria	IIa	C
Recomendaciones para pacientes con FA y SCC que se van a someter a una ICP		
Tras una ICP sin complicaciones, se recomienda la suspensión temprana (≤ 1 semana) del AAS y continuar con tratamiento doble con un ACO y clopidogrel hasta 6 meses si el riesgo de trombosis del <i>stent</i> ^d es bajo o si prevalece el riesgo hemorrágico ^e sobre el de trombosis del <i>stent</i> ^d , independientemente del tipo de <i>stent</i> implantado ^{1076,1078–1081}	I	A
Se debe considerar el tratamiento triple con AAS, clopidogrel y un ACO ^f durante más de 1 semana cuando el riesgo de trombosis del <i>stent</i> ^d sea superior al hemorrágico ^e ; se debe decidir la duración total (≤ 1 mes) según la evaluación de estos riesgos y especificar claramente el plan de tratamiento antes del alta hospitalaria	IIa	C

ACO: anticoagulantes orales; AVK: antagonistas de la vitamina K; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, edad ≥ 65 años, consumo concomitante de drogas/alcohol; ICP: intervención coronaria percutánea; INR: razón internacional normalizada; iP2Y₁₂: inhibidores de P2Y₁₂; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TRT: tiempo en rango terapéutico.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

^c Consulte las características del producto sobre uso de dosis reducidas o contraindicaciones para cada NACO en pacientes con ERC, peso corporal < 60 kg, edad > 75-80 años e interacciones entre fármacos.

^d El riesgo de trombosis del *stent* engloba: a) el riesgo de que ocurra la trombosis, y b) el riesgo de muerte en caso de que ocurra la trombosis del *stent*, y ambos riesgos se relacionan con características anatómicas, clínicas y del procedimiento. Los factores de riesgo de los pacientes con SCC incluyen: el implante de *stents* en el tronco común izquierdo o en la última arteria permeable; implante no óptimo del *stent*; longitud del *stent* > 60 mm; diabetes mellitus; ERC; bifurcación con 2 *stents* implantados; tratamiento de oclusión total crónica; trombosis previa del *stent* en pacientes que reciben tratamiento antitrombótico adecuado.

^e Se debe evaluar el riesgo hemorrágico de los pacientes con FA mediante la escala HAS-BLED (véase la sección 10.1.2), con la que se identifican factores de riesgo modificables; los pacientes con riesgo alto (puntuación ≥ 3) deben tener revisiones tempranas y seguimiento más frecuente. El riesgo hemorrágico es muy dinámico, no permanece estático, y confiar únicamente en los factores de riesgo modificables es una estrategia menos eficaz que la evaluación del riesgo hemorrágico³⁸⁹.

^f Cuando se incluya el dabigatrán en el tratamiento triple, se deben administrar dosis de dabigatrán de 110 mg/12 h en lugar de 150 mg/12 h, aunque los datos que respaldan esta recomendación son insuficientes.

11.4. Ictus o hemorragia intracraneal agudos en pacientes con fibrilación auricular

11.4.1. Pacientes con fibrilación auricular e ictus isquémico agudo o accidente isquémico transitorio

El tratamiento del ictus agudo para pacientes con FA queda fuera de los propósitos de este documento. Para pacientes con FA que toman anticoagulantes y se presentan con ictus agudo, el tratamiento agudo depende del régimen y la intensidad de la anticoagulación. Los pacientes tratados con AVK con una INR < 1,7 son candidatos para la trombolisis según la indicación neurológica (si presentan déficit neurológico clínicamente relevante en una ventana de tiempo apropiada y se excluye la HIC mediante imagen cerebral). Para pacientes que toman NACO, la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activado o el tiempo de trombina (para el dabigatrán) o de la concentración de antifactor Xa (para los inhibidores del factor Xa) proporciona información útil sobre el estado de anticoagulación sistémica del paciente. Siempre que sea posible, se debe obtener información sobre la hora de la última dosis de NACO (generalmente, la trombolisis se considera segura cuando han transcurrido al menos 48 h desde la última dosis de NACO, siempre que la función renal sea normal)¹⁰⁹⁰.

En pacientes con anticoagulación sistémica no se debe realizar trombolisis por el riesgo hemorrágico y se debe considerar el tratamiento endovascular. A los pacientes que toman dabigatrán, se les puede realizar la trombolisis sistémica tras revertir la acción del dabigatrán con la administración de idarucizumab¹⁰⁹¹.

La prevención secundaria del ictus/embolia sistémica para pacientes que han sufrido ictus isquémico/AIT relacionado con FA aguda incluye la prevención temprana del ictus isquémico recurrente durante las 2 semanas posteriores al evento inicial y, a partir de ahí, la prevención a largo plazo.

Aunque el tamaño del infarto o la gravedad del ictus se emplean en la práctica clínica para guiar el momento de inicio de los ACO¹⁰⁹⁰, la utilidad de este enfoque para estimar el beneficio neto del tratamiento temprano es escasa. No hay evidencia firme para establecer el momento óptimo de inicio o reinicio de los ACO después de un ictus agudo. Desde el punto de vista cardiológico, los ACO deben (re)iniciarse tan pronto como sea posible según el punto de vista neurológico (en la mayoría de los casos, en las primeras 2 semanas). Se considera apropiado un enfoque multidisciplinario en el que participen especialistas en ictus, cardiólogos y pacientes.

Para los pacientes que sufren un ictus isquémico a pesar de los ACO, es de suma importancia optimizar el tratamiento anticoagulante —en caso de AVK, optimizar la INR (idealmente > 70%) o cambiar a NACO; en caso de NACO, comprobar la dosis y la adherencia al tratamiento. El uso inapropiado de dosis bajas o reducidas de NACO específicos se ha asociado con un aumento del riesgo de ictus/embolia sistémica, hospitalización y muerte sin una reducción apreciable del sangrado mayor¹¹⁰⁷.

11.4.2. Ictus criptogénico/ictus embólico por causas indeterminadas

La evidencia disponible actualmente, incluidos los datos de 2 ECA finalizados recientemente^{1108,1109}, no respaldan la prescripción sistemática de ACO para los pacientes con ictus isquémico agudo de etiología desconocida (ictus criptogénico) o ictus embólico agudo de causa indeterminada sin FA documentada (cuadro 4 del material adicional). Sin embargo, el análisis de subgrupos de estos estudios indica que algunos subgrupos (edad ≥ 75 años, función renal deteriorada¹¹⁰⁹ o dilatación de la AI¹¹¹⁰) podrían beneficiarse del tratamiento anticoagulante, aunque son necesarios más datos para establecer el uso óptimo de los NACO para pacientes con ictus criptogénico. Se están desarrollando 2 estudios sobre el empleo del apixabán en este contexto (ATTICUS¹¹¹¹ y ARCADIA [NCT03192215]).

clínicas potencialmente graves^{1097,1099}. El uso de HNF, HBPM, heparinoides o AVK menos de 48 h después de un ictus isquémico agudo se asoció con un aumento del riesgo de HIC sintomática, sin una reducción significativa del ictus isquémico recurrente¹⁰⁹⁵.

- Se ha confirmado que el riesgo de ictus isquémico recurrente a los 90 días supera al riesgo de HIC sintomática de los pacientes tratados con un NACO 4-14 días después del evento agudo¹¹⁰⁰⁻¹¹⁰² (las tasas de recurrencia de ictus isquémico después de un ictus leve/moderado aumentaron significativamente con la administración más tardía del NACO¹¹⁰¹, p. ej., > 14 días)¹¹⁰⁰. En un estudio pequeño, la administración de rivaroxabán a pacientes con FA en los primeros 5 días tras un ictus isquémico leve se asoció con tasas de eventos similares que con AVK¹¹⁰³.

Debido a que aún no se dispone de evidencia firme derivada de ECA sobre el momento más adecuado para iniciar la anticoagulación tras el ictus isquémico agudo, la administración de ACO en el periodo inmediatamente posterior al evento agudo se basa en el consenso de expertos⁵⁰⁵. Están en desarrollo varios estudios (ELAN [NCT03148457], OPTIMAS [EudraCT, 2018-003859-3], TIMING [NCT02961348] y START [NCT03021928]) sobre el inicio temprano (< 1 semana) comparado con el inicio tardío del tratamiento con NACO para pacientes con ictus isquémico relacionado con FA (los primeros resultados no se esperan antes de 2021).

Prevención secundaria del ictus a largo plazo

- No hay evidencia de que la adición de AAS al ACO o valores supratrapéuticos de INR mejoren los resultados de la prevención secundaria del ictus
- Comparados con los AVK, los NACO son más efectivos para la prevención secundaria del ictus y tienen un perfil de seguridad mejor en relación con la HIC, según los resultados de un metanálisis del estudio más importante sobre el uso de NACO en la FA¹¹⁰⁴
- La buena adherencia al tratamiento con NACO es fundamental para la eficacia de la prevención secundaria del ictus

Hay evidencia de que el ictus puede inducir FA a través de mecanismos neurogénicos^{1105,1106}. El primer estudio mostró que el daño en el córtex insular aumenta las probabilidades de detección de FA tras el ictus isquémico y es más prevalente en pacientes con FA diagnosticada después de un ictus que en pacientes sin FA¹¹⁰⁵. El segundo estudio explicó la razón por la que la FA detectada poco después del ictus isquémico se asocia con un riesgo menor de recurrencia del ictus¹¹⁰⁶.

ACO: anticoagulación oral; AVK: antagonistas de la vitamina K; ECA: ensayo controlado aleatorizado; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HIC: hemorragia intracraneal; HNF: heparina no fraccionada; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K.

Es necesario esforzarse en detectar la FA en estos pacientes (véase también la sección 8). Se ha propuesto el empleo de escalas como C₂HEST (EAC/EPOC [1 punto cada una], HTA [1 punto], edad avanzada [≥ 75 años, 2 puntos], IC sistólica [2 puntos] y enfermedad tiroidea [hipertiroidismo, 1 punto]) con el objetivo de identificar a los pacientes con «riesgo alto» para proceder al diagnóstico de la FA¹¹¹² y facilitar la monitorización prolongada.

Cuadro 2. Sobre el ictus isquémico agudo en pacientes con FA

El ictus isquémico relacionado con la FA suele ser mortal o discapacitante¹⁰⁶ y se asocia con un aumento de riesgo de recurrencia durante las primeras 48 h¹⁰⁹² hasta 2 semanas¹⁰⁹²⁻¹⁰⁹⁵ o de transformación hemorrágica¹⁰⁹⁶, especialmente durante los primeros días del desarrollo de lesiones cardioembólicas grandes y del tratamiento agudo de recanalización^{1097,1098}. Hay que señalar que la HIC se asocia generalmente con mayor mortalidad y morbilidad que el ictus isquémico recurrente

Momento ideal para (re)iniciar los ACO tras el ictus isquémico agudo

- La anticoagulación temprana tras el ictus isquémico agudo puede causar hemorragia parenquimal, con consecuencias

Recomendaciones sobre la detección de FA en pacientes con ictus criptogénico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con ictus isquémico agudo o AIT y sin FA conocida previamente, se recomienda monitorizar la FA con registro de ECG durante al menos las primeras 24 h, seguido de ECG continuo durante al menos 72 h, siempre que sea posible ^{1113–1116}	I	B
Para algunos pacientes seleccionados con ictus y sin FA conocida previamente, se debe considerar la monitorización a largo plazo con sistemas de monitorización electrocardiográfica externos o implantables para detectar FA ¹¹¹²	IIa	B

©ESC 2020

AI: aurícula izquierda; AIT: accidente isquémico transitorio; C₂HES: EAC/EPOC (1 punto cada una), hipertensión (1 punto), edad ≥ 75 años (2 puntos), insuficiencia cardíaca sistólica (2 puntos) y enfermedad tiroidea (hipertiroidismo, 1 punto) (escala); ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

^c No todos los pacientes con ictus se benefician de la monitorización electrocardiográfica prolongada; esta se debe programar para los pacientes en los que prevea riesgo de FA (p. ej., pacientes mayores, con factores de riesgo o comorbilidad cardiovascular, indicios de remodelado de la AI, puntuación C₂HES alta, etc.) o para pacientes con ictus criptogénico o cuando se sospeche un ictus embólico.

11.4.3. Pacientes sin fibrilación auricular conocida tras un ictus

La detección de FA previamente no diagnosticada tras el ictus tiene implicaciones importantes para la prevención secundaria. Varios ECA han establecido la eficacia de la monitorización electrocardiográfica para la detección de la FA tras el ictus, con números necesarios de cribado de 8-14^{1117,1118}.

La vigilancia más estricta y prolongada mediante métodos más sofisticados de monitorización generalmente mejora la detección de FA. En un metanálisis de 50 estudios¹¹¹⁸, la tasa de pacientes con FA detectada después del ictus en el servicio de urgencias mediante ECG al ingreso fue del 7,7%; la de FA detectada en planta mediante ECG seriado o ECG continuo/telemetría cardíaca y monitorización con Holter fue del 5,1%, del 10,7% en el primer periodo ambulatorio mediante Holter ambulatorio y del 16,9% después del alta mediante telemetría cardíaca móvil y grabadoras en bucle externas o implantables. El total de FA detectada tras el ictus después de todas las fases de monitorización cardíaca alcanzó el 23,7%¹¹¹⁸.

Para pacientes con ictus isquémico/AIT, se recomienda la monitorización con ECG a corto plazo para detectar FA, seguida de ECG continuo durante al menos 72 h, además de considerar también una estrategia escalonada de monitorización con ECG a largo plazo¹¹¹³ y el implante de un monitor intracardiaco en caso de ictus criptogénico^{1114,1119}. La monitorización con ECG tras el ictus posiblemente es coste-efectiva^{1120,1121}, aunque los estudios realizados no tuvieron la potencia para evaluar el efecto de la monitorización prolongada con ECG y la posterior prescripción de ACO en el ictus o la mortalidad de los pacientes en los que se detectó FA.

11.4.4. Tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular tras una hemorragia intracraneal

La HIC es la complicación más temida, y a menudo mortal, del tratamiento anticoagulante y antiagregante plaquetario, por lo que hay reticencia en cuanto al inicio o reinicio de la anticoagulación en pacientes que sobreviven a una HIC, a pesar de que su riesgo estimado de ictus relacionado con la FA es alto.

A los pacientes con antecedente de HIC reciente se los excluyó de los estudios clínicos sobre la prevención del ictus en la FA, pero

datos de estudios observacionales indican que muchos pacientes con FA se beneficiarían de la (re)instalación de los ACO, dependiendo de las causas de la HIC y de los hallazgos en los estudios de TC/RM cerebral (cuadro 5 del material adicional).

La decisión de iniciar o reiniciar el tratamiento anticoagulante oral para los pacientes con FA tras un HIC requiere la participación de un equipo multidisciplinario formado por cardiólogos, especialistas en ictus, neurocirujanos, pacientes y sus familias o cuidadores. Tras una HIC (que incluye las hemorragias epidural, subdural, subaracnoidea o intracerebral), se debe considerar la anticoagulación después de evaluar detenidamente los riesgos y los beneficios, para lo cual la imagen cerebral podría ser de utilidad. El riesgo de HIC recurrente puede aumentar en presencia de los factores de riesgo específicos que se muestran en la figura 21. Hay que destacar que el riesgo de HIC relacionada con la anticoagulación aumenta especialmente en los pacientes asiáticos¹¹²².

Comparados con los AVK, la administración de NACO a pacientes sin HIC previa se asocia con una reducción del riesgo de HIC de aproximadamente el 50%⁴²³, mientras que el tamaño y los resultados de la HIC relacionada con la FA son similares para los NACO y los AVK¹¹²⁴. Por ello, es preferible el uso de NACO para pacientes con FA elegibles para este tratamiento que hayan sobrevivido a una HIC, aunque su beneficio no se ha demostrado en ningún ECA.

Se desconoce el momento óptimo para iniciar el tratamiento anticoagulante oral tras una HIC, pero debe retrasarse hasta que finalice la fase aguda, probablemente durante al menos 4 semanas; para los pacientes con FA y riesgo muy alto de HIC recurrente, se puede considerar el cierre de la OI. Los resultados de varios ECA en desarrollo sobre el empleo de NACO y el cierre de la OI serán útiles para tomar decisiones en el futuro.

Recomendaciones sobre prevención secundaria del ictus en pacientes con FA e ictus isquémico agudo	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con ictus isquémico o AIT, se recomienda la prevención secundaria del ictus con la administración a largo plazo de un ACO siempre que no haya contraindicaciones estrictas; para pacientes candidatos a tratamiento con un NACO, este es preferible a un AVK ^{1125–1130}	I	A
Para pacientes que ingresan con ictus isquémico agudo, no se recomienda la anticoagulación con HNF, HBPM o AVK en las primeras 48 h ¹⁰⁹⁵	III	B
Recomendaciones sobre prevención del ictus en pacientes con FA tras una hemorragia intracraneal		
Se debe considerar, en consulta con un neurólogo o un especialista en ictus, la (re)instalación de tratamiento anticoagulante (preferiblemente con un NACO en lugar de AVK si el paciente es apto) para pacientes con FA y riesgo alto de ictus isquémico después de: <ul style="list-style-type: none"> • HIC relacionada con traumatismo • HIC espontánea aguda (incluida las hemorragias intracerebral, subdural o subaracnoidea), después de valorar detenidamente los riesgos y los beneficios^c 	IIa	C

©ESC 2020

ACO: anticoagente oral; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HIC: hemorragia intracraneal; HNF: heparina no fraccionada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

^c Es probable que se obtenga un beneficio neto mayor en caso de HIC profunda o cuando no haya evidencia mediante imagen neurológica de angiopatía amiloidea cerebral o microsangrados.

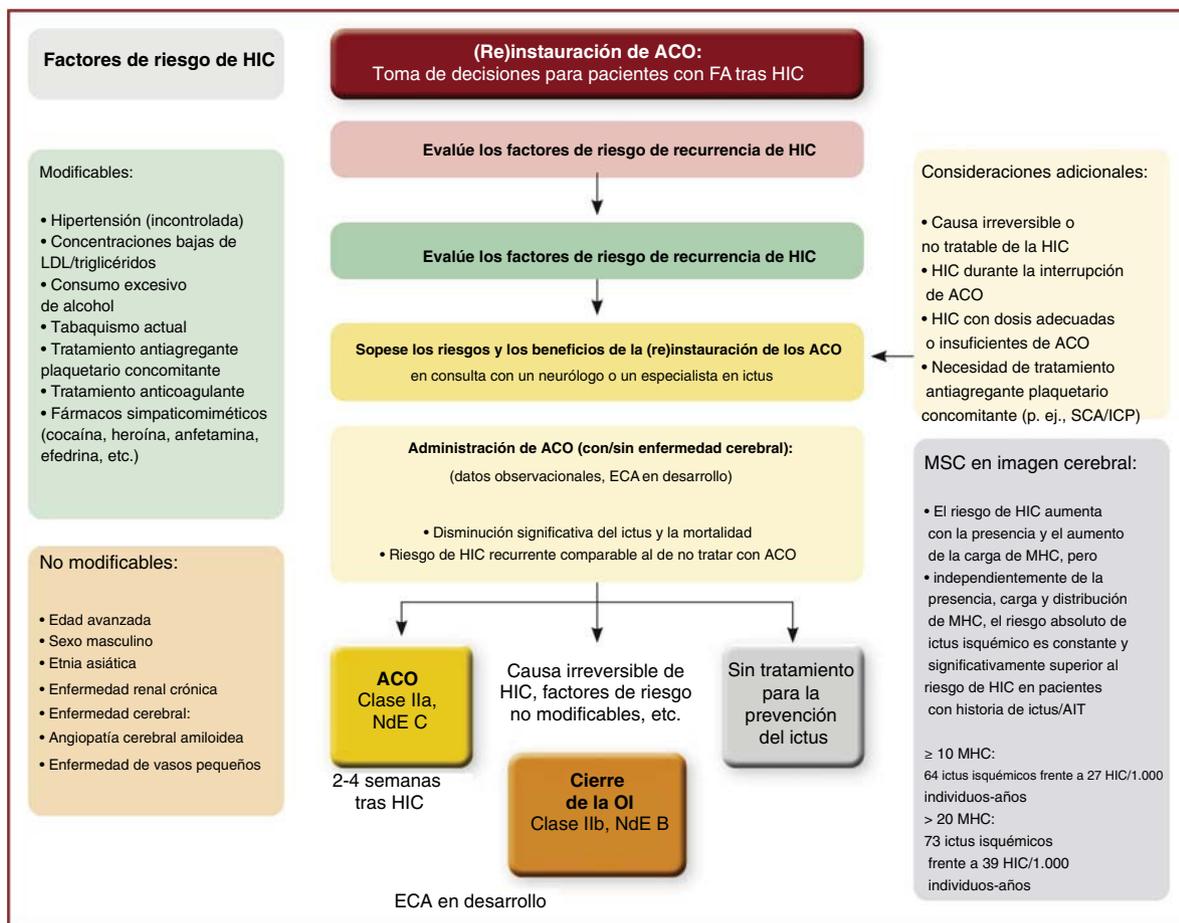


Figura 21. (Re)inicio de la anticoagulación tras una hemorragia intracranial. Un análisis conjunto de los datos de pacientes individuales de estudios de cohortes (n = 20.322 pacientes; 38 cohortes; > 35.225 pacientes-años) mostró que, aunque las microhemorragias cerebrales pueden proveer información sobre el riesgo de HIC de los pacientes con ictus isquémico/AIT reciente tratados con antitrombóticos, el riesgo absoluto de ictus isquémico es sustancialmente superior al riesgo de HIC, independientemente de la presencia, la carga o la localización de las microhemorragias cerebrales^{505,1123}. ACO: anticoagulantes orales; AIT: accidente isquémico transitorio; ECA: ensayo controlado aleatorizado; HIC: hemorragia intracranial; ICP: intervención coronaria percutánea; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MHC: microhemorragia cerebral; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; Nde: nivel de evidencia; OI: orejuela izquierda; SCA: síndrome coronario agudo.

11.5. Hemorragia activa en pacientes que reciben anticoagulación: tratamiento y agentes de reversión

El tratamiento de los pacientes con hemorragia activa durante el tratamiento anticoagulante oral se resume en la figura 22. La evaluación general debe incluir la detección de la zona de sangrado, la gravedad de la hemorragia y el momento de la última dosis del ACO; también se debe explorar el tratamiento anti-trombótico concomitante y otros factores que influyen en el riesgo hemorrágico, como el consumo excesivo de alcohol y la función renal. Las pruebas de laboratorio, como la INR, son útiles en caso de tratamiento con AVK. Los análisis más específicos para los NACO incluyen el tiempo de trombina diluida, el tiempo de coagulación de ecarina o el test cromogénico de la ecarina para el dabigatán, y el test cromogénico del antifactor Xa para el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán¹¹³¹. Sin embargo, los análisis para determinar la concentración plasmática de NACO no siempre están disponibles y a menudo son innecesarios para el tratamiento de las hemorragias¹¹³². En la tabla 13 y la figura 6 del material adicional se presenta una visión general de los fármacos para la reversión de los NACO.

En la mayoría de los casos, el momento de la última dosis combinado con la determinación de la función renal, la hemoglobina, el hematocrito y el recuento plaquetario permite tomar una decisión clínica apropiada. Los sangrados menores deben

tratarse con medidas de apoyo, como la compresión mecánica o la cirugía menor para lograr la hemostasis. La interrupción de los AVK no se asocia con una pronta reducción del efecto anticoagulante, mientras que los NACO tienen una vida media plasmática corta y se puede esperar la hemostasis en las primeras 12-24 h tras la omisión de la dosis.

El tratamiento de los eventos hemorrágicos moderados podría requerir transfusiones sanguíneas y reemplazo de fluidos. Si la última toma de un NACO ocurrió menos de 2-4 h antes de la evaluación de la hemorragia, la administración de carbón activado o el lavado gástrico reducirán la exposición al fármaco. Deben tomarse medidas diagnósticas y terapéuticas con prontitud (p. ej., gastroscopia) para identificar y tratar la causa de la hemorragia. La diálisis es efectiva para reducir la concentración de dabigatán y se asocia con una reducción de la duración y la gravedad del sangrado¹¹³³.

Las complicaciones hemorrágicas graves o potencialmente mortales requieren la reversión inmediata del efecto antitrombótico de los anticoagulantes. Para los AVK, la administración de plasma fresco congelado restaura la coagulación más rápidamente que la vitamina K, pero los concentrados de complejo de protrombina actúan aún más rápidamente en la coagulación de la sangre¹¹³⁴ y son el tratamiento de primera línea para la reversión de los AVK¹¹³⁵. Hay fármacos para revertir el efecto de los NACO: el idarucizumab (para dabigatán) y el andexanet alfa (para

los inhibidores del factor Xa) reversion de forma efectiva la acción anticoagulante de los NACO y restauran la hemostasis fisiológica^{1136,1137}. Sin embargo, su empleo se asocia a menudo con la retirada de la anticoagulación indefinidamente y con tasas aumentadas de eventos tromboticos. Estos fármacos son efectivos en los casos de hemorragia potencialmente mortal o cirugía urgente, pero en la práctica clínica diaria rara vez son necesarios. El ciraparantag es un fármaco sintético experimental que une e inhibe los inhibidores del factor Xa, dabigatrán y heparina. Se puede considerar la administración de concentrados de complejo de protrombina de 4 factores como tratamiento alternativo para revertir el efecto anticoagulante del rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán, aunque la evidencia científica es muy escasa en este contexto y procede frecuentemente de voluntarios sanos^{1138–1140}.

Recomendaciones para el tratamiento de las hemorragias activas de pacientes que toman ACO

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con FA y hemorragia activa grave, se recomienda: • Interrumpir el ACO hasta que se identifique la causa del sangrado y se resuelva la hemorragia activa y • Realizar con prontitud un diagnóstico específico e intervenciones terapéuticas para identificar y tratar la causa y el origen de la hemorragia	I	C
Se debe considerar la administración de concentrados de complejo de protrombina de 4 factores a pacientes con FA que toman AVK y sufren complicaciones hemorrágicas graves	IIa	C

©ESC 2020

ACO: anticoagulante oral; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular.

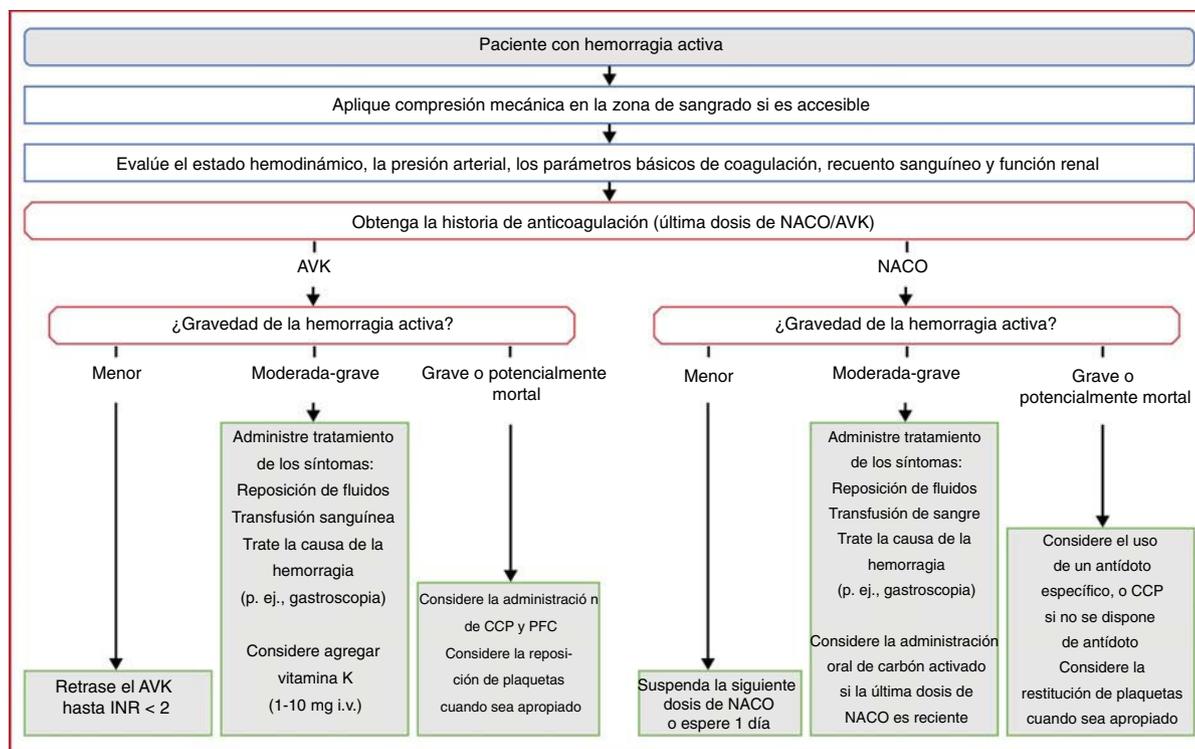
^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

11.6. Fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca

La FA y la IC se pueden causar y agravar el pronóstico la una a la otra, y frecuentemente coexisten (véase las secciones 4.2 y 5.3); la IC es también un factor de riesgo tromboembólico en la FA. La eficacia y la seguridad de los NACO no parece ser diferente en pacientes con/sin IC y FA^{1141,1142}. El tratamiento de los pacientes con FA e IC suele ser un reto (sección 10.2). No está claro el objetivo óptimo para la frecuencia cardiaca en pacientes con FA e IC, pero se suele recomendar una frecuencia < 100-110 lpm^{1143–1145}. La estrategia farmacológica para el control de la frecuencia es diferente para pacientes con IC-FEC y con IC-FER. Los bloqueadores beta, diltiazem, verapamilo y digoxina son opciones viables en la IC-FEC, mientras que los bloqueadores beta y la digoxina se pueden usar en la IC-FER. Se puede considerar la administración de amiodarona para el control de la frecuencia en ambas formas de IC, pero solo en contextos agudos. La ablación del nódulo auriculoventricular y el implante de marcapasos pueden controlar la frecuencia ventricular cuando fracase la medicación (sección 10.2.1.). Sin embargo, en un pequeño estudio observacional, las estrategias para el control del ritmo se asociaron con una tasa de muerte por todas las causas al año menor que la de la estrategia de control de la frecuencia en pacientes mayores (>= 65 años) con IC-FEC¹¹⁴⁶.

La inestabilidad hemodinámica o el empeoramiento de la IC pueden requerir cardioversión eléctrica urgente o inmediata de la FA, mientras que se puede intentar la cardioversión farmacológica con amiodarona intravenosa si la situación clínica permite retrasar la cardioversión (sección 10.2.2.2.2). Se ha demostrado que la ablación con catéter de la FA mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio, la CdV y la FEVI de pacientes con FA e IC⁶⁶¹, y el reciente estudio CASTLE-AF ha mostrado una reducción de la mortalidad por todas las causas y la hospitalización por empeoramiento de la



©ESC 2020

Figura 22. Tratamiento de las hemorragias activas en pacientes que anticoagulados (los centros deben disponer de un procedimiento acordado con antelación)¹⁴³. ACO: anticoagulantes orales; AVK: antagonistas de la vitamina K; CCP: concentrados de complejo de protrombina; i.v.: intravenoso; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; PFC: plasma fresco congelado.

IC tras la ablación con catéter de los pacientes con IC-Fer⁶⁵⁷ (sección 10.2.2.3).

Todos los pacientes con IC y FA deben recibir tratamiento para la IC de acuerdo con las guías de práctica clínica¹¹⁴⁵. Algunos metanálisis han cuestionado el beneficio del tratamiento con bloqueadores beta sobre la reducción de la mortalidad de los pacientes con FA e IC-Fer⁴⁹¹, aunque este hallazgo no es universal y algunos estudios en la práctica clínica real muestran un mejor pronóstico^{1147,1148}.

11.7. Fibrilación auricular y valvulopatía cardiaca

La valvulopatía se asocia de manera independiente con la FA¹¹⁴⁹ y más de un tercio de los pacientes con FA tienen alguna forma de valvulopatía⁵¹².

En los pacientes con valvulopatía grave, incluidos los que se someten cirugía o intervención percutánea por una valvulopatía aórtica o mitral, la FA se asocia con resultados clínicos menos favorables¹¹⁵⁰⁻¹¹⁵⁵. Comparados con los pacientes sin valvulopatía, y a excepción de la estenosis mitral y las válvulas cardíacas mecánicas, los pacientes con FA y valvulopatía tienen más riesgo de tromboembolia e ictus, principalmente debido a la edad más avanzada y la mayor frecuencia de comorbilidades^{1156,1157}. Mientras que los pacientes con estenosis mitral de moderada a grave o válvula cardíaca mecánica requieren anticoagulación con AVK¹¹⁵⁸, no hay evidencia de que se deba modificar la elección del ACO por la presencia de otras valvulopatías, incluidas la estenosis/insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral, bioprótesis o reparación valvular^{1156,1159}. En un metanálisis de 4 importantes estudios que compararon los NACO con los AVK, los efectos de los NACO en el riesgo de ictus/embolia sistémica y sangrado de los pacientes con valvulopatía, a excepción de la estenosis mitral y prótesis mecánicas cardíacas, fueron similares a los observados en los ECA analizados¹¹⁶⁰. En un estudio observacional, los NACO se asociaron con mejores resultados, comparados con warfarina, con tasas reducidas de ictus isquémico y sangrado mayor en pacientes con FA y estenosis mitral¹¹⁶¹.

Recientemente se ha introducido una categorización funcional de las valvulopatías en relación con el empleo de NACO que clasifica como tipo 1 a los pacientes con estenosis mitral reumática de moderada a grave y de tipo 2 las demás valvulopatías^{148,1157,1162}. Existen lagunas en la evidencia sobre los NACO para pacientes con FA y valvulopatía mitral reumática y durante los primeros 3 meses tras el implante quirúrgico o percutáneo de una bioprótesis; además, los datos de estudios observacionales sobre los NACO tras el implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) son contradictorios¹¹⁶³. Un ECA que comparó el tratamiento con rivaroxabán 10 mg/día frente a AAS tras el TAVI en pacientes sin FA fue interrumpido prematuramente por el aumento del riesgo de muerte o complicaciones tromboembólicas y hemorragias en el grupo asignado a tratamiento con rivaroxabán¹¹⁶⁴.

Recomendaciones para pacientes con valvulopatía cardiaca y FA

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Los NACO están contraindicados para pacientes con válvula cardíaca mecánica ¹¹⁶⁵	III	B
Los NACO no están recomendados para pacientes con FA y estenosis mitral de moderada a grave	III	C

FA: fibrilación auricular; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

©ESC 2020

11.8. Fibrilación auricular y enfermedad renal crónica

Independientemente de la FA, la ERC es una entidad protrombótica y prohemorrágica (figura 7 del material adicional)^{1166,1167,1168} y la FA puede acelerar la progresión de la ERC. Tienen FA un 15-20% de los pacientes con ERC¹¹⁶⁹ y esto asocia con un aumento de la mortalidad¹¹⁷⁰, aunque otros autores indican que podrían tener ERC hasta el 40-50% de los pacientes con FA¹¹⁷¹. La función renal de los pacientes con FA se puede deteriorar con el tiempo¹¹⁷² y el empeoramiento del AclCr predice mejor los riesgos de ictus isquémico/embolia sistémica y hemorrágico que la insuficiencia renal por sí misma¹¹⁷². En varios estudios sobre el uso de ACO para la prevención del ictus en la FA, la función renal se estimó normalmente calculando el AclCr con la fórmula Cockcroft-Gault y se empleó un punto de corte del AclCr < 50 ml/min para ajustar el tratamiento con NACO.

Para pacientes con ERC leve o moderada (AclCr 30-49 ml/min), la seguridad y la eficacia de los NACO frente a warfarina fue similar a la observada en pacientes sin ERC de los estudios más importantes sobre los NACO¹¹⁷³⁻¹¹⁷⁶, por lo que se deben aplicar las mismas consideraciones para la evaluación del riesgo de ictus y la elección del tratamiento anticoagulante.

No hay datos sobre el efecto de los AVK o NACO en los pacientes con un AclCr de 15-29 ml/min, ya que se los excluyó de la mayoría de los estudios aleatorizados más importantes. La evidencia de los beneficios de la ACO para los pacientes con enfermedad renal muy avanzada con un AclCr ≤ 15 ml/min o en diálisis es incluso más escasa y, hasta cierto punto, controvertida. Por una parte, no hay estudios aleatorizados y, por otra, los datos de estudios observacionales cuestionan el beneficio de la ACO para este grupo de pacientes. Los datos de estudios observacionales indican una posible reducción del riesgo hemorrágico para los pacientes con enfermedad renal avanzada tratados con NACO frente a AVK^{435,1177}, pero no hay evidencia sobre la reducción de eventos embólicos con NACO o AVK, como se observó en una reciente revisión sistemática¹¹⁷⁸. Hay que recordar que en Europa no se ha aprobado el tratamiento con NACO para los pacientes con un AclCr ≤ 15 ml/min o en diálisis.

Varios ECA investigan actualmente el tratamiento con ACO y comparan NACO frente a AVK en pacientes con enfermedad renal avanzada (NCT02933697, NCT03987711). El estudio RENAL-AF, que comparó la administración de apixabán frente a warfarina para el tratamiento de pacientes con FA en hemodiálisis, se terminó prematuramente sin obtener datos concluyentes sobre las tasas relativas de ictus y hemorragias¹¹⁷⁹.

No hay datos de ECA sobre el empleo de ACO para pacientes con FA sometidos a trasplante renal. La prescripción y las dosis de NACO deben estar guiadas por la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) del riñón trasplantado, teniendo en cuenta además las posibles interacciones de la medicación concomitante.

Se debe prestar una atención especial a las dosis de NACO para los pacientes con ERC (tabla 9 del material adicional).

11.9. Fibrilación auricular y enfermedad arterial periférica

Los pacientes con FA suelen presentar enfermedad vascular aterosclerótica. Con la inclusión del índice tobillo-brazo ≤ 0,90 en paciente asintomático en la definición de la EAP, la prevalencia de la enfermedad vascular aumentó significativamente¹¹⁸⁰. En una revisión sistemática y metanálisis, la EAP tuvo una asociación significativa con un aumento de 1,3-2,5 veces del riesgo de ictus³⁴⁷. La presencia de placa aórtica compleja en la aorta descendente, identificada por ETE, también es un significativo factor vascular de riesgo de ictus (sección 10.1.1).

En pacientes con EAP asintomática, el riesgo de eventos cardiovasculares aumenta progresivamente con el aumento de la carga de la enfermedad vascular⁴⁷⁰. Por ello, se debe realizar el cribado oportunista de la FA en los pacientes con EAP. Se debe prescribir ACO a los pacientes con FA y EAP, excepto en caso de contraindicaciones. Los pacientes con enfermedad vascular estable (definida arbitrariamente como la ausencia de un nuevo evento vascular en los últimos 12 meses) deben recibir ACO solos (sección 11,3), ya que no se ha demostrado que el uso concomitante de antiagregantes plaquetarios reduzca los ictus u otros eventos cardiovasculares, pero podría aumentar las hemorragias graves como la HIC.

Para los pacientes con EAP, deben aplicarse los principios para el control de la frecuencia y el ritmo descritos en la sección 10.2. Además, hay que tener consideraciones especiales con estos pacientes, como la capacidad de ejercicio limitada por la claudicación intermitente. Los bloqueadores beta pueden exacerbar los síntomas de la EAP en algunos pacientes, para los que puede ser más apropiada la administración de BCC no DHP para el control de la frecuencia.

11.10. Fibrilación auricular y trastornos endocrinos

Las alteraciones electrolíticas y las concentraciones alteradas de glucosa y hormonas típicas de trastornos endocrinos, como trastornos tiroideos, acromegalia, feocromocitoma, enfermedades de la corteza suprarrenal, enfermedad paratiroidea o disfunción pancreática, incluida la diabetes mellitus, pueden contribuir a la aparición de FA. Los datos sobre el tratamiento de la FA en estos contextos son escasos³. En la sección 10.3.2.4 se trata de la diabetes. La prevención del ictus debe seguir los mismos principios que para otros pacientes con FA, según la estratificación del riesgo estimada mediante la escala CHA₂DS₂-VASc^{3,1181}. En los pacientes con FA e hipertiroidismo, la conversión espontánea de la FA suele ocurrir cuando se alcanza un estado eutiroideo¹¹⁸². La retirada de la amiodarona es obligatoria en el hipertiroidismo. La ablación con catéter se debe realizar en condiciones de estabilidad electrolítica y metabólica y no se debe intentar durante el hipertiroidismo activo.

11.11. Fibrilación auricular y trastornos gastrointestinales

Mientras que las lesiones gastrointestinales pueden llevar a eventos hemorrágicos en pacientes anticoagulados, algunas enfermedades gastrointestinales, como la inflamación intestinal activa, aumentan el riesgo de FA e ictus¹¹⁸³. La hemorragia gastrointestinal es una complicación bien conocida de la anticoagulación oral. En general, el empleo de NACO se asoció con un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal^{1184,1185}, pero para los pacientes tratados con apixabán o dabigatrán 110 mg el riesgo es similar que con warfarina^{419,421}. Se pueden identificar lesiones hemorrágicas en más del 50% de los casos de hemorragia gastrointestinal grave¹¹⁸⁶. Tras la corrección de la causa de sangrado, se debe reiniciar los ACO, ya que esta estrategia se asoció con una disminución de los riesgos de tromboembolia y muerte¹¹⁸⁷.

Los pacientes tratados con dabigatrán pueden sufrir dispepsia (alrededor del 11% en el estudio RE-LY, y el 2% de los pacientes abandonaron el tratamiento por síntomas gastrointestinales)⁴¹⁹. La toma de dabigatrán después de la comida o la adición de un inhibidor de la bomba de protones mejoran los síntomas¹¹⁸⁸.

El tratamiento de los pacientes con FA y enfermedad hepática es complejo debido al aumento del riesgo hemorrágico (relacionado con el deterioro de la función de síntesis hepática en la enfermedad hepática avanzada, trombocitopenia y lesiones gastrointestinales varicosas), además del aumento del riesgo de

ictus isquémico^{1189,1190}. Generalmente se excluyó de los ECA a los pacientes con disfunción hepática¹¹⁹¹, en especial aquellos con pruebas de coagulación anormales, porque pueden tener un riesgo hemorrágico más alto con el tratamiento con AVK, y posiblemente el riesgo sea menor con NACO. A pesar de la escasez de datos, los resultados de estudios observacionales no plantean dudas sobre el empleo de NACO en la enfermedad hepática avanzada¹¹⁹². En un estudio reciente, los pacientes con FA y fibrosis hepática no tuvieron un aumento de hemorragias con los NACO comparados con AVK⁴⁷⁰. Otros datos que respaldan el empleo de NACO derivan de una gran cohorte nacional⁴⁷². El tratamiento con NACO se podría haber iniciado en algunos pacientes con daño hepático significativo pero no diagnosticado; en pacientes con cirrosis, la reducción del riesgo de ictus podría ser superior al riesgo hemorrágico⁴⁷¹. Los NACO están contraindicados para los pacientes con clasificación de disfunción hepática C de Child-Turcotte-Pugh y el rivaroxabán no está recomendado para las categorías B o C de esta clasificación¹¹⁹³.

11.12. Fibrilación auricular y trastornos hematológicos

La anemia es un predictor independiente de sangrado mayor relacionado con los ACO^{393,402}. En una cohorte poblacional de pacientes con FA, la anemia se asoció con mayores tasas de hemorragias y menos TRT, y los ACO en pacientes con FA y anemia moderada o grave se asociaron con más sangrados mayores sin una reducción del riesgo tromboembólico¹¹⁹⁴. La trombocitopenia también se relacionó con un riesgo hemorrágico aumentado. Siempre que sea posible, deben investigarse y corregirse la anemia y la trombocitopenia antes y durante el tratamiento anticoagulante. La decisión de administrar ACO a pacientes con un recuento plaquetario < 100/μl requiere un enfoque multidisciplinario que incluya a hematólogos, en el que se busque un equilibrio entre los riesgos trombótico y hemorrágico y se traten los factores de riesgo hemorrágico modificables. Algunos fármacos quimioterapéuticos pueden aumentar el riesgo de FA (p. ej., ibrutinib, melfalán, antraciclinas)^{1195–1197} o deteriorar la función plaquetaria y aumentar, por lo tanto, el riesgo hemorrágico (p. ej., ibrutinib)^{1198,1199}.

11.13. Pacientes ancianos y frágiles con fibrilación auricular

La prevalencia de la FA aumenta progresivamente con la edad^{67,1200–1206}, y la edad es un factor independiente de riesgo de resultados adversos en la FA^{372,1200,1207,1208}. Las personas de edad avanzada tienen menos probabilidades de recibir tratamiento anticoagulante^{1209–1216}, a pesar de la evidencia que respalda su empleo en esta población. La fragilidad, las comorbilidades y el aumento del riesgo de caídas^{1217–1219} no superan a los beneficios de los ACO, dado que los pacientes ancianos anticoagulados tienen un riesgo hemorrágico absoluto bajo^{339,390,391,1220–1223}. La evidencia de ECA^{441,1224}, metanálisis^{423,1225} y grandes registros^{339,433,1209,1226} respalda la anticoagulación para este grupo de edad. Los antiagregantes plaquetarios no son más efectivos ni más seguros que la warfarina e incluso podrían ser perjudiciales⁴³³, mientras que los NACO parecen tener un mejor perfil de riesgo-beneficio comparados con la warfarina^{423,433,441,1035,1225,1227–1236}. La administración de dosis reducidas de ACO es menos efectiva para la prevención de los resultados adversos en la FA^{1107,1211,1237,1238}.

Tradicionalmente, el control de la frecuencia es la estrategia preferida, pero los datos sobre la elección entre el control de la frecuencia o el control del ritmo para pacientes mayores no son suficientes^{1239–1242}. La escasa evidencia sobre otros tratamientos de la FA respalda el empleo de todas las opciones terapéuticas para el control de la frecuencia y el ritmo, incluidos la cardioversión, el

implante de marcapasos y la ablación con catéter de la FA, sin ninguna discriminación por edad. La ablación con catéter de la FA puede ser una opción efectiva y segura para pacientes mayores, ya que tiene tasas de éxito comparables a las de los pacientes más jóvenes¹²⁴³⁻¹²⁵⁵ y tasas aceptables de complicaciones^{1243,1245-1247,1249-1260}. No obstante, en algunos estudios la edad fue un predictor de complicaciones de la ablación con catéter de la FA¹²⁶¹⁻¹²⁶³ y los estudios con un seguimiento más largo mostraron un aumento del riesgo ajustado por múltiples variables de recurrencia de la FA/flutter auricular, muerte y MACE¹²⁵⁷.

11.14. Pacientes con trastornos cognitivos o demencia

La evidencia sobre la prevención efectiva del deterioro cognitivo en los pacientes con FA procede principalmente de estudios observacionales que indican que los ACO pueden tener un papel protector para los pacientes con FA y factores de riesgo de ictus, no solo para la prevención del ictus, sino también para la prevención del deterioro cognitivo¹²⁶⁴. La calidad de la anticoagulación con AVK (es decir, TRT) parece tener importancia adicional: el TRT bajo y los valores supratrapéuticos de INR se asociaron con un mayor riesgo de demencia^{1265,1266}. Aunque la evidencia es escasa, algunos estudios, pero no todos^{1267,1268}, indican que los NACO son superiores a los AVK para la prevención del deterioro cognitivo¹²⁶⁹. Los resultados de un estudio observacional reciente indican que los ACO pueden tener un efecto protector, incluso para pacientes con FA de riesgo bajo que no requieren anticoagulación oral para la prevención del ictus¹²⁷⁰. Se están desarrollando varios ECA, que incluyen la función cognitiva como criterio de valoración, que proporcionarán información sobre el papel de la anticoagulación (NACO o AVK) para la prevención del deterioro cognitivo en la FA⁸⁶.

Por otra parte, el deterioro cognitivo puede influir en la adherencia al tratamiento^{1271,1272}, lo cual afecta a los resultados de los pacientes con FA. En el estudio AXAFA-AFNET 5, tras la ablación con catéter de la FA se detectaron mediante RM lesiones cerebrales silentes que no causaban deterioro cognitivo, pero el estudio no tenía suficiente potencia estadística⁸⁸⁰.

11.15. Fibrilación auricular y cardiopatía congénita

La supervivencia de los pacientes con cardiopatía congénita ha aumentado a lo largo del tiempo, pero no hay datos firmes sobre el tratamiento de la FA para estos pacientes y la evidencia disponible deriva mayormente de estudios observacionales o de la extrapolación de los resultados de grandes estudios.

Para pacientes con FA (o flutter auricular o taquicardia intraauricular de reentrada) y cardiopatía congénita, está recomendado el tratamiento anticoagulante oral en todos los casos de reparación intracardiaca, cardiopatía congénita cianótica, paliación de Fontan o ventrículo derecho sistémico¹²⁷³. Los pacientes con FA y otras cardiopatías congénitas deben seguir la estratificación general del riesgo para el empleo de ACO en la FA. Hay que señalar que los NACO están contraindicados para los pacientes con válvula cardiaca mecánica¹¹⁶⁵, mientras que parecen seguros para los pacientes con bioprótesis valvular^{1274,1275}.

Los fármacos para el control de la frecuencia como los bloqueadores beta, el verapamilo, el diltiazem y la digital se pueden emplear pero tomando precauciones para evitar la bradicardia y la hipotensión. Las estrategias para el control del ritmo (amiodarona) pueden ser efectivas. Los bloqueadores de los canales del sodio suprimen aproximadamente la mitad de las arritmias auriculares de los pacientes sometidos a la operación de Fontan, pero deben tomarse precauciones por el riesgo de proarritmia. Cuando se planifique la cardioversión, se puede considerar la administración de ACO durante las 3 semanas previas

y la realización de ETE, ya que en pacientes con cardiopatía congénita y taquiarritmias auriculares es frecuente la presencia de trombos^{1276,1277}.

Para pacientes con comunicación interauricular, se puede considerar el cierre antes de la cuarta década de la vida para reducir el riesgo de FA o flutter auricular¹²⁷⁸. Los pacientes con ictus sometidos a cierre del foramen oval permeable tienen mayor riesgo de FA¹²⁷⁹, pero para los pacientes con foramen oval permeable y FA no se recomienda el cierre para la prevención del ictus, y la prescripción de ACO se debe decidir con base en las escalas convencionales de riesgo de ictus. Para pacientes con antecedente de FA, se debe considerar la cirugía o la ablación con catéter de la FA en el momento de cerrarse la comunicación interauricular¹²⁸⁰⁻¹²⁸². La ablación con catéter de arritmias auriculares tardías suele ser efectiva tras el cierre quirúrgico de la comunicación interauricular¹²⁸³.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la FA de pacientes con cardiopatías congénitas

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar la anticoagulación oral de todo paciente adulto con reparación intracardiaca, cianosis, paliación de Fontan o ventrículo derecho sistémico e historia de FA, flutter auricular o taquicardia auricular por reentrada ¹²⁷³ . Para pacientes con FA y otras cardiopatías congénitas, se debe considerar la anticoagulación en presencia de uno o más factores de riesgo de ictus no relacionados con el sexo ¹²⁷³	Ila	C
Se debe considerar el tratamiento quirúrgico de la FA en los siguientes casos: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que requieren la oclusión quirúrgica de comunicación interauricular y tienen antecedente de arritmias auriculares sintomáticas (se debe valorar la ablación auricular durante el cierre quirúrgico)¹²⁸⁰⁻¹²⁸² • Se debe considerar la técnica de Cox (<i>maze</i>) para pacientes con FA sintomática y una indicación para la reparación de defectos cardiacos congénitos. El procedimiento quirúrgico se debe realizar en centros con experiencia¹²⁸⁰⁻¹²⁸² 	Ila	C
Se puede considerar la ablación con catéter de arritmias auriculares relacionadas con cardiopatías congénitas siempre que se realice en centros con experiencia ¹²⁸³	Iib	C
Para pacientes con cardiopatía congénita, se puede considerar la ecocardiografía transesofágica y el tratamiento anticoagulante durante las 3 semanas previas a la cardioversión ^{1292,1293}	Iib	C

FA: fibrilación auricular.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

©ESC 2020

11.16. Fibrilación auricular en las miocardiopatías heredadas y los síndromes de arritmia primaria

Se han descrito mayores incidencia y prevalencia de la FA en pacientes con miocardiopatías heredadas y síndromes de arritmia primaria¹²⁸⁴⁻¹³¹⁸. En ocasiones la FA es la característica clínica de presentación o solo la característica clínica manifiesta¹³¹⁹⁻¹³²³, a menudo se asocia con resultados clínicos adversos^{1292,1299,1301,1307,1308,1310,1324-1329} y tiene importantes implicaciones:

El empleo de FAA puede ser complejo. Muchos fármacos están contraindicados en el síndrome congénito de QT largo debido al riesgo de prolongación del intervalo QT y *torsades de pointes* (<http://www.crediblemeds.org/>); en el síndrome de Brugada están

contraindicados los fármacos de clase I (<http://www.brugadadrugs.org/>). Debido a los efectos adversos a largo plazo, la toma crónica de amiodarona es problemática para estos individuos, típicamente jóvenes.

En pacientes con desfibrilador automático implantable (DAI), la FA es una causa común de descargas inadecuadas^{1307,1311,1330–1333}. Programar una única zona de fibrilación ventricular de frecuencia rápida ≥ 210 -220 con un periodo de detección largo es seguro^{1295,1296,1334} y está recomendado para pacientes sin taquicardia ventricular monomórfica lenta documentada. Se puede considerar el implante de un electrodo auricular en caso de bradicardia significativa en pacientes tratados con bloqueadores beta.

La tabla 14 del material adicional resume las principales características clínicas de la FA en pacientes con cardiopatías heredadas.

Los pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White y FA tienen riesgo de frecuencias ventriculares rápidas que se producen por la conducción rápida de la actividad eléctrica auricular a los ventrículos a través de la vía accesoria; además, tienen mayor riesgo de fibrilación ventricular y muerte súbita^{1335,1336}. La cardioversión eléctrica debe estar inmediatamente disponible para los pacientes con deterioro hemodinámico y preexcitación de la FA, y se deben evitar los fármacos moduladores del nódulo auriculoventricular (p. ej., verapamilo, bloqueadores beta, digoxina)^{1337,1338}. Se puede intentar la cardioversión eléctrica con ibutilida¹³³⁹, mientras que los FAA de clase Ia (procainamida) y Ic (propafenona, flecainida) deben emplearse con precaución por su efecto en el nódulo auriculoventricular^{1340–1343}. La amiodarona podría no ser segura en la FA preexcitada, ya que puede potenciar la conducción a través de las vías¹³⁴³.

11.17. Fibrilación auricular durante el embarazo

La FA es una de las arritmias más frecuentes durante el embarazo¹³⁴⁴, especialmente en mujeres con cardiopatías congénitas^{1345,1346} y gestantes de más edad^{1344,1347,1348}, y se asocia con un aumento del riesgo de muerte¹³⁴⁴. La conducción auriculoventricular rápida puede tener consecuencias hemodinámicas graves para la madre y el feto.

La gestación se asocia con un estado de hipercoagulación y un aumento del riesgo tromboembólico. Debido a la falta de datos específicos, para la evaluación del riesgo de ictus se aplican las mismas reglas que para las mujeres no gestantes¹³⁴⁹. En la reciente guía de la ESC sobre gestación¹³⁴⁹ se encuentran recomendaciones prácticas y detalladas sobre los regímenes de anticoagulación oral y parenteral dependiendo del trimestre de gestación, como el uso de dosis bajas y altas de AVK durante el segundo y el tercer trimestre, el momento de cambiar la heparina de bajo peso molecular (HBPM) por heparina no fraccionada (HNF) antes del parto y el control de los efectos terapéuticos. En caso de estenosis mitral clínicamente relevante, es necesaria la anticoagulación inmediata, con dosis terapéuticas de HBPM en el primero y el último trimestre y AVK con los objetivos normales para la INR o HBPM durante el segundo trimestre. El empleo de NACO durante el embarazo no está autorizado. El parto vaginal es aconsejable para la mayoría de las mujeres, pero está contraindicado para las tratadas con AVK por el riesgo de HIC para el feto¹³⁴⁹.

Los bloqueadores beta por vía intravenosa están recomendados para el control agudo de la frecuencia. Los bloqueadores beta 1 selectivos (p. ej., metoprolol y bisoprolol) generalmente son seguros y están recomendados como primera elección¹³⁴⁹. Si fracasa este tratamiento, se debe considerar la administración de digoxina y verapamilo para el control de la frecuencia.

El control del ritmo debe ser la estrategia preferida durante el embarazo. En caso de riesgo considerable para la madre o el feto o en presencia de inestabilidad hemodinámica, se debe considerar la cardioversión eléctrica. Esta se puede realizar con seguridad y sin comprometer el aporte sanguíneo al feto¹³⁵⁰ y el riesgo asociado de arritmias fetales o parto prematuro es bajo^{1351,1352}. Tras la cardioversión se debe controlar sistemáticamente la frecuencia cardíaca del feto¹³⁵³. Generalmente, la cardioversión debe estar precedida por anticoagulación (véase la sección 10.2.2.6)¹³⁴⁹. Para pacientes hemodinámicamente estables sin cardiopatía estructural, se puede considerar la administración intravenosa de ibutilida o flecainida para la reversión de la FA, pero hay poca experiencia^{1354,1355}. Se deben considerar la flecainida, la propafenona o el sotalol para prevenir la FA si fracasa el tratamiento con bloqueadores del nódulo auriculoventricular. La ablación con catéter de la FA no tiene ningún papel durante el embarazo.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la FA durante el embarazo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Tratamiento agudo</i>		
Se recomienda la cardioversión ^c eléctrica inmediata en caso de inestabilidad hemodinámica o preexcitación de la FA ^{1350,1351,1354}	I	C
Se debe considerar la cardioversión ^c para gestantes con MCH en caso de FA persistente ⁸⁸²	IIa	C
Se puede considerar la administración intravenosa de ibutilida o flecainida para revertir la FA en pacientes estables sin cardiopatía estructural ¹³⁵⁵	IIb	C
<i>Tratamiento a largo plazo (administración oral)</i>		
Se recomienda la anticoagulación terapéutica con heparina o AVK dependiendo del periodo de gestación para las pacientes con FA ¹³⁴⁹	I	C
Los bloqueadores beta selectivos están recomendados para el control de la frecuencia cardíaca en la FA ^d	I	C
Se debe considerar la administración de flecainida ^e , propafenona ^e o sotalol ^f para prevenir la FA si fracasa el tratamiento con bloqueadores del NAV	IIa	C
Se debe considerar la administración de digoxina ^g o verapamilo ^g para controlar la frecuencia cardíaca si fracasa el tratamiento con bloqueadores beta	IIa	C

AVK: antagonistas de la vitamina K; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FDA: *Food and Drug Administration*; MCH: miocardiopatía hipertrófica; NAV: nódulo auriculoventricular; QTc: intervalo QT corregido; VI: ventrículo izquierdo.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

^c La cardioversión de la FA siempre debe estar precedida por anticoagulación.

^d El atenolol se asocia con tasas más altas de retraso del crecimiento fetal y, por lo tanto, no está recomendado¹³⁵⁶.

^e Se debe combinar la flecainida y la propafenona con bloqueadores del NAV, excluidos a los pacientes con cardiopatía estructural, función del VI reducida y bloqueo completo de rama izquierda.

^f No deben emplearse fármacos de clase III en caso de prolongación del intervalo QTc.

^g No se debe administrar bloqueadores del NAV a pacientes con síndrome de preexcitación en ECG en reposo o FA preexcitada.

Recuérdese que la *Pregnancy and Lactation Labelling Rule* de la FDA sustituyó en junio de 2015 el antiguo sistema de clasificación de fármacos (categorías de A a X) para asesorar a las embarazadas que requieren tratamiento farmacológico, e incluye un resumen descriptivo de los riesgos e información detallada de los datos experimentales y clínicos.

11.18. Fibrilación auricular en atletas profesionales

La actividad física moderada mejora la salud cardiovascular y previene la FA, mientras que la actividad deportiva intensa

aumenta el riesgo de FA^{35,1357}. Los atletas tienen un riesgo de FA a lo largo de la vida aumentado 5 veces respecto a los individuos sedentarios, a pesar de la baja prevalencia de factores de riesgo de FA convencionales^{35,1020}. Los factores de riesgo de FA en deportistas incluyen el sexo masculino, la mediana edad, los deportes de resistencia, la estatura alta y el tiempo total de ejercicio > 1.500-2.000 h a lo largo de la vida^{1020,1358-1361}. Los deportes de resistencia como correr, el ciclismo y el esquí de fondo^{35,1362} conllevan el riesgo más alto.

Debido a la ausencia de ECA específicos, las recomendaciones sobre el tratamiento de la FA para deportistas se basa fundamentalmente en los datos de individuos no deportistas, datos observacionales y el consenso de expertos¹⁴³. La necesidad de anticoagulación está determinada por los factores clínicos de riesgo. Los pacientes anticoagulados deben evitar los deportes con contacto corporal directo o propensos a traumatismos. Debido a la alta prevalencia de bradicardia y pausas sinusales entre los deportistas, el tratamiento farmacológico suele estar contraindicado o no se tolera bien^{1021,1363}. La digoxina y el verapamilo a menudo no son efectivos para controlar la frecuencia cardíaca durante la FA de esfuerzo, y los bloqueadores beta no se toleran bien y, en algunos casos, están prohibidos. También se ha empleado la estrategia de «pastilla en el bolsillo», pero tras la autoadministración de flecainida o propafenona, los pacientes deben abstenerse de practicar deporte hasta que cese la FA y haya transcurrido el tiempo correspondiente a 2 vidas medias del fármaco⁵⁸⁶. Los deportistas suelen preferir el tratamiento de ablación con catéter, que ha demostrado una eficacia similar en poblaciones de deportistas y no deportistas en estudios pequeños^{1364,1365}.

Recomendaciones sobre actividades deportivas de pacientes con FA

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda asesorar a los atletas profesionales acerca de que la práctica prolongada de deportes intensos puede favorecer la aparición de FA, mientras que la actividad física de intensidad moderada está recomendada para prevenir la FA ^{35,38,1020,1360,1366-1368}	I	B

©ESC 2020

FA: fibrilación auricular.

^a Clase de recomendación.^b Nivel de evidencia.

11.19. Fibrilación auricular posoperatoria

La FA perioperatoria se define como la aparición de la arritmia durante una intervención y es más relevante en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Aunque se han descrito distintas estrategias para reducir la incidencia de la FA posoperatoria con pretratamiento o con tratamiento farmacológico agudo, la evidencia de ECA grandes es escasa. La amiodarona es el fármaco más empleado para la prevención de la FA perioperatoria¹³⁶⁹.

La FA posoperatoria, definida como FA de nueva aparición en el posoperatorio inmediato, es un problema clínico importante^{1370,1371}, que ocurre en el 20-50% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca^{1372,1373}, en el 10-30% de los casos de cirugía torácica no cardíaca¹³⁷⁴ y en el 5-10% de los casos de cirugía vascular o colorrectal¹³⁷⁵, con un pico de incidencia entre los días 2 y 4 del posoperatorio¹³⁷⁶. Los cambios perioperatorios y posoperatorios que afectan a los desencadenantes de la FA y al sustrato auricular preexistente pueden aumentar la vulnerabilidad auricular a la FA. Muchos episodios de FA posoperatoria son autolimitados y algunos son asintomáticos, pero la FA posoperatoria se ha asociado con un aumento de 4-5 veces del riesgo de recurrencia de la FA durante los 5 años siguientes^{1377,1378}. También se la considera un factor de riesgo de ictus, infarto de miocardio y muerte frente a pacientes sin FA posoperatoria^{1379,1380}.

Otras consecuencias adversas de la FA posoperatoria son inestabilidad hemodinámica, hospitalizaciones prolongadas, infecciones, complicaciones renales, hemorragias, aumento de la mortalidad hospitalaria y mayores costes sanitarios^{1371,1381,1382}. La estrategia terapéutica para la FA posoperatoria se muestra en la figura 23.

11.19.1. Prevención de la fibrilación auricular posoperatoria

El tratamiento preoperatorio con bloqueadores beta (propranolol, carvedilol más N-acetilcisteína) antes de la cirugía cardíaca y no cardíaca se asoció con una disminución de la incidencia de FA posoperatoria¹³⁸³⁻¹³⁸⁶, sin una reducción de los eventos adversos graves, como muerte, ictus o daño renal agudo¹³⁸⁷. Hay que señalar que la administración perioperatoria de metoprolol en la cirugía no cardíaca se asoció con un aumento del riesgo de muerte en un ECA grande¹³⁸⁸. En un metanálisis, la amiodarona (oral o i.v.) y los bloqueadores beta fueron igualmente efectivos para reducir la FA posoperatoria¹³⁸⁹, pero combinados fueron mejores que los bloqueadores beta solos¹³⁹⁰. Las dosis acumuladas de amiodarona más bajas (< 3.000 mg) pueden ser efectivas y con menos eventos adversos¹³⁹¹⁻¹³⁹³. No son suficientes los datos sobre otras intervenciones, como la administración de estatinas^{974,1394}, magnesio¹³⁹⁵, sotalol¹³⁸⁵ o colchicina¹³⁹⁶, la pericardiotomía posterior^{1397,1398}, el implante de marcapasos (bi)auricular¹³⁸⁵ y los corticoides¹³⁹⁹. Dos grandes ECA no mostraron un efecto significativo de la administración i.v. de esteroides en la incidencia de la FA posoperatoria tras la cirugía cardíaca^{1400,1401} y la colchicina se está investigando actualmente para la prevención de la FA posoperatoria (COP-AF, NCT03310125).

11.19.2. Prevención de eventos tromboembólicos

En un metanálisis grande, los pacientes con FA posoperatoria tuvieron más probabilidad (62%) de ictus temprano y más riesgo (37%) de ictus a largo plazo que los pacientes sin FA posoperatoria (las tasas de ictus al año o más tarde fueron del 2,4 frente al 0,4%), así como una mayor probabilidad de mortalidad temprana (44%) y un riesgo mayor (37%) a largo plazo; el riesgo de ictus a largo plazo fue considerablemente mayor en la FA posoperatoria tras cirugía no cardíaca que tras cirugía cardíaca (FA posoperatoria tras cirugía no cardíaca, HR = 2,00; IC95%, 1,70-2,35; tras la cirugía cardíaca, HR = 1,20; IC95%, 1,07-1,34; para la diferencia por subgrupos, $p < 0,0001$)¹³⁷⁹.

Sin embargo, la evidencia sobre los efectos de los ACO en pacientes con FA posoperatoria no es sólida^{1382,1402-1407}. Datos observacionales¹⁴⁰⁸ indican que, aunque la FA posoperatoria tras la cirugía de revascularización coronaria no es equivalente a la FA no relacionada con cirugía, la administración de ACO durante el seguimiento se asoció con un riesgo significativamente más bajo de eventos tromboembólicos en ambas formas de FA, comparada con la ausencia de ACO¹⁴⁰⁸. Según datos publicados, la FA posoperatoria tras cirugía no cardíaca se asoció con un riesgo tromboembólico a largo plazo similar al de la FA no relacionada con cirugía, y el tratamiento anticoagulante oral se asoció con menos riesgo de eventos tromboembólicos y muerte por todas las causas, de manera comparable en ambos grupos¹⁴⁰⁹. Los estudios actualmente en marcha sobre cirugía cardíaca (PACES; NCT04045665) y cirugía no cardíaca (ASPIRE-AF; NCT03968393) aportarán información sobre el tratamiento anticoagulante óptimo a largo plazo para los pacientes que contraen FA posoperatoria.

Para pacientes con inestabilidad hemodinámica y FA posoperatoria, está indicada la cardioversión eléctrica urgente (o la administración intravenosa de amiodarona¹³⁸⁵ o vernakalant⁵⁸³, si se corresponde con la situación clínica). En un ECA reciente sobre

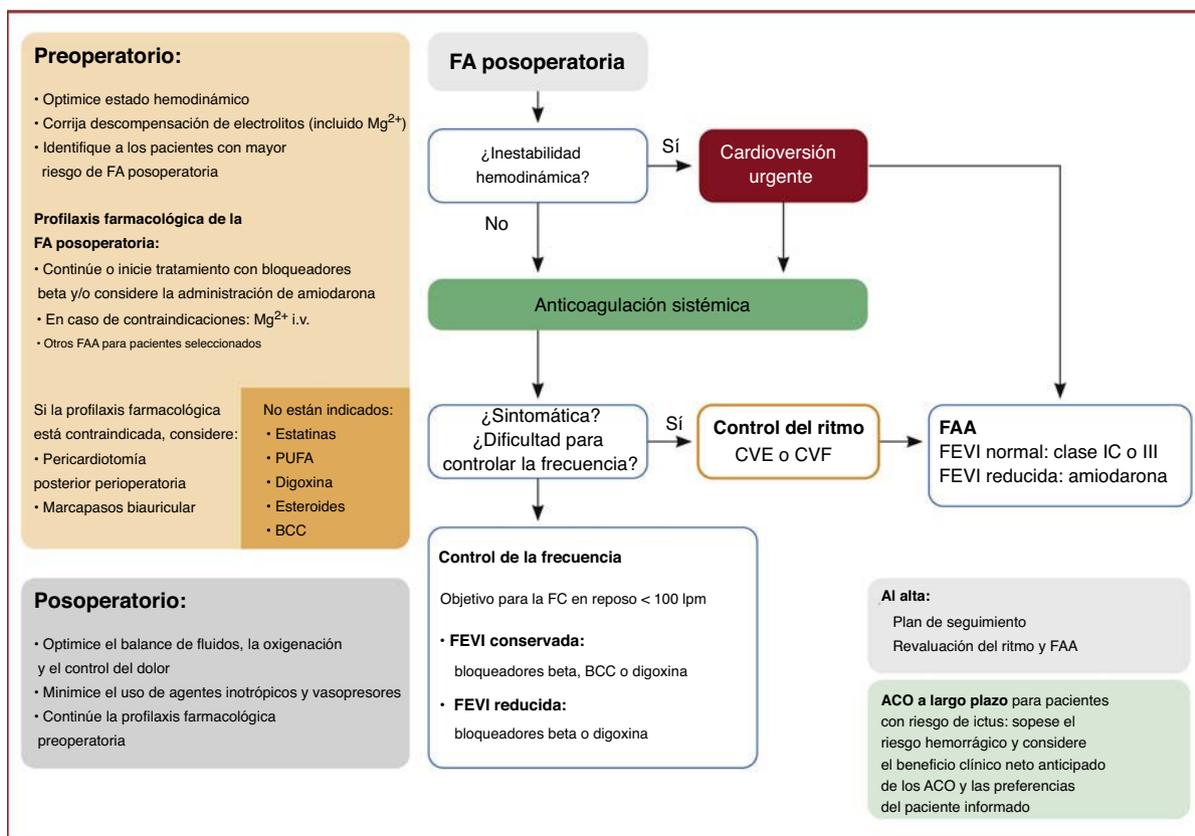


Figura 23. Tratamiento de la FA posoperatoria. ACO: anticoagulantes orales; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CVE: cardioversión eléctrica; CVF: cardioversión farmacológica; FAA: fármaco antiarrítmico; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados.

pacientes con FA posoperatoria tras cirugía cardíaca, no se observó ninguna ventaja clínica neta entre los tratamientos para el control de la frecuencia y el control del ritmo¹³⁷³. Por ello, las decisiones sobre el tratamiento para el control de la frecuencia o el ritmo se deben tomar con base en los síntomas y la cardioversión electiva debe seguir los mismos principios de anticoagulación periprocedimiento que se señalan en la sección 10.2.

Recomendaciones sobre la FA posoperatoria¹⁰⁶⁸

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento perioperatorio con amiodarona o bloqueadores beta para la prevención de la FA posoperatoria tras la cirugía cardíaca ^{1390,1492}	I	A
Se debe considerar los ACO a largo plazo para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes con riesgo de ictus y FA posoperatoria tras cirugía no cardíaca, teniendo en cuenta el beneficio clínico estimado del tratamiento anticoagulante y las preferencias del paciente informado ^{1404,1405,1408,1409}	IIa	B
Se pueden considerar los ACO a largo plazo para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes con riesgo de ictus y FA posoperatoria tras cirugía cardíaca, teniendo en cuenta el beneficio clínico estimado del tratamiento anticoagulante y las preferencias del paciente informado ^{1404,1405,1408,1409}	IIb	B
No se debe administrar sistemáticamente bloqueadores beta para la prevención de la FA posoperatoria a pacientes que se van a someter a cirugía no cardíaca ¹⁴¹⁰	III	B

ACO: anticoagulantes orales; FA: fibrilación auricular.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

12. PREVENCIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

12.1. Prevención primaria de la fibrilación auricular

La prevención primaria de la FA incluye la implementación de medidas preventivas para pacientes con riesgo pero sin FA previamente documentada. Esta estrategia se basa en la identificación y el tratamiento de los factores de riesgo y las comorbilidades que predisponen a la FA antes de que aparezcan el remodelado y la fibrosis auricular^{964,1411}. El tratamiento previo consiste en fármacos no antiarrítmicos que modifiquen el sustrato auricular o actúen sobre mecanismos específicos de la FA para prevenir la aparición o la recurrencia de la arritmia. Los objetivos más importantes del tratamiento preventivo son los cambios en la estructura auricular (p. ej., fibrosis, hipertrofia, inflamación, estrés oxidativo), pero también son evidentes los efectos en los canales iónicos auriculares, en las conexiones comunicantes y en los canales del calcio⁹⁶⁴.

El control adecuado de la HTA y la IC puede prevenir la FA por la reducción de la elongación auricular, pero la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede tener un efecto protector adicional al suprimir el remodelado eléctrico y estructural^{964,1411,1412}. Grandes ECA y metanálisis han arrojado resultados contradictorios ya sea a favor^{1413–1416} o en contra^{1417–1421} del uso de estatinas para la prevención primaria de la FA. También se han obtenido resultados conflictivos sobre los efectos del aceite de pescado en la prevención primaria de la FA¹⁴²². Consulte la sección 11.19 para la prevención primaria de la FA posoperatoria tras la cirugía cardíaca y no cardíaca.

12.2. Prevención secundaria de la fibrilación auricular

Para la prevención secundaria de la FA, consulte la sección 11.3 y la sección 12 del material adicional.

©ESC 2020

13. DIFERENCIAS RELACIONADAS CON EL SEXO EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Las mujeres generalmente están insuficientemente representadas en los ECA, incluidos los estudios sobre FA. Constantemente se comunican diferencias relacionadas con el sexo en la epidemiología, la fisiopatología, la presentación clínica y el pronóstico de la FA^{19,107,124,1423,1424} que pueden influir en la eficacia del tratamiento de la FA y, por lo tanto, deben tenerse en cuenta para ofrecer un tratamiento de la FA con un enfoque personalizado y centrado en el paciente individual en la práctica clínica¹⁴²⁵. El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y la biología puede ayudar a mejorar los tratamientos personalizados. Se recomienda que las mujeres tengan una representación adecuada en futuros estudios sobre FA, así como identificar y solventar los obstáculos relacionados específicamente con el sexo para implementar los tratamientos de la FA recomendados en las guías de práctica clínica.

Las mujeres que contraen FA son de más edad, tienen prevalencias más altas de hipertensión, valvulopatías e IC-FEC y una menor prevalencia de EC que los varones. Las mujeres con FA suelen presentar síntomas más frecuentemente que los varones y la gravedad de los síntomas suele ser mayor^{1423,1426}.

El sexo femenino es un modificador del riesgo de ictus que aumenta el riesgo asociado con la FA en presencia de otros factores de riesgo de ictus³⁵³. Las mujeres con FA sufren ictus más graves y más discapacidad permanente que los varones¹⁴²⁷. La anticoagulación con warfarina puede ser más difícil de controlar en las mujeres, que tienen incluso un mayor riesgo residual de ictus con anticoagulación con AVK bien controlada¹⁴²⁸. En los estudios más importantes, la eficacia y la seguridad de los NACO fueron similares para ambos sexos, pero las mujeres estaban en gran medida infrarrepresentadas⁴²³.

En mujeres con FA, los FAA para el control del ritmo se asociaron con tasas significativamente más altas de eventos adversos potencialmente mortales (como el síndrome de QT largo adquirido con FAA de clase I o III)^{1429,1430} o enfermedad del nódulo sinusal/bradiarritmia que requiere el implante de marcapasos¹⁹, comparadas con los varones. Las mujeres con FA tienen menos probabilidades de someterse a cardioversión eléctrica¹⁴²⁶ y son referidas más tardíamente a ablación con catéter de la FA que los varones, lo cual refleja posiblemente que la FA ocurre más tarde en la vida de las mujeres^{107,1431,1432}. El resultado del AVP puede ser menos favorable para las mujeres^{1431,1432}, que tienen tasas más altas de complicaciones relacionadas con el procedimiento¹⁴³¹. Las mujeres tienen más probabilidades de someterse a la ablación del nódulo auriculoventricular para la FA que los varones¹²⁴. Faltan datos sobre el control del riesgo cardiovascular específicamente para las mujeres. Los principios que se describen en la sección 11.3 deben aplicarse a las mujeres con FA.

Recomendaciones sobre las diferencias relacionadas con el sexo en la FA

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe ofrecer pruebas diagnósticas y tratamientos a mujeres y varones por igual para prevenir el ictus y otras complicaciones relacionadas con la FA ^{423,1433}	I	A
Las mujeres con FA sintomática, paroxística o persistente deben tener el oportuno acceso a tratamientos para controlar el ritmo cardiaco, incluida la ablación con catéter, cuando se considere necesario por razones médicas ^{1448,1451}	IIa	B

©ESC 2020

FA: fibrilación auricular.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

14. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA SOBRE FIBRILACIÓN AURICULAR

La atención médica basada en las GPC —es decir, la implementación de las recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes individuales— tiene como objetivo mejorar los resultados de los pacientes y reducir los costes sanitarios^{1238,1434,1435}, pero la adherencia a las guías es insuficiente en el mundo^{124,1436–1439,1440,1441}. Se ha demostrado que la administración de NACO como tratamiento de primera línea se asoció con un aumento de la prevención del ictus de acuerdo con las guías de práctica clínica^{1442,1443}.

La falta de adherencia a las GPC es multifactorial^{1215,1444,1445} e incluye factores relacionados con los profesionales sanitarios y con los sistemas de salud¹⁴⁴⁶. Una estrategia terapéutica integral para la FA podría facilitar la adherencia a las GPC. Distintas intervenciones educativas^{280,284,290,1447,1448} basadas en las recomendaciones de las guías²⁸⁴ y adaptadas para cubrir las lagunas de conocimiento de los profesionales sanitarios y los pacientes con FA¹⁴⁴⁶ podrían facilitar la implementación del tratamiento de la FA basado en la evidencia para mejorar los resultados clínicos^{277,1449–1452}. Es necesario seguir investigando para identificar los tipos de intervenciones más coste-efectivas que podrían mejorar de forma eficaz los resultados clínicos, la adherencia a la medicación y la CdV de los pacientes.

15. MEDIDAS DE CALIDAD E INDICADORES DE RENDIMIENTO CLÍNICO EN EL TRATAMIENTO DE LA FA

La medición de la calidad del servicio es una pieza fundamental para lograr el tratamiento óptimo de la FA y es un paso imprescindible hacia la medicina basada en valor. Los indicadores de calidad y rendimiento deben proporcionar a los médicos e instituciones las herramientas para medir la calidad de la atención sanitaria (p. ej., el cumplimiento de las recomendaciones de clase I de las guías antes del alta o al final de la consulta, las complicaciones después de procedimientos, el acceso a los servicios y el tiempo en lista de espera) y para identificar oportunidades de mejora. Estos indicadores deben captar los aspectos más importantes de la calidad de la atención, como la estructura, los procesos, la medición de resultados y la atención centrada en el paciente, manteniendo al mínimo la carga de trabajo relacionada con la elaboración de informes para los hospitales, consultas y profesionales de la salud^{658,1453–1455}.

La ESC, EHRA, *Asia Pacific Heart Rhythm Society*, *Heart Rhythm Society* y *Latin American Heart Rhythm Society* han unido esfuerzos para desarrollar un paquete de indicadores de calidad para el diagnóstico y el tratamiento de la FA; en la **tabla 22** se resumen estos indicadores que se han publicado también en un documento separado³¹⁷. Los indicadores de calidad de la ESC están destinados a mejorar la calidad y medir el rendimiento mediante la vigilancia de aspectos significativos, y su integración en registros diseñados específicamente para identificar áreas de mejora en la práctica clínica, y no para clasificar a los profesionales o proveedores de salud ni para el pago de incentivos.

Recomendaciones sobre medidas de calidad en pacientes con FA

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Los profesionales médicos y las instituciones deben considerar la introducción de instrumentos para medir la calidad de la atención sanitaria e identificar oportunidades para mejorar la calidad y los resultados de los tratamientos de los pacientes con FA ³¹⁷	IIa	B

©ESC 2020

FA: fibrilación auricular.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

Tabla 22

Resumen de los indicadores de calidad para el diagnóstico y el tratamiento de la FA

Dominio: evaluación de los pacientes (basal y en el seguimiento)
Indicador principal de calidad: evaluación del riesgo cardioembólico mediante la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc
Indicador principal de calidad: evaluación del riesgo hemorrágico mediante un método validado, como la escala HAS-BLED
Numerador: número de pacientes con FA cuya puntuación de riesgo se ha documentado en el momento del diagnóstico y en las consultas de seguimiento
Denominador: número de pacientes con FA
Dominio: anticoagulación
Indicador principal de calidad: prescripción inadecuada de anticoagulación para pacientes con CHA ₂ DS ₂ -VASc de 0 puntos los varones y 1 punto las mujeres
Numerador: número de pacientes con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc de 0 puntos (varones) o 1 punto (mujeres) a los que se ha prescrito anticoagulación inadecuadamente
Denominador: número de pacientes con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc de 0 puntos (varones) o 1 punto (mujeres) que no tienen otra indicación para la anticoagulación
Indicador principal de calidad: porcentaje de pacientes con CHA ₂ DS ₂ -VASc \geq 1 punto (varones) o \geq 2 puntos (mujeres) a los que se prescribe anticoagulación
Numerador: número de pacientes con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc \geq 1 punto (varones) o \geq 2 puntos (mujeres) a los que se prescribe anticoagulación
Denominador: número de pacientes con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc \geq 1 punto (varones) o \geq 2 puntos (mujeres) que son aptos para la anticoagulación, no tienen contraindicaciones o no la rechazan
Dominio: control de la frecuencia cardíaca
Indicador principal de calidad: prescripción inadecuada de FAA ^a a pacientes con FA permanente (es decir, cuando no se planifica restaurar el ritmo sinusal)
Numerador: número de pacientes con FA permanente a los que se prescribe 1 o más FAA ^a para el control del ritmo cardíaco
Denominador: número de pacientes con FA permanente
Dominio: control del ritmo cardíaco
Indicador principal de calidad: prescripción inadecuada de FAA de clase IC a pacientes con cardiopatía estructural
Numerador: número de pacientes con FA y cardiopatía estructural a los que se prescribe inadecuadamente FAA de clase IC
Denominador: número de pacientes con FA y cardiopatía estructural
Indicador principal de calidad: porcentaje de pacientes con FA sintomática, paroxística o persistente a los que se ofrece ablación con catéter de la FA tras el fracaso con un FAA de clase I o III o la intolerancia al tratamiento
Numerador: número de pacientes con FA sintomática, paroxística o persistente a los que se ofrece ablación con catéter de la FA tras el fracaso de al menos 1 FAA de clases I o III o la intolerancia al tratamiento
Denominador: número de pacientes con FA sintomática, paroxística o persistente que no tienen contraindicaciones para la ablación con catéter (o no la rechazan), permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con al menos 1 FAA de clase I o III o no toleran este tratamiento
Dominio: control de los factores de riesgo
Indicador principal de calidad: porcentaje de pacientes cuyos factores de riesgo modificables se han identificado
Numerador: número de pacientes con FA en los que se ha identificado los factores de riesgo modificables (p. ej., PA, obesidad, AOS, consumo excesivo de alcohol, falta de ejercicio, control glucémico inadecuado y tabaquismo)
Denominador: número de pacientes con FA
Dominio: resultados
Indicador principal de calidad: ictus isquémico o AIT
Indicador principal de calidad: hemorragia grave o potencialmente mortal ^b
Numerador: número de pacientes con FA en los que se ha documentado una complicación isquémica o hemorrágica
Denominador: respectivamente, número de pacientes con FA o número de pacientes a los que se prescribe un ACO

ACO: anticoagulantes orales; AIT: accidente isquémico transitorio; AOS: apnea obstructiva del sueño; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico; HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, antecedente o predisposición a las hemorragias, INR lábil, edad \geq 65 años, consumo concomitante de drogas/alcohol; PA: presión arterial.

^a Flecainida, propafenona, amiodarona, dronedarona, sotalol y disopiramida.

^b Según la clasificación de la *International Society of Thrombosis and Haemostasis*^{1456,1457}.

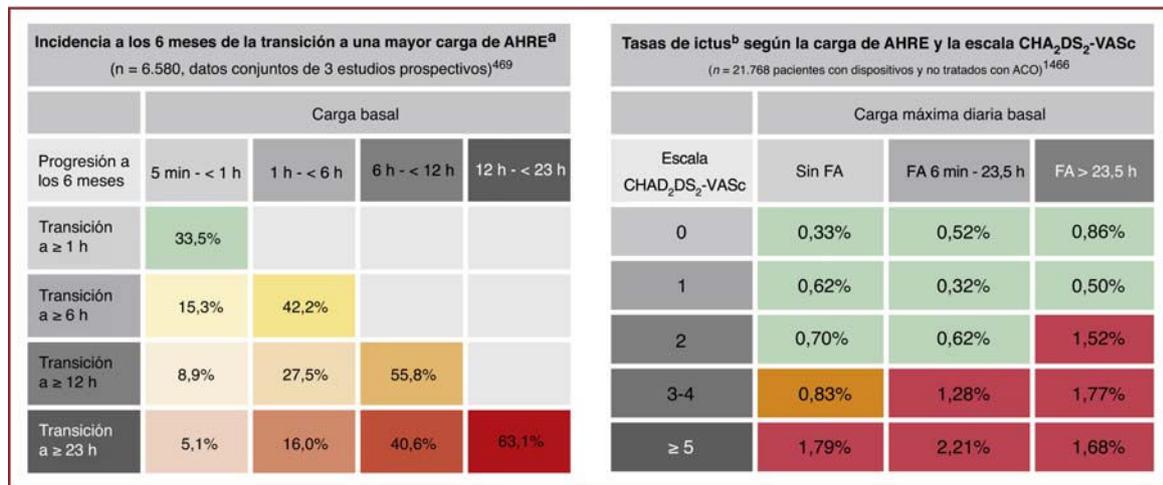
16. EPIDEMIOLOGÍA, IMPLICACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS DE FRECUENCIA AURICULAR

La incidencia de AHRE/FA subclínica en pacientes con marcapasos o dispositivos implantables es del 30-70%, pero podría ser más baja en la población general¹⁴⁵⁸. Los episodios muy cortos (\leq 10-20 s/día) se consideran clínicamente irrelevantes, ya que no tienen una asociación importante con episodios más largos o con un aumento del riesgo de ictus o embolia sistémica¹⁴⁵⁹. No obstante, los episodios más largos de AHRE/FA subclínica (un mínimo de

5-6 min) se asocian con un aumento del riesgo de FA clínica^{467,469}, ictus isquémico^{168,467}, MACE¹⁴⁶⁰ y muerte cardiovascular¹⁴⁶¹.

En términos generales, el riesgo absoluto de ictus asociado con AHRE/FA subclínica puede ser más bajo que con la FA clínica^{160,168,226,467}. La disociación temporal con el ictus agudo indica que los AHRE/FA subclínicas pueden ser un marcador más que un factor de riesgo de ictus^{4,7,1462} (cuadro 6 del material adicional).

Los datos disponibles actualmente se obtuvieron de la información de marcapasos/DAI o de pacientes que sufrieron un

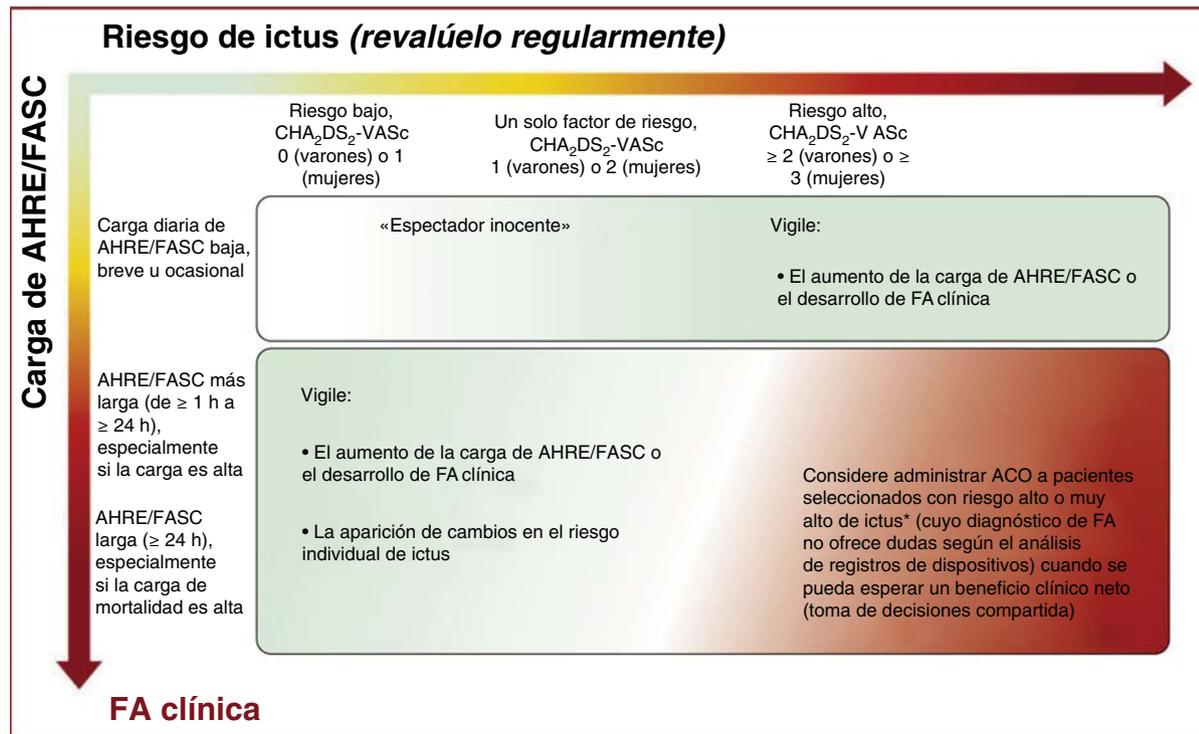


©ESC 2020

Figura 24. Progresión de la carga de episodios de frecuencia auricular rápida (panel izquierdo) y tasas de ictus, según la carga diaria de AHRE y la escala CHA₂DS₂-VASc (panel derecho). ACO: anticoagulantes orales; AHRE: episodios de frecuencia auricular rápida; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 , diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer).

^aCuanto mayor sea la carga en el momento del diagnóstico, mayor será la incidencia de la progresión en los siguientes 6 meses y después.

^bLas tasas de ictus superiores al umbral para los ACO se muestran en rojo.



©ESC 2020

Figura 25. Estrategia propuesta para la detección y el seguimiento de AHRE/FA subclínica. ACO: anticoagulantes orales; AHRE: episodios de frecuencia auricular rápida; AI: aurícula izquierda; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 , diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; FASC: fibrilación auricular subclínica; Nde: nivel de evidencia.

*Pacientes con riesgo muy alto (p. ej., pacientes con ictus previo o edad ≥ 75 años o con al menos 3 factores de riesgo según la escala CHA₂DS₂-VASc, como ERC, biomarcadores sanguíneos elevados, contraste espontáneo en ecocardiografía de AI dilatada, etc.); pacientes con riesgo alto (p. ej., pacientes con ictus previo o edad ≥ 75 años o con al menos 3 factores de riesgo según la escala CHA₂DS₂-VASc, etc.).

ictus, mientras que aumenta la comunicación de casos de AHRE/FA subclínica en distintos tipos de pacientes con monitorización cardiaca. Algunos estudios indican que 1 de cada 5-6 pacientes con diagnóstico de AHRE/FA subclínica tendrá FA clínica en los 2,5 años siguientes¹⁶⁸. Aunque es preciso disponer de más datos de calidad para establecer el tratamiento óptimo de estos pacientes, un seguimiento y una monitorización más intensos

para detectar precozmente la FA clínica es una estrategia prudente (mejor con el apoyo de monitorización a distancia). Hay que señalar que la carga de los AHRE/FA subclínica no es estática y puede cambiar de día a día⁴⁶⁹, por lo que se debe reevaluar regularmente: cuanto mayor es la carga de AHRE/FA subclínica en el diagnóstico, mayor es el riesgo de progresión a episodios más largos⁴⁶⁹ (figura 24).

Aunque la evidencia actual no permite justificar el empleo sistemático de ACO para los pacientes con AHRE/FA subclínica, se deben identificar y tratar los factores de riesgo de ictus modificables en cada paciente.

Los ACO podrían considerarse para algunos pacientes seleccionados con periodos más largos de AHRE/FA subclínica (≥ 24 h) y un riesgo estimado alto de ictus^{4,1462}, teniendo en cuenta el beneficio clínico neto predicho y la preferencias del paciente informado (figuras 24 y 25).

En 2 estudios recientes, iniciaron ACO el 76,4 y el 56,3% de los pacientes con al menos 2 factores clínicos de riesgo de ictus y FA ≥ 6 min detectada por un monitor cardiaco insertable y confirmada por el médico, pero las tasas de hemorragias durante el seguimiento no se comunicaron^{1463,1464}. En un estudio retrospectivo de grandes cohortes con datos de monitorización a distancia sobre la carga diaria de la FA, se observó una gran variación en la instauración de tratamiento anticoagulante en la práctica clínica. A través de los estratos de aumento de la carga de FA (de > 6 min a > 24 h), el riesgo de ictus de los pacientes no tratados aumentó numéricamente y la asociación más fuerte entre los ACO y la reducción de ictus se observó en los pacientes con episodios de FA > 24 h detectados mediante dispositivos⁵.

Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con AHRE

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con AHRE/FA subclínica detectadas mediante DECI u otro dispositivo de monitorización electrocardiográfica, se recomienda realizar: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación cardiovascular completa con registros de ECG, evaluación de los factores clínicos de riesgo/comorbilidades y la evaluación del riesgo tromboembólico mediante la escala CHA₂DS₂-VASc⁴⁶⁹ • Seguimiento y monitorización continua de los pacientes (preferiblemente con la ayuda de monitorización a distancia), para detectar la progresión a FA clínica, detectar la carga de AHRE/FA subclínica (especialmente la transición a ≥ 24 h) y detectar cambios en entidades clínicas subyacentes⁴⁶⁹ 	I	B

AHRE: episodios de frecuencia auricular rápida; DECI: dispositivo electrónico cardiaco implantable; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular.

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

17. FIBRILACIÓN AURICULAR Y OTRAS TAQUIARRITMIAS AURICULARES (FLUTTER Y TAQUICARDIAS AURICULARES)

Aunque el flutter auricular puede existir como una arritmia aislada, un porcentaje significativo de pacientes después sufren FA^{1466–1470}. Típicamente, el flutter auricular puede presentarse en pacientes tratados con FAA de clase IC o amiodarona^{1467,1468,1471}. La vía ABC para la atención integral de la FA se puede aplicar en casi su totalidad a los pacientes con flutter auricular. Se recomienda que las estrategias para la prevención del ictus de los pacientes con flutter auricular, incluido el tratamiento periprocedimiento, sigan los mismos principios que en los pacientes con FA¹⁴⁷².

El control de la frecuencia debe ser el primer paso para el tratamiento de los síntomas. No obstante, la cardioversión a ritmo sinusal puede ser más efectiva, especialmente la cardioversión eléctrica o (si fuera posible) la estimulación de frecuencia alta^{1473,1474}. Los FAA de clase III dofetilida e ibutilida por vía intravenosa son muy efectivos para revertir el flutter auricular, mientras que los fármacos de clase Ic flecainida y propafenona^{1475–1478} no se deben emplear en ausencia de tratamiento con

bloqueadores del nódulo auriculoventricular, ya que pueden ralentizar la frecuencia auricular y promover así la conducción 1:1 con una frecuencia ventricular rápida^{1479,1480}. La ablación con catéter del ICT es el tratamiento más efectivo para el control del ritmo en el flutter auricular dependiente del ICT^{732,1481,1482}. Cuando se desarrolla flutter auricular típico en pacientes con FA durante el tratamiento con FAA de clase Ic o amiodarona, se debe considerar la ablación del ICT para asegurar que pueda continuar el tratamiento con FAA para el control del ritmo en la FA^{732,1481}.

El flutter auricular atípico, o taquicardia auricular macrorreentrante, ocurre más frecuentemente en el miocardio auricular enfermo o con tejido cicatricial. En términos generales, el tratamiento del flutter auricular atípico o taquicardia auricular macrorreentrante sigue los mismos principios que el tratamiento del flutter auricular típico, pero la prescripción de FAA suele estar limitada por la presencia de cardiopatía estructural significativa y la ablación es más compleja¹³³⁶.

Las intervenciones para tratar las taquicardias auriculares (flutter auricular atípico o taquicardia auricular macrorreentrante) que ocurren poco después de la ablación con catéter de la FA se deben retrasar y, en su lugar, se debe considerar el control inicial de la frecuencia o administrar FAA, ya que algunas de estas taquiarritmias son transitorias y cesan cuando maduran las lesiones creadas en el procedimiento inicial^{1483–1485}. Para más información sobre el flutter auricular, consulte el cuadro 7 del material adicional y la guía de la ESC sobre taquicardias supraventriculares publicada en 2019¹³³⁶.

18. MENSAJES CLAVE

1. El diagnóstico de FA se debe confirmar mediante ECG convencional de 12 derivaciones o tira de ritmo que muestre FA ≥ 30 s.
2. La caracterización estructurada de la FA, que incluye el riesgo de ictus, la gravedad de los síntomas, la gravedad de la carga y el sustrato de la FA, ayuda a mejorar el tratamiento personalizado de los pacientes con FA.
3. Las nuevas herramientas y tecnologías para el cribado y la detección de la FA, como microimplantes y dispositivos portátiles, ofrecen oportunidades diagnósticas adicionales para los pacientes con riesgo de FA. Sin embargo, las vías de atención médica basadas en estos instrumentos no están suficientemente definidas.
4. La atención holística integral de los pacientes con FA es esencial para mejorar los resultados.
5. Es preciso considerar e incorporar los valores de los pacientes a la toma de decisiones terapéuticas y las vías de atención de la FA; la evaluación estructurada de los resultados referidos por los pacientes (RRP) es un elemento importante para documentar y medir el éxito del tratamiento.
6. La vía ABC optimiza la atención integral de los pacientes con FA en todos los niveles de atención y entre distintas especialidades.
7. La evaluación clínica estructurada del riesgo tromboembólico individual, con base en escalas de riesgo (CHA₂DS₂-VASc) debe ser el primer paso para el control óptimo del riesgo tromboembólico de los pacientes con FA.
8. Los pacientes con FA y factores de riesgo de ictus deben recibir tratamiento anticoagulante oral para la prevención del ictus. Para los pacientes aptos para NACO, estos son preferibles a los AVK.
9. La evaluación formal estructurada del riesgo hemorrágico mediante, por ejemplo, la escala HAS-BLED ayuda a identificar los factores no modificables y tratar los factores de riesgo hemorrágico modificables de los pacientes con FA.

10. Un elevado riesgo hemorrágico no debe llevar automáticamente a la retirada de los ACO a los pacientes con FA y riesgo de ictus. En su lugar, deben controlarse los factores de riesgo hemorrágico modificables y planificar revisiones y seguimiento más frecuentes para los pacientes con riesgo alto.
11. El control de la frecuencia es una parte integral del tratamiento de la FA y suele ser suficiente para mejorar los síntomas relacionados con la FA.
12. La primera indicación para el control del ritmo con cardioversión, FAA o ablación con catéter es la reducción de los síntomas relacionados con la FA y mejorar la calidad de vida.
13. En la decisión de iniciar tratamiento con FAA a largo plazo, se debe valorar la carga de los síntomas, las posibles reacciones adversas a los fármacos, particularmente la proarritmia inducida por fármacos o los efectos secundarios extracardiacos, y las preferencias del paciente.
14. La ablación con catéter es un tratamiento bien establecido para la prevención de las recurrencias de la FA. Cuando la realizan operadores entrenados adecuadamente, la ablación con catéter es una alternativa segura y superior a los FAA para mantener el ritmo sinusal y mejorar los síntomas.
15. Se debe evaluar y considerar los factores más importantes de riesgo de recurrencia de la FA para tomar decisiones sobre el tratamiento intervencionista.
16. Para pacientes con FA y FEVI normal, no está demostrado que la ablación con catéter reduzca la mortalidad total ni los ictus. Para pacientes con FA y miocardiopatía inducida por taquicardia, la ablación con catéter revierte la disfunción del VI en la mayoría de los casos.
17. La pérdida de peso, el control estricto de los factores de riesgo y evitar los factores desencadenantes de la FA son estrategias importantes para mejorar los resultados del control del ritmo.
18. La identificación y el tratamiento de los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes forman parte integral del tratamiento de los pacientes con FA.
19. Para pacientes con FA y SCA que se someten a una ICP no compleja, se debe considerar la interrupción temprana del AAS y cambiar a tratamiento antitrombótico doble con ACO y un inhibidor del P2Y₁₂.
20. Los pacientes con AHRE deben ser monitorizados regularmente para detectar la progresión a FA clínica y los cambios en el riesgo protrombótico individual (cambios en la puntuación CHA₂DS₂-VASc). Para pacientes con AHRE más largos (especialmente > 24 h) y una puntuación CHA₂DS₂-VASc alta, es razonable considerar el uso de ACO si se anticipa un beneficio clínico neto positivo en la toma conjunta de decisiones terapéuticas.

19. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

Aunque se han realizado progresos desde la publicación en 2016 de la guía de la ESC sobre FA, las lagunas de conocimiento identificadas en esa guía persisten en 2020, lo cual refleja la necesidad de seguir investigando más intensamente. En 2019, la EHRA publicó un libro blanco que aborda en detalle las lagunas más importantes en el campo de la FA¹⁴⁸⁶. La siguiente lista resume las lagunas más relevantes en el conocimiento de la FA:

• Modificadores más importantes que causan fibrilación auricular

Los mecanismos de la FA aún no se conocen en profundidad. El mayor conocimiento de estos mecanismos en pacientes individuales, por ejemplo, pacientes con remodelado cardiaco

estructural o insuficiencia cardiaca, podría mejorar la selección de tratamientos, incluidas las estrategias para un mejor control de la frecuencia y el ritmo y la ACO.

No se ha determinado en qué medida las intervenciones educativas se traducen en cambios reales del comportamiento (pacientes y médicos) que llevarían a tratamientos y resultados clínicos mejores, particularmente para los pacientes con FA y múltiples morbilidades.

• Implementación de tecnologías digitales para el cribado, el diagnóstico y la estratificación del riesgo del paciente con fibrilación auricular

Las nuevas técnicas de análisis digital del ECG (p. ej., aprendizaje automático e inteligencia artificial) y las nuevas tecnologías (dispositivos portátiles e insertables) han abierto un campo de potenciales oportunidades para la detección y el diagnóstico de la FA. Estas innovaciones podrían ayudar a personalizar el tratamiento y la estratificación del riesgo. Son necesarios más estudios para evaluar estas nuevas oportunidades y definir los grupos de pacientes que se podrían beneficiar.

• Tipo de fibrilación auricular

Existe una laguna del conocimiento en relación con la clasificación de la FA. Datos recientes indican que la FA paroxística no es una entidad. Según el patrón de FA, el tipo de tratamiento y los resultados podrían ser diferentes¹⁴⁸⁷. Son necesarios más estudios en este campo.

• ¿En qué medida la fibrilación auricular hace imperativo el tratamiento?

Es necesario definir más claramente el umbral de carga de la FA en el que iniciar el tratamiento anticoagulante oral. Esta laguna de conocimiento ha ocasionado una variabilidad considerable en las actitudes médicas y en modelos de práctica clínica⁵.

Se esperan los resultados de 2 ECA sobre pacientes con FA subclínica detectada mediante un DECI: Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (NCT 01938248) y NOAH (Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial High Rate Episodes, NCT 02618577).

• Papel de los biomarcadores en el tratamiento de la fibrilación auricular

Aunque algunos estudios han demostrado la utilidad de la determinación de biomarcadores (incluidos péptidos natriuréticos y troponina) para la evaluación del riesgo de ictus, no está claro el momento más oportuno para evaluar los biomarcadores, los puntos de corte óptimos y el efecto en las decisiones terapéuticas basadas en los cambios de concentración de biomarcadores a lo largo del tiempo, especialmente con el envejecimiento y el desarrollo de comorbilidades.

• Riesgo de ictus en poblaciones específicas

Algunos estudios investigaron el efecto de ciertos biomarcadores en la predicción del riesgo de complicaciones relacionadas con la FA, incluido el ictus, en poblaciones específicas. Sin embargo, se desconoce si los biomarcadores y las escalas basadas en ellos ayudan de forma práctica a los médicos a refinar la evaluación del riesgo de ictus, especialmente en cohortes prospectivas no anticoaguladas, y particularmente por la naturaleza dinámica del riesgo de ictus y porque muchos de los biomarcadores actuales no son específicos de la FA ni de los resultados relacionados con ella.

Existen dudas sobre el riesgo real de ictus en los AHRE, comparado con el riesgo real de ictus en la FA manifiesta, en cohortes emparejadas adecuadamente en situaciones similares, y sobre el efecto de las estrategias terapéuticas apropiadas.

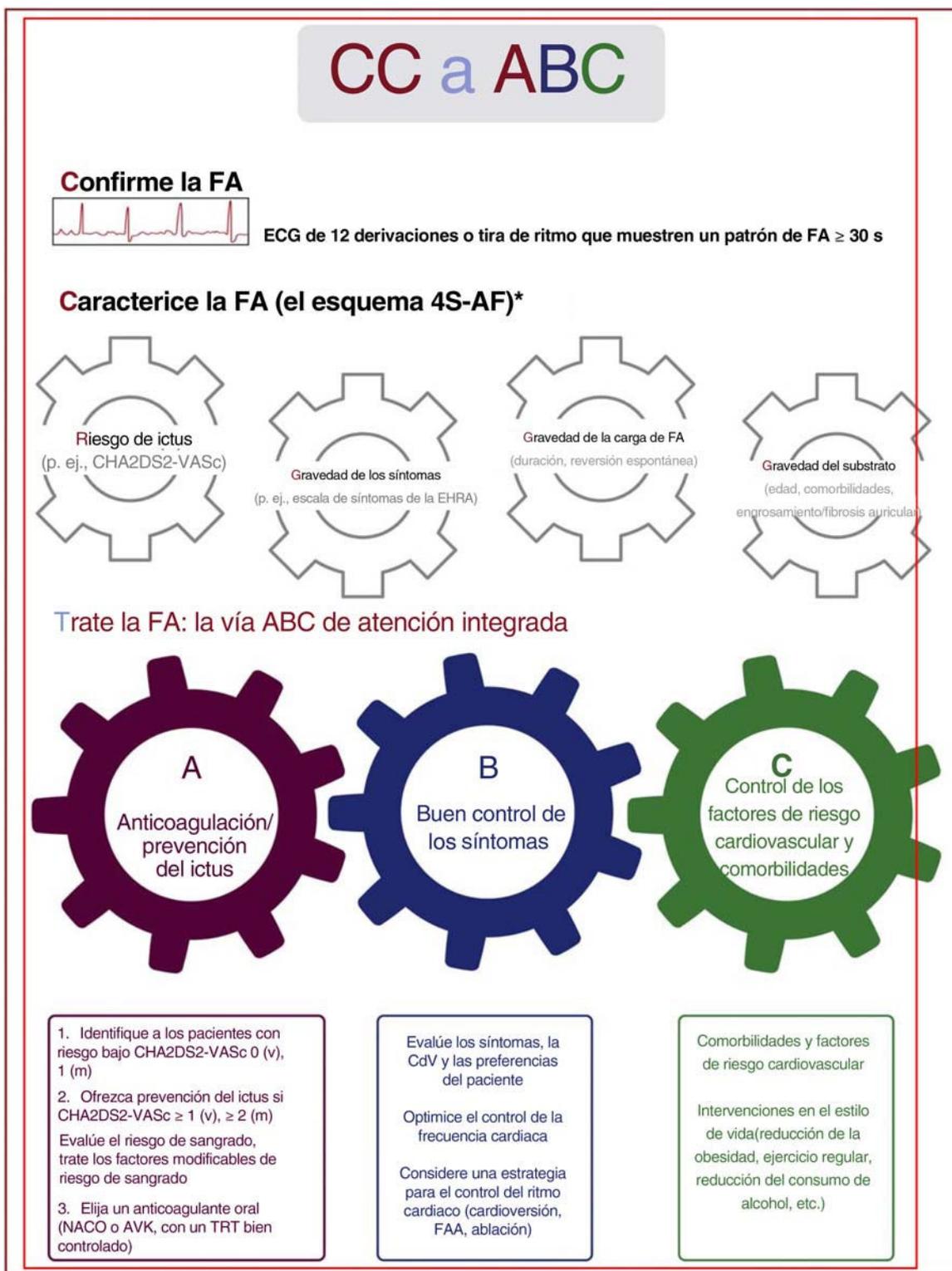


Ilustración central. Abordaje integral de la FA.

*Esquema 4S-AF: del inglés *Stroke Risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity*; ACO: anticoagulación oral; AVK: antagonistas de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad = 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); ECG: electrocardiograma; EHRA: *European Heart Rhythm Association*; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; TRT: tiempo en rango terapéutico.

La relación entre la FA y el sexo ha sido objeto de más investigación. Los varones con FA tienen menos probabilidades de tener HTA o valvulopatías que las mujeres¹⁴⁸⁸. Las mujeres suelen presentar síntomas atípicos relacionados con la FA. Son necesarios estudios comparativos en diferentes situaciones y grupos étnicos sobre el efecto de los diferentes factores de riesgo de ictus y del sexo femenino en los riesgos de ictus y hemorragias.

• Tratamiento anticoagulante para pacientes específicos

Existe una laguna del conocimiento sobre las dosis de NACO óptimas para grupos específicos, incluidos los pacientes con ERC leve o moderada, con un índice de masa corporal muy bajo o muy alto o que toman medicación con un riesgo alto de interacción metabólica¹⁴⁸⁹.

En cuanto a los pacientes con un AclCr \leq 25 ml/min, no hay datos de ECA sobre el efecto del tratamiento con AVK o NACO, debido a la exclusión de estos pacientes de los estudios más importantes. No obstante, 2 ECA (NCT02933697 y NCT03987711) están investigando actualmente el uso de ACO y comparando la administración de NACO frente a AVK para pacientes con enfermedad renal avanzada.

• Anticoagulación para pacientes con valvulopatías

Existen lagunas en la evidencia sobre los NACO para pacientes con enfermedad mitral reumática y durante los primeros 3 meses tras el implante quirúrgico o percutáneo de una bioprótesis; los datos de estudios observacionales sobre NACO tras un TAVI son conflictivos¹¹⁶³.

• Anticoagulación para pacientes con fibrilación auricular tras un evento de ictus o hemorrágico

Debido a la falta de datos de calidad derivados de ECA sobre el momento óptimo para la administración de anticoagulación tras el ictus isquémico agudo, la prescripción de ACO en el periodo temprano tras el ictus se basa actualmente en el consenso de expertos. Varios estudios en desarrollo —ELAN (NCT03148457), OPTIMAS (EudraCT, 2018-003859-3), TIMING (NCT02961348) y START (NCT03021928)— están evaluando las diferencias entre 2 estrategias: el inicio temprano de NACO (< 1 semana) o el inicio más tardío para pacientes con ictus isquémico relacionado con FA.

• Cierre de la orejuela izquierda para la prevención del ictus

Se han realizado más estudios en este campo. Hay evidencia clara sobre la seguridad y las posibles complicaciones del procedimiento de cierre de la OI^{450–454}. Sin embargo, aún hay lagunas del conocimiento que requieren atención: *a)* el tratamiento antitrombótico tras el cierre de la OI no se ha evaluado en estudios aleatorizados, y *b)* es preciso evaluar la eficacia y la seguridad del cierre de la OI frente al tratamiento anticoagulante en estudios aleatorizados.

El empleo de ocluidores de la OI no se ha comparado con el tratamiento con NACO para pacientes con riesgo hemorrágico o con cierre/exclusión quirúrgica de la OI.

• Exclusión quirúrgica de la orejuela izquierda

Los datos de ECA^{457–459} sobre la exclusión quirúrgica de la OI son muy escasos. Aunque está en desarrollo un gran estudio de pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico combinado⁴⁶², son necesarios ECA con suficiente potencia estadística.

Son necesarios ECA con suficiente potencia para definir las indicaciones más adecuadas de cierre/exclusión de la OI frente al tratamiento con ACO para pacientes con contraindicaciones relativas o absolutas para la anticoagulación, para los pacientes

anticoagulados que sufren un ictus isquémico y para la evaluación del tratamiento antitrombótico más adecuado tras el cierre de la OI.

• Técnica de ablación con catéter de la fibrilación auricular

La mejor estrategia para un seguro y rápido aislamiento permanente de venas pulmonares en un solo procedimiento aún es una laguna del conocimiento respecto a las nuevas tecnologías para la ablación con catéter. Además, se desconoce si la ablación de zonas adicionales mejoraría los resultados de la ablación con catéter de la FA¹⁴⁹⁰.

• Resultados de la ablación con catéter de la fibrilación auricular

Deben investigarse los siguientes aspectos en futuros estudios:

- La eficacia de la ablación temprana de la FA para prevenir la progresión de la FA.
- La medición de resultados más adecuada (FA de 30 s, carga de la FA, etc.) para los resultados relacionados con la FA.
- Cuánto es necesario reducir la carga de la FA para lograr un efecto en los resultados «duros» como la supervivencia, el ictus y las comorbilidades.
- El mecanismo principal del AVP que se traduce en ausencia de FA.
- El efecto potencial de la estructura y la función cardíacas en la posibilidad de éxito de la ablación con catéter de la FA.

A pesar de la publicación de los estudios CABANA y CASTLE-AF, son necesarios más datos sobre el efecto de la ablación con catéter de la FA en los resultados clínicos como muerte, ictus, hemorragias graves, recurrencia de la FA, CdV y parada cardíaca.

Es necesario investigar la relación entre el grado de dilatación/fibrosis y el éxito de la ablación con catéter de la FA. Además, el impacto de componentes específicos de la cardiopatía estructural, como la estructura/función de la AI, la estructura del VI, etc., en el éxito de la ablación con catéter de la FA y la probabilidad de recurrencias requiere más estudios.

• ¿Qué pacientes podrían obtener menos beneficios de la ablación con catéter de la fibrilación auricular?

Existen lagunas en el conocimiento sobre los subgrupos de pacientes que se beneficiarían menos de la ablación con catéter de la FA, entre los que se incluyen: *a)* los pacientes con FA persistente o persistente de larga duración; *b)* los pacientes con dilatación o fibrosis auricular; *c)* los pacientes con flutter auricular atípico, y *d)* los pacientes con factores de riesgo de recurrencia de FA, incluidas la obesidad y la apnea del sueño.

• Cirugía toracoscópica solo de la fibrilación auricular

No hay datos convincentes sobre los efectos de la ablación quirúrgica en un procedimiento separado o combinado con cierre/exclusión de la OI en los resultados relativos a la CdV, el ictus y la muerte.

• Tratamiento personalizado

El fenotipo de la arritmia puede variar entre pacientes. La evaluación adecuada del proceso fisiopatológico de los pacientes individuales que tenga en cuenta las características clínicas, biomarcadores sanguíneos y la determinación no invasiva del sustrato (eco/RM/TC) podría mejorar el tratamiento personalizado (p. ej., la selección del control del ritmo, sí o no; tratamiento de factores de riesgo y comorbilidades; tipo de FAA; ablación auricular, y el tipo/técnicas empleadas para la FA).

20. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Recomendaciones sobre el diagnóstico de la FA		
Se requiere documentación de ECG para establecer el diagnóstico de FA <ul style="list-style-type: none"> El ECG estándar de 12 derivaciones o un trazado de ECG de una derivación ≥ 30 s que muestren un ritmo cardiaco con ondas P repetidas no discernibles e intervalos RR irregulares (siempre que no haya trastorno de la conducción auriculoventricular) son diagnósticos de FA 	I	B
Recomendaciones sobre el cribado de la FA		
Se recomienda el cribado oportunista de la FA mediante la palpación del pulso o tiras de ritmo de ECG para pacientes mayores de 65 años	I	B
Se recomienda revisar regularmente el marcapasos o DAI para la detección de AHRE	I	B
Durante el cribado de la FA se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> Informar a los individuos objeto de cribado sobre la importancia de la detección de la FA y sus implicaciones terapéuticas Organizar una plataforma estructurada de referencia para los casos de cribado positivos para las posteriores evaluación clínica y confirmación del diagnóstico por personal médico y para proporcionar atención médica óptima a los pacientes con FA confirmada El diagnóstico definitivo de FA en los casos de cribado positivos solo se establece cuando el médico revise el ECG de 12 derivaciones o de 1 derivación (≥ 30 s) y confirme la FA 	I	B
Recomendaciones para la evaluación diagnóstica de los pacientes con FA		
Para pacientes con FA, se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> Evaluar los síntomas relacionados con la FA (fatiga, cansancio, disnea relacionada con el esfuerzo, palpitaciones y dolor torácico) y cuantificar el estado sintomático de los pacientes mediante la escala EHRA modificada, antes y después de instaurar el tratamiento Evaluar los síntomas relacionados con la FA antes y después de la cardioversión de la FA persistente para guiar las decisiones sobre el tratamiento antiarrítmico 	I	C
Para pacientes con AHRE/FA subclínica detectadas mediante DECI u otro dispositivo de monitorización electrocardiográfica, se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> Evaluación cardiovascular completa con registros de ECG, evaluación de los factores clínicos de riesgo/comorbilidades y la evaluación del riesgo tromboembólico mediante la escala CHA₂DS₂-VASC Seguimiento y monitorización continua de los pacientes (preferiblemente con la ayuda de monitorización a distancia), para detectar la progresión a FA clínica, detectar la carga de AHRE/FA subclínica (especialmente la transición a ≥ 24 h) y detectar cambios en entidades clínicas subyacentes 	I	B
Recomendaciones sobre el abordaje integral de la FA		
Para optimizar la toma compartida de decisiones sobre opciones específicas de tratamiento de la FA, se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> Informar al paciente sobre las ventajas/limitaciones y riesgos/beneficios de las opciones de tratamiento que se están valorando y Discutir con el paciente la carga potencial del tratamiento e incluir en la toma de decisiones la percepción del paciente sobre ello 	I	C
Se recomienda registrar regularmente los resultados referidos por los pacientes para medir la eficacia del tratamiento y mejorar el cuidado de los pacientes	I	C
Recomendaciones para la prevención de eventos tromboembólicos en la FA		
Para la prevención del ictus en pacientes con FA aptos para los ACO, se recomienda emplear un NACO en lugar de un AVK (excepto para pacientes con válvulas mecánicas o estenosis mitral de moderada a grave)	I	A
Para la evaluación del riesgo de ictus, se recomienda una estrategia basada en la evaluación de los factores de riesgo mediante la escala clínica CHA ₂ DS ₂ -VASC para identificar inicialmente a los pacientes con «riesgo bajo de ictus» (CHA ₂ DS ₂ -VASC de 0 puntos los varones y 1 punto las mujeres), a los que no se debe ofrecer tratamiento antitrombótico	I	A
Se recomienda la administración de ACO para la prevención del ictus en pacientes con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2 los varones o ≥ 3 las mujeres	I	A
Se recomienda la evaluación estructurada del riesgo hemorrágico mediante una escala formal de riesgo para identificar los factores de riesgo hemorrágico no modificables y tratar los factores de riesgo modificables en todos los pacientes con FA e identificar a los pacientes con un riesgo potencialmente alto para planificar revisiones clínicas y seguimiento más precoces y frecuentes	I	B
Se recomienda reevaluar los riesgos de ictus y hemorrágico a intervalos periódicos para informar las decisiones sobre el tratamiento (p. ej., inicio de ACO en pacientes cuyo riesgo de ictus aumenta de bajo a moderado o alto) y tratar factores de riesgo hemorrágico potencialmente modificables	I	B
Cuando se administre un AVK, se recomienda una INR 2,0-3,0, con un TRT individual $\geq 70\%$	I	B
Para pacientes tratados con AVK y con TRT corto (p. ej., $< 70\%$), se recomienda cambiar a un NACO siempre que se asegure una buena adherencia y la continuidad del tratamiento	I	B
El tratamiento antiagregante solo (monoterapia o AAS combinado con clopidogrel) no está recomendado para la prevención del ictus en la FA	III	A
En ausencia de contraindicaciones absolutas a los ACO, el riesgo hemorrágico estimado no debe por sí solo guiar las decisiones sobre la prescripción de ACO para la prevención del ictus	III	A
El patrón clínico de la FA (diagnosticada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración o permanente) no debe condicionar la indicación de tromboprolifaxis	III	B
Recomendaciones sobre el control del riesgo de ictus antes, durante y después de la cardioversión		
Para pacientes con FA que van a someterse a cardioversión, se recomienda la administración de NACO con un perfil de eficacia y seguridad al menos similar a la warfarina	I	A
Para la cardioversión de la FA/flutter auricular, se recomienda la anticoagulación efectiva al menos las 3 semanas previas a la cardioversión	I	B

(Continuación)

Se recomienda la ETE para excluir trombos cardiacos como alternativa a la anticoagulación durante las 3 semanas previas al procedimiento cuando se planifica una cardioversión precoz	I	B
Para pacientes con riesgo de ictus, se recomienda mantener el tratamiento anticoagulante a largo plazo después de la cardioversión, según las recomendaciones específicas sobre anticoagulación por tiempo indefinido, independientemente del método empleado para la cardioversión, el mantenimiento aparente del ritmo sinusal o la caracterización de la FA como un «episodio diagnosticado por primera vez»	I	B
Para pacientes con trombos identificados por ETE, se recomienda la anticoagulación efectiva al menos las 3 semanas previas a la cardioversión de la FA	I	B
Se recomienda advertir encarecidamente a los pacientes sobre la importancia de la adherencia y la continuidad del tratamiento con NACO antes y después de la cardioversión	I	C
Recomendaciones para el control del riesgo de ictus antes, durante y después de la ablación con catéter		
Para pacientes con FA y factores de riesgo de ictus que no toman ACO antes de la ablación, se recomienda que el control del riesgo de ictus incluya la instauración de anticoagulación periprocedimiento, preferiblemente ACO terapéuticos al menos las 3 semanas previas a la ablación	I	C
Para pacientes que se van a someter a ablación con catéter de la FA y han recibido anticoagulación terapéutica con warfarina, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán, se recomienda realizar el procedimiento de ablación sin interrumpir los ACO	I	A
Después de la ablación con catéter de la FA, se recomienda que: <ul style="list-style-type: none"> • La anticoagulación sistémica con warfarina o un NACO se mantenga durante al menos 2 meses, y • La anticoagulación sistémica a largo plazo (≥ 2 meses tras la ablación) se base en el perfil de riesgo de ictus del paciente y no en el éxito o el fracaso aparente del procedimiento de ablación 	I	C
Recomendaciones sobre anticoagulación posoperatoria tras la cirugía de la FA		
Se recomienda el tratamiento anticoagulante oral a largo plazo para pacientes sometidos a cirugía de la FA y cierre de la OI, según el riesgo tromboembólico del paciente evaluado mediante la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc	I	C
Recomendaciones para pacientes con FA y SCA, ICP o SCC		
Para pacientes con FA aptos para tratamiento con un NACO, estos son preferibles a los AVK, en combinación con un antiagregante plaquetario	I	A
Para pacientes con FA y SCA que se van a someter a una ICP no compleja, se recomienda la suspensión temprana (≤ 1 semana) del AAS y continuar con tratamiento doble con un ACO y un inhibidor del P2Y ₁₂ (preferiblemente clopidogrel) por un periodo de hasta 12 meses si el riesgo de trombosis del <i>stent</i> es bajo o prevalece el riesgo hemorrágico sobre el riesgo de trombosis del <i>stent</i> , independientemente del tipo de <i>stent</i> implantado	I	A
Tras una ICP sin complicaciones, se recomienda la suspensión temprana (≤ 1 semana) del AAS y continuar con tratamiento doble con un ACO y clopidogrel durante un periodo de hasta 6 meses si el riesgo de trombosis del <i>stent</i> es bajo o prevalece el riesgo hemorrágico sobre el riesgo de trombosis del <i>stent</i> , independientemente del tipo de <i>stent</i> implantado	I	A
Recomendaciones sobre prevención secundaria del ictus en pacientes con FA e ictus isquémico agudo		
Para pacientes con ictus isquémico o AIT, se recomienda la prevención secundaria del ictus con la administración a largo plazo de un ACO, siempre que no haya contraindicaciones estrictas; para pacientes candidatos a tratamiento con un NACO, este es preferible a un AVK	I	A
Para pacientes que ingresan con ictus isquémico agudo, no se recomienda la anticoagulación con HNF, HBPM o AVK en las primeras 48 h	III	B
Recomendaciones para pacientes con valvulopatía cardiaca y FA		
Los NACO está contraindicados para pacientes con válvula cardiaca mecánica	III	B
Los NACO no están recomendados para pacientes con FA y estenosis mitral de moderada a grave	III	C
Recomendaciones sobre el tratamiento de la FA durante el embarazo		
Se recomienda la anticoagulación terapéutica con heparina o AVK dependiendo del periodo de gestación para las pacientes con FA	I	C
Recomendaciones sobre el tratamiento de hemorragias activas de pacientes que toman ACO		
Para pacientes con FA y hemorragia activa grave, se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el ACO hasta que se identifique la causa de la hemorragia y se resuelva el sangrado activo y • Realizar con prontitud un diagnóstico específico e intervenciones terapéuticas para identificar y tratar la causa y el origen de la hemorragia 	I	C
Recomendaciones para el control de la frecuencia ventricular en pacientes con FA		
Se recomienda el uso de bloqueadores beta, diltiazem o verapamilo como fármacos de primera línea para el control de la frecuencia cardiaca de pacientes con FA y FEVI $\geq 40\%$	I	B
Los bloqueadores beta y la digoxina están recomendados para el control de la frecuencia cardiaca de pacientes con FA y FEVI $< 40\%$	I	B
Recomendaciones sobre el tratamiento de la FA durante el embarazo		
Los bloqueadores beta selectivos están recomendados para el control de la frecuencia cardiaca en la FA	I	C
Recomendaciones sobre el control del ritmo cardiaco		
Se recomienda tratamiento para el control del ritmo cardiaco para mejorar los síntomas y la CdV de pacientes con FA sintomáticos	I	A
Recomendaciones sobre cardioversión		
Para la cardioversión farmacológica de la FA de reciente aparición se recomienda el vernakalant intravenoso (excluidos los pacientes con SCA reciente o insuficiencia cardiaca grave) o flecainida o propafenona (excluidos los pacientes con cardiopatía estructural grave)	I	A

(Continuación)

Se recomienda la amiodarona intravenosa para la cardioversión de la FA de pacientes con insuficiencia cardiaca o cardiopatía estructural si el retraso de la cardioversión está justificada por la situación clínica	I	A
Se recomienda la cardioversión de la FA (eléctrica o farmacológica) como parte del tratamiento de control del ritmo cardiaco para pacientes sintomáticos con FA persistente o persistente de larga duración	I	B
La cardioversión farmacológica de la FA está indicada solo para pacientes hemodinámicamente estables tras considerar el riesgo tromboembólico	I	B
Se recomienda la cardioversión eléctrica urgente para pacientes con FA e inestabilidad hemodinámica aguda o que empeora	I	B
En pacientes con síndrome del seno enfermo, alteraciones de la conducción auriculoventricular o QTc prolongado (> 500 ms), no se debe intentar la cardioversión farmacológica, excepto cuando se haya valorado el riesgo de proarritmia y bradicardia	III	C
Recomendaciones sobre el tratamiento de la FA durante el embarazo		
Se recomienda la cardioversión eléctrica inmediata en caso de inestabilidad hemodinámica o preexcitación de la FA	I	C
Recomendaciones para el control del ritmo y la ablación con catéter de la FA		
Para tomar decisiones sobre la ablación con catéter de la FA, se recomienda valorar los riesgos del procedimiento y los principales factores de riesgo de recurrencia de la FA tras el procedimiento, que deben discutirse con los pacientes	I	B
Ablación con catéter de la FA tras el fracaso del tratamiento farmacológico		
Se recomienda la ablación con catéter de las venas pulmonares para el control del ritmo cardiaco en caso de fracaso o intolerancia al tratamiento con FAA de clase I o III para mejorar los síntomas de recurrencia de los pacientes con:	I	
• FA paroxística o		A
• FA persistente sin factores de riesgo de recurrencia de la FA importantes o		A
• FA persistente con factores de riesgo de recurrencia de la FA importantes		B
Tratamiento de primera línea		
La ablación con catéter de la FA está recomendada para revertir la disfunción del VI en pacientes con FA cuando la miocardiopatía inducida por taquicardia sea muy probable, independientemente del estado sintomático	I	B
Técnicas y tecnologías		
Se recomienda el aislamiento eléctrico completo de las venas pulmonares en todos los procedimientos de ablación con catéter de la FA	I	A
Modificación del estilo de vida y otras estrategias para mejorar los resultados de la ablación		
Se recomienda la pérdida de peso para los pacientes obesos con FA, especialmente si están siendo evaluados para ablación con catéter de la FA	I	B
Se recomienda el control estricto de los factores de riesgo y evitar los factores desencadenantes como parte de la estrategia para el control del ritmo cardiaco	I	B
Recomendaciones sobre el empleo a largo plazo de fármacos antiarítmicos		
La flecainida o la propafenona están recomendadas para el control del ritmo a largo plazo para pacientes con FA, función del VI normal y sin enfermedad estructural, incluidas la HVI y la isquemia miocárdica significativas	I	A
La dronedarona está recomendada para el control del ritmo a largo plazo de los pacientes con FA y:	I	A
• Función del VI normal o con deterioro leve (pero estable) o • IC-FEC, cardiopatía isquémica o HVI		
La amiodarona está recomendada para el control del ritmo a largo plazo para todos los pacientes con FA, incluidos los pacientes con IC-FEr. Sin embargo, debido a su toxicidad extracardiaca, deben considerarse primero otros FAA siempre que sea posible	I	A
Para pacientes tratados con sotalol, se recomienda un control adecuado del intervalo QT, concentraciones séricas de potasio, AclCr y otros factores de riesgo de proarritmia	I	B
El tratamiento con FAA no está recomendado para pacientes con FA permanente en tratamiento para el control de la frecuencia cardiaca o con alteraciones avanzadas de la conducción, excepto cuando se disponga de marcapasos para prevenir la bradicardia	III	C
Recomendaciones sobre intervenciones en el estilo de vida, control de factores de riesgo y tratamiento de enfermedades concomitantes de pacientes con FA		
Se recomienda identificar y controlar los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes como parte integral del tratamiento de los pacientes con FA ⁸⁸⁸	I	B
Se recomienda modificar hábitos de vida poco saludables y el tratamiento por objetivos de las enfermedades concomitantes para reducir la carga de la FA y la intensidad de los síntomas	I	B
Se recomienda el cribado oportunista de la FA en pacientes hipertensos	I	B
Se recomienda un buen control de la PA de los pacientes con FA e hipertensión para reducir la recurrencia de la FA y los riesgos de ictus y hemorrágico	I	B
Recomendaciones sobre actividades deportivas para pacientes con FA		
Se recomienda asesorar a los atletas profesionales acerca de que la práctica prolongada de deportes intensos puede favorecer la aparición de FA, mientras que la actividad física de intensidad moderada está recomendada para prevenir la FA	I	B
Recomendaciones sobre la FA posoperatoria		
Se recomienda el tratamiento perioperatorio con amiodarona o bloqueadores beta para la prevención de la FA posoperatoria tras la cirugía cardiaca	I	A

(Continuación)

No se debe administrar sistemáticamente bloqueadores beta para la prevención de la FA posoperatoria a pacientes que se van a someter a cirugía no cardíaca	III	B
Recomendaciones sobre las diferencias relacionadas con el sexo en la FA		
Se debe ofrecer pruebas diagnósticas y tratamientos a mujeres y varones por igual para prevenir el ictus y otras complicaciones relacionadas con la FA	I	A

©ESC 2020

AAS: ácido acetilsalicílico; AclCr: aclaramiento de creatinina; ACO: anticoagulantes orales; AHRE: episodios de frecuencia auricular rápida; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antagonistas de la vitamina K; AVP: aislamiento de vena pulmonar; CdV: calidad de vida; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); DAL: desfibrilador automático implantable; DECI: dispositivo electrónico cardíaco implantable; ECG: electrocardiograma; ETE: ecocardiografía transesofágica; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FEC: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICP: intervención coronaria percutánea; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; PA: presión arterial; RRP: resultado referido por el paciente; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; TRT: tiempo en rango terapéutico; VI: ventrículo izquierdo.

21. MATERIAL ADICIONAL

El material adicional que se menciona en esta guía, con figuras, tablas y texto complementario al texto principal, solo está disponible en las páginas web de *European Heart Journal* y la ESC a través del enlace www.escardio.org/guidelines/Clinical-Practice/Guidelines/Atrial/Fibrillation-Management.

22. ANEXO

Filiación de los autores y miembros del Grupo de Trabajo:

Nikolaos Dagres, *Department of Electrophysiology, Heart Center Leipzig, University of Leipzig, Leipzig, Alemania*; Elena Arbelo, *Departamento de Arritmias, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España*; Jeroen J. Bax, *Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos*; Carina Blomström-Lundqvist, *Department of Medical Science and Cardiology, Medicine, Uppsala, Suecia*; Giuseppe Boriani, *Cardiology Division, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Módena, Italia*; Manuel Castella, *Cirugía Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*; Gheorghe-Andrei Dan, *Cardiology Department, Internal Medicine Clinic, «Carol Davila» University of Medicine, Colentina University Hospital, Bucarest, Rumanía*; Polychronis E. Dilaveris, *1st University Department of Cardiology, National & Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Atenas, Grecia*; Laurent Fauchier, *Department of Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire Trousseau and University of Tours, Tours, Francia*; Gerasimos Filippatos, *Department of Cardiology, Attikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Atenas, Grecia*; Jonathan M. Kalman, *Department of Cardiology, Royal Melbourne Hospital and University of Melbourne, Melbourne, Australia*; Mark La Meir, *Cardiac surgery, UZ Brussel, Bruselas, Bélgica*; Deirdre A. Lane, *Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, Reino Unido* y *Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Dinamarca*; Jean-Pierre Lebeau, *Department of General Practice, University of Tours, Tours, Francia*; Maddalena Lettino, *Cardiovascular, San Gerardo Hospital, ASST-Monza, Monza, Italia*; Gregory Y.H. Lip, *Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, Reino Unido* y *Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Dinamarca*; Fausto J. Pinto, *Cardiology, CCUL, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal*; G. Neil Thomas, *Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido*; Marco Valgimigli, *Cardiocentro Ticino, Lugano, Suiza*; Isabelle C. Van Gelder, *Department of Cardiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Países*

Bajos; Bart P. Van Putte, *Cardiothoracic Surgery, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, Países Bajos*, y Caroline L. Watkins, *Faculty of Health and Wellbeing, University of Central Lancashire, Preston, Reino Unido*.

Comité de la ESC para la elaboración de guías de práctica clínica (GPC):

Stephan Windecker (coordinador) (Suiza), Victor Aboyans (Francia), Colin Baigent (Reino Unido), Jean-Philippe Collet (Francia), Veronica Dean (Francia), Victoria Delgado (Países Bajos), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Chris P. Gale (Reino Unido), Diederick E. Grobbee (Países Bajos), Sigrun Halvorsen (Noruega), Gerhard Hindricks (Alemania), Bernard Jung (Francia), Peter Juni (Canadá), Hugo A. Katus (Alemania), Ulf Landmesser (Alemania), Christophe Leclercq (Francia), Maddalena Lettino (Italia), Basil S. Lewis (Israel), Béla Merkely (Hungría), Christian Mueller (Suiza), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Anna Sonia Petronio (Italia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Suiza), Evgeny Shlyakhto (Federación Rusa), Iain A. Simpson (Reino Unido), Miguel Sousa-Uva (Portugal) y Rhian M. Touyz (Reino Unido).

Sociedades nacionales de la ESC que participaron activamente en el proceso de revisión de la GPC ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular

Alemania: German Cardiac Society, Lars Eckardt; **Argelia:** Algerian Society of Cardiology, Tahar Delassi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamayak S. Sisakian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Daniel Scherr; **Bélgica:** Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw; **Bielorrusia:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alexandr Chasnoits; **Bosnia-Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Elnur Smajić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Tchavdar Shalganov; **Chipre:** Cyprus Society of Cardiology, Panayiotis Avraamides; **Dinamarca:** Danish Society of Cardiology, Christian Gerdes; **Egipto:** Egyptian Society of Cardiology, Ahmad Abd Alaziz; **Eslovaquia:** Slovak Society of Cardiology, Robert Hatala; **Eslovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **España:** Sociedad Española de Cardiología, Fernando Arribas; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Priit Kampus; **Federación Rusa:** Russian Society of Cardiology, Evgeny N. Mikhaylov; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Pekka Raatikainen; **Francia:** French Society of Cardiology, Serge Boveda; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Giorgi Papiashvili; **Grecia:** Hellenic Society of Cardiology, Vassilios P. Vassilikos; **Hungría:** Hungarian Society of Cardiology, Zoltán Csanádi; **Irlanda:** Irish Cardiac Society, Joseph Galvin; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, David O. Arnar; **Israel:** Israel Heart Society, Alon Barsheshet; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Pasquale Caldarola; **Kazajstán:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Amina Rakisheva; **Kirguistán:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Kosovo (República de):** Kosovo Society of Cardiology, Ibadete Bytyçi; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Oskars Kalejs; **Líbano:** Lebanese Society of Cardiology,

Mario Njeim; **Lituanía:** *Lithuanian Society of Cardiology*, Aras Puodziukynas; **Luxemburgo:** *Luxembourg Society of Cardiology*, Laurent Groben; **Macedonia del Norte:** *North Macedonian Society of Cardiology*, Lidija Poposka; **Malta:** *Maltese Cardiac Society*, Mark A. Sammut; **Marruecos:** *Moroccan Society of Cardiology*, Abdelhamid Moustaghfir; **Moldovia (República de):** *Moldavian Society of Cardiology*, Aurel Grosu; **Montenegro:** *Montenegro Society of Cardiology*, Aneta Boskovic; **Noruega:** *Norwegian Society of Cardiology*, Ole-Gunnar Anfinssen; **Países Bajos:** *Netherlands Society of Cardiology*, Natasja de Groot; **Polonia:** *Polish Cardiac Society*, Przemyslaw P. Mitkowski; **Portugal:** *Portuguese Society of Cardiology*, Diogo Magalhães Cavaco; **Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte:** *British Cardiovascular Society*, Matthew G. D. Bates; **República Checa:** *Czech Society of Cardiology*, Josef Kautzner; **Rumanía:** *Romanian Society of Cardiology*, Calin Siliste; **San Marino:** *San Marino Society of Cardiology*, Luca Bertelli; **Serbia:** *Cardiology Society of Serbia*, Dejan Kojic; **Suecia:** *Swedish Society of Cardiology*, Tord Juhlin; **Suiza:** *Swiss Society of Cardiology*, Christian Sticherling; **Túnez:** *Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery*, Leila Abid; **Turquía:** *Turkish Society of Cardiology*, Ilyas Atar; **Ucrania:** *Ukrainian Association of Cardiology*, Oleg Sychov; **Uzbekistán:** *Association of Cardiologists of Uzbekistan*, Nodir U. Zakirov.

BIBLIOGRAFÍA

- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, de Groot N, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHSR/SOLACE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018;20:157–208.
- Charitov EI, Stierle U, Ziegler PD, Baldewig M, Robinson DR, Sievers HH, Hanke T. A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions. *Circulation*. 2012;126:806–814.
- Gorenk B, Boriani G, Dan GA, Fauchier L, Fenelon G, Huang H, Kudaiberdieva G, Lip GYH, Mahajan R, Potpara T, Ramirez JD, Vos MA, Marin F. ESC Scientific Document Group. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2018;20:895–896.
- Freedman B, Boriani G, Glatzer TV, Healey JS, Kirchhof P, Potpara TS. Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:701–714.
- Perino AC, Fan J, Askari M, Heidenreich PA, Keung E, Raitt MH, Piccini JP, Ziegler PD, Turakhia MP. Practice variation in anticoagulation prescription and outcomes after device-detected atrial fibrillation. *Circulation*. 2019;139:2502–2512.
- Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e006274.
- Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, Lip GY, Vardas P, Calvert M, Chlouverakis G, Diener HC, Kirchhof P. Atrial high-rate episodes and Stroke prevention. *Europace*. 2017;19:169–179.
- Pollak WM, Simmons JD, Interian Jr A, Atapattu SA, Castellanos A, Myerburg RJ, Mitrani RD. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24:424–429.
- Kaufman ES, Israel CW, Nair GM, Armaganjian L, Divakaramenon S, Mairesse GH, Brandes A, Crystal E, Costantini O, Sandhu RK, Parkash R, Connolly SJ, Hohnloser SH, Healey JS; ASSERT Steering Committee and Investigators. Positive predictive value of device-detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: an analysis from ASSERT. *Heart Rhythm*. 2012;9:1241–1246.
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, Van Wagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and Stroke statistics - 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56–e528.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty Jr JH, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837–847.
- Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112:1142–1147.
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Wittteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746–2751.
- Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation*. 2013;128:2470–2477.
- Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017;120:1501–1517.
- Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, Ambrose M, Chamberlain AM, Prineas RJ, Folsom AR. Incidence of atrial fibrillation in whites and African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2009;158:111–117.
- Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Chen TJ, Hsieh MH, Lip GYH, Chen SA. Life time risks, projected numbers, and adverse outcomes in Asian patients with atrial fibrillation: a report from the Taiwan Nationwide AF Cohort Study. *Chest*. 2018;153:453–466.
- Guo Y, Tian Y, Wang H, Si Q, Wang Y, Lip GYH. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation. *Chest*. 2015;147:109–119.
- Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:321–332.
- Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loefer LR, Soliman EZ, Alonso A. Lifetime risk of atrial fibrillation by race and socioeconomic status: ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e006350.
- Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, Israel CW, Lane DA, La Manna G, Morton J, Mitjans AM, Vos MA, Turakhia MP, Lip GY. Chronic kidney disease inpatients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making - a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17:1169–1196.
- Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications*. 2018;32:501–511.
- Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiaman M, Hung J. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest*. 2015;148:945–952.
- Hobbel AH, Siland JE, Geelhoed B, Van Der Harst P, Hillege HL, Van Gelder IC, Rienstra M. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVENT study. *Europace*. 2017;19:226–232.
- Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. The impact of diet and lifestyle on atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20:137.
- Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers. Dan GA, Gorenk B, Fauchier L, Savelieva I, Hatata R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardiaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017;19:891–911.
- Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. Alcohol and incident atrial fibrillation - a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;246:46–52.
- Ricci C, Gervasi F, Gaeta M, Smuts CM, Schutte AE, Leitzmann MF. Physical activity volume in relation to risk of atrial fibrillation. A non-linear meta-regression analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:857–866.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Wittteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2006;27:949–953.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042–1046.
- Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de Gaetano G, Bobak M, Der Ruijter HM, Mathiesen E, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB. Biomarker Consortium. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the Biomarker Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136:1588–1597.
- Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk

- factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018;361:k1453.
33. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, Perel P, Morley K, Banerjee A, Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost*. 2017;117:837-850.
 34. Feghaly J, Zakka P, London B, MacRae CA, Refaat MM. Genetics of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009884.
 35. Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2009;11:1156-1159.
 36. Alonso A, Jensen PN, Lopez FL, Chen LY, Psaty BM, Folsom AR, Heckbert SR. Association of sick sinus syndrome with incident cardiovascular disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities Study and Cardiovascular Health Study. *PLoS One*. 2014;9:e109662.
 37. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123:2946-2953.
 38. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, Held C, Ljunghall S, Michaelsson K, Sundstrom J. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J*. 2013;34:3624-3631.
 39. Asad Z, Abbas M, Javed I, Korantzopoulos P, Stavrakis S. Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29:725-732.
 40. Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, Riboli E, Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2017;32:181-192.
 41. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, Benjamin EJ, de Boer IH, Deo R, Katz R, Kestenbaum B, Mathew J, Robinson-Cohen C, Sarnak MJ, Shlipak MG, Sotoodehnia N, Young B, Heckbert SR. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1386-1398.
 42. Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, Bauer DC, Cappola AR, Heckbert SR, Ceresini G, Gussekloot J, den Elzen WJ, Peeters RP, Luben R, Volzke H, Dorr M, Walsh JP, Bremner A, Iacoviello M, Macfarlane P, Heeringa J, Stott DJ, Westendorp RGJ, Khaw KT, Magnani JW, Aujesky D, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation. *Circulation*. 2017;136:2100-2116.
 43. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840-844.
 44. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Anderson JL, Crandall BG, Cutler MJ, Jacobs V, Mallender C, Muhlestein JB, Osborn JS, Weiss JP, Day JD. Long-term natural history of adult Wolff-Parkinson-White syndrome patients treated with and without catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:1465-1471.
 45. Chang SH, Kuo CF, Chou IJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Huang LH, Zhang W, Doherty M, Wen MS, Kuo CT, Yeh YH. Association of a family history of atrial fibrillation with incidence and outcomes of atrial fibrillation: a population-based family cohort study. *JAMA Cardiol*. 2017;2:863-870.
 46. Chen LY, Leening MJ, Norby FL, Roetker NS, Hofman A, Franco OH, Pan W, Polak JF, Wittman JC, Kronmal RA, Folsom AR, Nazarian S, Stricker BH, Heckbert SR, Alonso A. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness and the risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), and the Rotterdam Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5.
 47. Cheng M, Hu Z, Lu X, Huang J, Gu D. Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Can J Cardiol*. 2014;30:448-454.
 48. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Wang TJ. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA*. 2009;301:2571-2577.
 49. Conen D, Chiuve SE, Everitt BM, Zhang SM, Buring JE, Albert CM. Caffeine consumption and incident atrial fibrillation in women. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:509-514.
 50. Desai R, Patel U, Singh S, Bhuva R, Fong HK, Nunna P, Zalavadia D, Dave H, Savani S, Doshi R. The burden and impact of arrhythmia in chronic obstructive pulmonary disease: insights from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol*. 2019;281:49-55.
 51. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RBS, Benjamin EJ. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004;109:1267-1271.
 52. Fox CS, Parise H, D'Agostino Sr RB, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation offspring. *JAMA*. 2004;291:2851-2855.
 53. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74:236-241.
 54. Giacomantonio NB, Bredin SS, Foulds HJ, Warburton DE. A systematic review of the health benefits of exercise rehabilitation in persons living with atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2013;29:483-491.
 55. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Brandes A, Ezekowitz M, Diener H, Haegeli L, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Aunes-Jansson M, Blomstrom-Lundqvist C, Borenstein M, Breitenstein S, Brueckmann M, Cater N, Clemens A, Dobrev D, Dubner S, Edvardsson NG, Friberg L, Goette A, Gulizia M, Hatala R, Horwood J, Szumowski L, Kappenberger L, Kautzner J, Leate A, Lobban T, Meyer R, Millerhagen J, Morgan J, Muenzel F, Nabauer M, Baertels C, Oeff M, Paar D, Polifka J, Ravens U, Rosin L, Stegink W, Steinbeck G, Vardas P, Vincent A, Walter M, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options - a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012;14:8-27.
 56. Ko D, Benson MD, Ngo D, Yang Q, Larson MG, Wang TJ, Trinquart L, McManus DD, Lubitz SA, Ellinor PT, Vasan RS, Gerszten RE, Benjamin EJ, Lin H. Proteomics profiling and risk of new-onset atrial fibrillation: Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e010976.
 57. Kwok CS, Anderson SG, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Physical activity and incidence of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;177:467-476.
 58. Lip GYH, Collet JP, de Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, Marin F, Morais J, Narasimhan C, Olshansky B, Pierard L, Potpara T, Sarrafzadegan N, Sliwa K, Varela G, Vilahur G, Weiss T, Boriani G, Rocca B. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: executive summary of a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, Endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Thromb Haemost*. 2017;117:2215-2236.
 59. Loomba RS, Buelow MW, Aggarwal S, Arora RR, Kovach J, Ginde S. Arrhythmias in adults with congenital heart disease: what are risk factors for specific arrhythmias? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40:353-361.
 60. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, Villalon ML, Vasan RS, Pencina MJ, Levy D, Larson MG, Ellinor PT, Benjamin EJ. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2010;304:2263-2269.
 61. May AM, Blackwell T, Stone PH, Stone KL, Cawthon PM, Sauer WH, Varosy PD, Redline S, Mehra R. Sleep MrOS (Outcomes of Sleep Disorders in Older Men) Study Group Central sleep-disordered breathing predicts incident atrial fibrillation in older men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:783-791.
 62. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - double trouble. *Adv Med Sci*. 2018;63:30-35.
 63. Monrad M, Sajadieh A, Christensen JS, Kettel M, Raaschou-Nielsen O, Tjonneland A, Overvad K, Loft S, Sorensen M. Long-term exposure to traffic-related air pollution and risk of incident atrial fibrillation: a cohort study. *Environ Health Perspect*. 2017;125:422-427.
 64. O'Neal WT, Efrid JT, Qureshi WT, Yeboah J, Alonso A, Heckbert SR, Nazarian S, Soliman EZ. Coronary artery calcium progression and atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e003786.
 65. Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ, Juraschek SP, Ketejyan SJ, Brawner CA, Al-Mallah MH. Cardiorespiratory fitness and risk of incident atrial fibrillation: results from the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Circulation*. 2015;131:1827-1834.
 66. Santhakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, Ellinor PT, Cheng S, Vasan RS, Lee DS, Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Ho JE. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133:484-492.
 67. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50-Year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:154-162.
 68. Shen J, Johnson VM, Sullivan LM, Jacques PF, Magnani JW, Lubitz SA, Pandey S, Levy D, Vasan RS, Quattromoni PA, Junyent M, Ordovas JM, Benjamin EJ. Dietary factors and incident atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:261-266.
 69. Svensson T, Kitlinski M, Engstrom G, Melander O. Psychological stress and risk of incident atrial fibrillation in men and women with known atrial fibrillation genetic risk scores. *Sci Rep*. 2017;7:42613.
 70. Tung P, Levitzky YS, Wang R, Weng J, Quan SF, Gottlieb DJ, Rueschman M, Punjabi NM, Mehra R, Bertisch S, Benjamin EJ, Redline S. Obstructive and central sleep apnea and the risk of incident atrial fibrillation in a community cohort of men and women. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:pii.
 71. Walkey AJ, Greiner AJ, Heckbert SR, Jensen PN, Piccini JP, Sinner MF, Curtis LH, Benjamin EJ. Atrial fibrillation among Medicare beneficiaries hospitalized with sepsis: incidence and risk factors. *Am Heart J*. 2013;165:949-955e3.
 72. Zoller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. High familial risk of atrial fibrillation/atrial flutter in multiplex families: a nationwide family study in Sweden. *J Am Heart Assoc*. 2012;2:e003384.
 73. Lip GYH, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Evaluation of the C2HEST risk score as a possible opportunistic screening tool for incident atrial fibrillation in a healthy population (from a nationwide Danish cohort study). *Am J Cardiol*. 2020;125:48-54.
 74. Yiin GSC, Li L, Bejot Y, Rothwell PM. Time trends in atrial fibrillation-associated stroke and pre-morbid anticoagulation. *Stroke*. 2018;49:1802-1809.

75. Akao M, Chun YH, Wada H, Esato M, Hashimoto T, Abe M, Hasegawa K, Tsuji H, Furuke K, Fushimi AF Registry Investigators. Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: the Fushimi AF Registry. *J Cardiol*. 2013;61:260-266.
76. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Esato M, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GYH, Akao M. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5:35-42.
77. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34:1061-1067.
78. Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in Stroke: what progress has been made? *Neuroepidemiology*. 2013;40:227-239.
79. Bakhai A, Darius H, De Caterina R, Smart A, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Zamorano JL, Shah M, Bramlage P, Kirchhof P. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation patients with or without specific symptoms: results from the PREFER in AF registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2:299-305.
80. 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;98:946-952.
81. Blum S, Muff C, Aeschbacher S, Ammann P, Erne P, Moschovitis G, Di Valentino M, Shah D, Schlappfer J, Fischer A, Merkel T, Kuhne M, Sticherling C, Osswald S, Conen D. Prospective assessment of sex-related differences in symptom status and health perception among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005401.
82. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Petrescu L, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. 2015;128:509-518.e2.
83. Ceonodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and management of atrial fibrillation and Stroke: review of data from four European countries. *Stroke Res Treat*. 2017;2017:8593207.
84. Chao TF, Lip GY, Liu CJ, Tuan TC, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chen TJ, Chiang CE, Chen SA. Validation of a modified CHA2DS2-VASc score for Stroke risk stratification in Asian patients with atrial fibrillation: anationwide cohort study. *Stroke*. 2016;47:2462-2469.
85. Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, Tuan T-C, Chen T-J, Lip GY. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:635-642.
86. Dagnes N, Chao T-F, Fenelon G, Aguinaga L, Benhayon D, Benjamin EJ, Bunch TJ, Chen LY, Chen S-A, Darrieux F, de Paola A, Fauchier L, Goette A, Kalman J, Kalra L, Kim Y-H, Lane DA, Lip GYH, Lubitz SA, M-arquez MF, Potpara T, Pozzer DL, Ruskin JN, Savelieva I, Teo WS, Tse H-F, Verma A, Zhang S, Chung MK, Bautista-Vargas W-F, Chiang C-E, Cuesta A, Dan G-A, Frankel DS, Guo Y, Hatala R, Lee YS, Murakawa Y, Pellegrini CN, Pinho C, Milan DJ, Morin DP, Nadalín E, Ntaios G, Prabhu MA, Proietti M, Rivard L, Valentino M, Shantsila A. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *EP Europace*. 2018;20:1399-1421.
87. Esato M, Chun YH, An Y, Ogawa H, Wada H, Hasegawa K, Tsuji H, Abe M, Lip GYH, Akao M. Clinical impact of asymptomatic presentation status in patients with paroxysmal and sustained atrial fibrillation: the Fushimi AF Registry. *Chest*. 2017;152:1266-1275.
88. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators. Association between atrial fibrillation symptoms, quality of life, and patient outcomes: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual. Outcomes*. 2015;8:393-402.
89. Frost L, Engholm G, Johnsen S, Moller H, Henneberg EW, Husted S. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2001;161:272-276.
90. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E, Bergamasco L, Boffano C, Valentini MC, Cesarani F, Scaglione M. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1990-1997.
91. Garcia-Fernandez A, Roldan V, Rivero-Caravaca JM, Lip GYH, Marin F. Applicability of the modified CHA2DS2-VASc score for Stroke risk stratification in Caucasian atrial fibrillation patients. *Eur J Intern Med*. 2017;38:e21-e22.
92. Gleason KT, Nazarian S, Dennison Himmelfarb CR. Atrial fibrillation symptom and sex, race, and psychological distress: a literature review. *J Cardiovasc Nurs*. 2018;33:137-143.
93. Gomez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2508-2521.
94. Graves KG, May HT, Jacobs V, Bair TL, Stevens SM, Woller SC, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, Mallender C, Osborn JS, Peter Weiss J, Jared Bunch T. Atrial fibrillation incrementally increases dementia risk across all CHADS2 and CHA2DS2VASc strata in patients receiving long-term warfarin. *Am Heart J*. 2017;188:93-98.
95. John RM, Michaud GF, Stevenson WG. Atrial fibrillation hospitalization, mortality, and therapy. *Eur Heart J*. 2018;39:3958-3960.
96. Kalantarian S, Ruskin JN. Atrial fibrillation and cognitive decline: phenomenon or epiphenomenon? *Cardiol Clin*. 2016;34:279-285.
97. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158:338-346.
98. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:313-320.
99. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, Meinertz T. ATRIUM Study Group. Management of patients with atrial fibrillation by primary-care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol*. 2014;37:277-284.
100. Kochhauser S, Joza J, Essebag V, Proietti R, Koehler J, Tsang B, Wulffhart Z, Pantano A, Khaykin Y, Ziegler PD, Verma A. The impact of duration of atrial fibrillation recurrences on measures of health-related quality of life and symptoms. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39:166-172.
101. König S, Ueberham L, Schuler E, Wiedemann M, Reithmann C, Seyfarth M, Sause A, Tebbenjohanns J, Schade A, Shin DI, Staudt A, Zacharowsky U, Andrie R, Wetzel U, Neuser H, Wunderlich C, Kuhlén R, Tijssen JGP, Hindricks G, Bollmann A. In-hospital mortality of patients with atrial arrhythmias: insights from the German-wide Helios hospital network of 161 502 patients and arrhythmia-related procedures. *Eur Heart J*. 2018;39:3947-3957.
102. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2217-2228.
103. Kupper N, van den Broek K, Haagh E, van der Voort P, Widdershoven J, Denollet J, Type D. Personality affects health-related quality of life in patients with lone atrial fibrillation by increasing symptoms related to sympathetic activation. *J Psychosom Res*. 2018;115:44-52.
104. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;76:914-922.
105. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekiéffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*. 1999;99:3028-3035.
106. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760-1764.
107. Lip GY, Laroche C, Boriani G, Cimaglia P, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Popescu MI, Tica O, Hellum CF, Mortensen B, Tavazzi L, Maggioni AP. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Observational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation. *Europace*. 2015;17:24-31.
108. McCabe PJ, Rhudy LM, DeVon HA. Patients' experiences from symptom onset to initial treatment for atrial fibrillation. *J Clin Nurs*. 2015;24:786-796.
109. McCabe PJ, Schumacher K, Barnason SA. Living with atrial fibrillation: a qualitative study. *J Cardiovasc Nurs*. 2011;26:336-344.
110. Meyre P, Blum S, Berger S, Aeschbacher S, Schaefer H, Briel M, Osswald S, Conen D. Risk of hospital admissions in patients with atrial fibrillation: a system atic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2019;35:1332-1343.
111. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andersen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2422-2434.
112. Overvad TF, Nielsen PB, Lip GY. Treatment thresholds for Stroke prevention in atrial fibrillation: observations on the CHA2DS2-VASc score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:37-41.
113. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1994;89:224-227.
114. Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388:829-840.
115. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The epidemiology of atrial fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin*. 2016;34:255-268.
116. Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR, Patel MR, Pieper KS, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Berkowitz SD, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Cause of death and predictors of all-cause mortality in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: data from ROCKETAF. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002197.
117. Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GY. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Int J Cardiol*. 2013;168:4744-4749.
118. Randolph TC, Simon DN, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, Gersh BJ, Kowey PR, Reiffel JA, Naccarelli GV, Chan PS, Spertus JA, Peterson ED, Piccini JP; ORBIT Investigators. Patient factors associated with quality of life in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2016;182:135-143.
119. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, Magnani JW, Fontes JD, Sinner MF, Van Gelder IC, Ellinor PT, Benjamin EJ. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state-of-the-art and future research opportunities. *Circulation*. 2012;125:2933-2943.
120. Rienstra M, Vermond RA, Crijns HJ, Tijssen JG, Van Gelder IC; RACE Investigators. Asymptomatic persistent atrial fibrillation and outcome: results of the RACE study. *Heart Rhythm*. 2014;11:939-945.

121. Rivard L, Khairy P. Mechanisms, clinical significance, and prevention of cognitive impairment in patients with atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2017;33:1556–1564.
122. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, Horton R, Burkhardt JD, Lakkireddy D, Reddy YM, Casella M, Dello Russo A, Tondo C, Natale A. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a metaanalysis. *Heart Rhythm*. 2012;9:1761–1768.
123. Schnabel RB, Michal M, Wilde S, Wiltink J, Wild PS, Sinning CR, Lubos E, Ojeda FM, Zeller T, Munzel T, Blankenberg S, Beutel ME. Depression in atrial fibrillation in the general population. *PLoS One*. 2013;8:e79109.
124. Schnabel RB, Pecun L, Ojeda FM, Lucerna M, Rzaeva N, Blankenberg S, Darius H, Kotecha D, Caterina R, Kirchhof P. Gender differences in clinical presentation and 1-year outcomes in atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103:1024–1030.
125. Senoo K, Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Funada R, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Distribution of first-detected atrial fibrillation patients without structural heart diseases in symptom classifications. *Circ J*. 2012;76:1020–1023.
126. Serpytis R, Navickaitė A, Serpytiene E, Barysiene J, Marinskis G, Jatuzis D, Petrulioniene Z, Laucevicius A, Serpytis P. Impact of atrial fibrillation on cognitive function, psychological distress, quality of life, and impulsiveness. *Am J*. 2018;131:703 e1 703e5.
127. Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, Noseworthy PA, McCabe P, Weston SA, Roger VL, Chamberlain AM. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm*. 2016;13:1418–1424.
128. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Lewalter T, Merioua I, Murin J, Naditch-Brule L, Ponikowski P, Rosenqvist M, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Brette S, Neill JQ. Realise AF investigators Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled led atrial fibrillation: data from the Realise AF cross-sectional international registry. *Heart*. 2012;98:195–201.
129. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;167:735–742.e2.
130. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113:359–364.
131. Streur M, Ratcliffe SJ, Ball J, Stewart S, Riegel B. Symptom clusters in adults with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Nurs*. 2017;32:296–303.
132. Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in inpatients with atrial fibrillation. *Chest*. 2007;132:1259–1264.
133. Ugowe FE, Jackson LRn. Atrial fibrillation and mortality risk: seeing the big picture. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5:6–7.
134. Vermond RA, Crijns HJ, Tijssen JG, Alings AM, Van den Berg MP, Hillege HL, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Rienstra M; RACE II investigators. Symptom severity is associated with cardiovascular outcome in patients with permanent atrial fibrillation in the RACE II study. *Europace*. 2014;16:1417–1425.
135. Walters TE, Wick K, Tan G, Mearns M, Joseph SA, Morton JB, Sanders P, Bryant C, Kistler PM, Kalman JM. Psychological distress and suicidal ideation inpatients with atrial fibrillation: prevalence and response to management strategy. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e005502.
136. Walters TE, Wick K, Tan G, Mearns M, Joseph SA, Morton JB, Sanders P, Bryant C, Kistler PM, Kalman JM. Symptom severity and quality of life in patients with atrial fibrillation: psychological function outweighs clinical predictors. *Int J Cardiol*. 2019;279:84–89.
137. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ. A risk score for predicting Stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003;290:1049–1056.
138. Wijesurendra RS, Casadei B. Atrial fibrillation: effects beyond theatrium? *Cardiovasc Res*. 2015;105:238–247.
139. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: a systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*. 2015;191:172–177.
140. Ziff OJ, Carter PR, McGowan J, Uppal H, Chandran S, Russell S, Baine KR, Potluri R. The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: insights from the United Kingdom ACALM registry. *Int J Cardiol*. 2018;252:117–121.
141. Sepehri Shamloo A, Dagnes N, Mussigbrodt A, Stauber A, Kircher S, Richter S, Dinov B, Bertagnoli L, Husser-Bollmann D, Bollmann A, Hindricks G, Arya A. Atrial fibrillation and cognitive impairment: new insights and future directions. *Heart Lung Circ*. 2020;29:69–85.
142. Conen D, Rodondi N, Muller A, Beer JH, Ammann P, Moschovitis G, Auricchio A, Hayoz D, Kobza R, Shah D, Novak J, Schlapfer J, Di Valentino M, Aeschbacher S, Blum S, Meyre P, Sticherling C, Bonati LH, Ehret G, Moutzouri E, Fischer U, Monsch AU, Stippich C, Wuerfel J, Sinnecker T, Coslovsky M, Schwenkgenks M, Kuhne M, Osswald S, Swiss AFSL. Relationships of overt and silent brain lesions with cognitive function in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:989–999.
143. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. ESC Scientific Document Group 2016. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893–2962.
144. Boriani G, Diemberger I, Ziacchi M, Valzania C, Gardini B, Cimaglia P, Martignani C, Biffi M. AF burden is important – fact or fiction? *Int J Clin Pract*. 2014;68:444–452.
145. Boriani G, Pettorelli D. Atrial fibrillation burden and atrial fibrillation type: clinical significance and impact on the risk of Stroke and decision making for long-term anticoagulation. *Vascul Pharmacol*. 2016;83:26–35.
146. Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2840–2848.
147. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1715–1723.
148. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, Marin F, Morais J, Narasimhan C, Olshansky B, Pierard L, Potpara T, Sarrafzadegan N, Sliwa K, Varela G, Vilahur G, Weiss T, Boriani G, Rocca B; ESC Scientific Document Group. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS) Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardiaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017;19:1757–1758.
149. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JCJ, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2019;140:e125–e151.
150. NHFA CSANZ Atrial Fibrillation Guideline Working Group, Brieger D, Amerena J, Attia J, Bajorek B, Chan KH, Connell C, Freedman B, Ferguson C, Hall T, Haqqani H, Hendriks J, Hespe C, Hung J, Kalman JM, Sanders P, Worthington J, Yan TD, Zwan N. National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation 2018. *Heart Lung Circ*. 2018;27:1209–1266.
151. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Van Gelder IC, Heidbuchel H, Hindricks G, Camm AJ. The 4S-AF scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A novel approach to in-depth characterization (rather than Classification) of atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1716408>.
152. Chen LY, Chung MK, Allen LA, Ezekowitz M, Furie KL, McCabe P, Noseworthy PA, Perez MV, Turakhia MP. American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing Council on Quality of Care and Outcomes Research, and Stroke Council. Atrial fibrillation burden: moving beyond atrial fibrillation as a binary entity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e623–e644.
153. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2006;3:1445–1452.
154. Boriani G, Proietti M, Laroche C, Fauchier L, Marin F, Nabauer M, Potpara T, Dan GA, Kalarus Z, Diemberger I, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GYH. EORP-AF Long-Term General Registry Investigators Steering Committee (National Coordinators). Contemporary Stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) long-term general registry. *Europace*. 2018;20:747–757.
155. Pandey A, Kim S, Moore C, Thomas L, Gersh B, Allen LA, Kowey PR, Mahaffey KW, Hylek E, Peterson ED, Piccini JP, Fonarow GC. ORBIT-AF Investigators and Patients. Predictors and prognostic implications of incident heart failure inpatients with prevalent atrial fibrillation. *JACC Heart Fail*. 2017;5:44–52.
156. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, McGavigan AD. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37:1591–1602.
157. Al-Khatib SM, Thomas L, Wallentin L, Lopes RD, Gersh B, Garcia D, Ezekowitz J, Alings M, Yang H, Alexander JH, Flaker G, Hanna M, Granger CB. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2013;34:2464–2471.
158. Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, Scirica BM, Huikuri H, Oto A, Cristopton AE, Murphy SA, Lanz H, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E; ENGAGE AF-TIMI48 Investigators. Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: results from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:e004267.
159. Steinberg BA, Hellkamp AS, Likhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, Becker RC, Singer DE, Halperin JL, Hacke W, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Piccini JP. ROCKET-AF Steering Committee and Investigators. Higher risk of death and Stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*. 2015;36:288–296.
160. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McNulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:183–187.
161. Takabayashi K, Hamatani Y, Yamashita Y, Takagi D, Unoki T, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Ogawa H, Esato M, Chun YH, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abw M, Lip GY, Akao M. Incidence of Stroke or systemic embolism in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Stroke*. 2015;46:3354–3361.

162. Nieuwlaar R, Dinh T, Olsson SB, Camm AJ, Capucci A, Tieleman RG, Lip GY, Crijns HJ. Euro Heart Survey Investigators Should we abandon the common practice of with holding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *Eur Heart J*. 2008;29:915-922.
163. Go AS, Reynolds K, Yang J, Gupta N, Lenane J, Sung SH, Harrison TN, Liu TI, Solomon MD. Association of burden of atrial fibrillation with risk of ischemic Stroke in adults with paroxysmal atrial fibrillation: the KP-RHYTHM Study. *JAMA Cardiol*. 2018;3:601-608.
164. Ecker V, Knoery C, Rushworth G, Rudd I, Ortner A, Begley D, Leslie SJ. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after electively electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2018;41:862-870.
165. Nyong J, Amit G, Adler AJ, Owolabi OO, Perel P, Prieto-Merino D, Lambiase P, Casas JP, Morillo CA. Efficacy and safety of ablation for people with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD012088.
166. Piccini JP, Passman R, Turakhia M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Varma N. Atrial fibrillation burden, progression, and the risk of death: a case-crossover analysis in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace*. 2019;21:404-413.
167. Deng H, Bai Y, Shantsila A, Fauchier L, Potpara TS, Lip GYH. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:813-823.
168. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau J, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of Stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:120-129.
169. Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, Polovina MM, Marinkovic JM, Ostojic MC, Lip GYH. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Chest*. 2012;141:339-347.
170. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoyt B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18:1455-1490.
171. Nattel S, Guasch E, Savelieva I, Cosio FG, Valverde I, Halperin JL, Conroy JM, Al-Khatib SM, Hess PL, Kirchhof P, De Bono J, Lip GY, Banerjee A, Ruskin J, Blendea D, Camm AJ. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J*. 2014;35:1448-1456.
172. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, Albert CM, Anderson CS, Antoniou S, Benjamin EJ, Boriani G, Brachmann J, Brandes A, Chao TF, Conen D, Engdahl J, Fauchier L, Fitzmaurice DA, Friberg L, Gersh BJ, Gladstone DJ, Glotzer TV, Gwynne K, Hankey GJ, Harbison J, Hillis GS, Hills MT, Kamel H, Kirchhof P, Kowey PR, Krieger D, Lee VVW, Levin LA, Lip GYH, Lobbán T, Lowres N, Mairesse GH, Martinez C, Neubeck L, Orchard J, Piccini JP, Poppe K, Potpara TS, Puererfellner H, Rienstra M, Sandhu RK, Schnabel RB, Sui CW, Steinhubl S, Svendsen JH, Svennberg E, Themistoclakis S, Tieleman RG, Turakhia MP, Tveit A, Uittenbogaart SB, Van Gelder IC, Verma A, Wachter R, Van BP. SCREEN Collaborators AF-. Screening for atrial fibrillation: a report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2017;135:1851-1867.
173. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsnér C, Rosenqvist M, Mant J, Banerjee A, Gorenek B, Brachmann J, Varma N, Glotz de Lima G, Kalman J, Claes N, Lobbán T, Lane D, Lip GYH, Boriani G. ESC Scientific Document Group. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace*. 2017;19:1589-1623.
174. Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J, Qian H, Connolly SJ, Dorian P, Green MS, Humphries KH, Klein GJ, Sheldon R, Talajic M, Kerr CR. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14:801-807.
175. Vidal-Perez R, Otero-Ravina F, Lado-Lopez M, Turrado-Turrado V, Rodriguez-Moldes E, Gomez-Vazquez JL, de Frutos-de Marcos C, de Blas-Abad P, Besada-Gesto R, Gonzalez-Juanatey JR; BARBANZA Investigators. The change in the atrial fibrillation type as a prognosis marker in a community study: long-term data from AFBAR (Atrial Fibrillation in the BARBANZA) study. *Int J Cardiol*. 2013;168:2146-2152.
176. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, van den Heijkant AC, Allessie MA, Crijns HJ. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:725-731.
177. Hobbelt AH, Spronk HM, Crijns H, Ten Cate H, Rienstra M, Van Gelder IC. Prethrombotic state in young very low-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1990-1992.
178. Habibi M, Samiei S, Ambale Venkatesh B, Opdahl A, Helle-Valle TM, Zareian M, Almeida AL, Choi EY, Wu C, Alonso A, Heckbert SR, Bluemke DA, Lima JA. Cardiac magnetic resonance-measured left atrial volume and function and incidental atrial fibrillation: results from MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004299.
179. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, Lau CP, Van Gelder IC, Hohnloser SH, Carlson M, Fain E, Nakamya J, Mairesse GH, Halystka M, Deng WQ, Israel CW, Healey JS; ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129:2094-2099.
180. Guichard JB, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy: A useful notion in cardiac disease management or a passing fad? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:756-765.
181. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2239-2251.
182. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388:806-817.
183. Martinez C, Katholing A, Freedman SB. Adverse prognosis of incidentally detected ambulatory atrial fibrillation. A cohort study. *Thromb Haemost*. 2014;112:276-286.
184. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968;65:281-393.
185. Welton NJ, McAleenan A, Thom HH, Davies P, Hollingworth W, Higgins JP, Okoli G, Sterne JA, Feder G, Eaton D, Hingorani A, Fawsitt C, Lobban T, Bryden P, Richards A, Sofat R. Screening strategies for atrial fibrillation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017;21:1-236.
186. Steinhubl SR, Waalen J, Edwards AM, Ariniello LM, Mehta RR, Ebner GS, Carter C, Baca-Motes K, Felicione E, Sarich T, Topol EJ. Effect of a home-based wearable continuous ECG monitoring patch on detection of undiagnosed atrial fibrillation: the mSToPS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:146-155.
187. Schnabel RB, Hauesler KG, Healey JS, Freedman B, Boriani G, Brachmann J, Brandes A, Bustamante A, Casadei B, Crijns H, Doehner W, Engstrom G, Fauchier L, Friberg L, Gladstone DJ, Glotzer TV, Goto S, Hankey GJ, Harbison JA, Hobbs FDR, Johnson LSB, Kamel H, Kirchhof P, Korompoki E, Krieger DW, Lip GYH, Lochen ML, Mairesse GH, Montaner J, Neubeck L, Ntaios G, Piccini JP, Potpara TS, Quinn TJ, Reiffel JA, Ribeiro ALP, Rienstra M, Rosenqvist M, Sakis T, Sinner MF, Svendsen JH, Van Gelder IC, Wachter R, Wijeratne T, Van B. Searching for atrial fibrillation post-Stroke: a white paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019;140:1834-1850.
188. Yan BP, Lai WHS, Chan CKY, Chan SC, Chan LH, Lam KM, Lau HW, Ng CM, Tai LY, Yip KW, To OTL, Freedman B, Poh YC, Poh MZ. Contact-free screening of atrial fibrillation by a smartphone using facial pulsatile photoplethysmographic signals. *J Am Heart Assoc*. 2018;7.
189. Orchard J, Lowres N, Freedman SB, Ladak L, Lee W, Zwar N, Peiris D, Kamaladasa Y, Li J, Neubeck L. Screening for atrial fibrillation during influenza vaccinations by primary care nurses using a smartphone electro cardiograph (iECG): a feasibility study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:13-20.
190. Lampert R. Screening for atrial fibrillation using smartphone-based technology and layperson volunteers: high-tech meets community participatory research for the best of both worlds. *Heart Rhythm*. 2018;15:1312-1313.
191. Lahdenoja O, Hurnanen T, Iftikhar Z, Nieminen S, Knuutila T, Saraste A, Kiviniemi T, Vasankari T, Airaksinen J, Pankkaala M, Koivisto T. Atrial fibrillation detection via accelerometer and gyroscope of a smartphone. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2018;22:108-118.
192. Freedman B. Screening for atrial fibrillation using a smartphone: is there an app for that? *J Am Heart Assoc*. 2016;5.
193. Chan NY, Choy CC. Screening for atrial fibrillation in 13 122 Hong Kong citizens with smartphone electrocardiogram. *Heart*. 2017;103:24-31.
194. Chan PH, Wong CK, Poh YC, Pun L, Leung WW, Wong YF, Wong MM, Poh MZ, Chu DW, Sui CW. Diagnostic performance of a smartphone-based photoplethysmographic application for atrial fibrillation screening in a primary care setting. *J Am Heart Assoc*. 2016;5.
195. Brasier N, Raichle CJ, Dorr M, Becke A, Nothruft V, Weber S, Bulacher F, Salomon L, Noah T, Birkemeyer R, Eckstein J. Detection of atrial fibrillation with a smartphone camera: first prospective, international, two-centre, clinical validation study (DETECT AF PRO). *Europace*. 2019;21:41-47.
196. Tison GH, Sanchez JM, Ballinger B, Singh A, Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Lee ES, Fan SM, Gladstone RA, Mikell C, Sohoni N, Hsieh J, Marcus GM. Passive detection of atrial fibrillation using a commercially available smartwatch. *JAMA Cardiol*. 2018;3:409-416.
197. Li KHC, White FA, Tipoe T, Liu T, Wong MC, Jesuthasan A, Baranchuk A, Tse G, Yan BP. The current state of mobile phone apps for monitoring heart rate, heart rate variability, and atrial fibrillation: narrative review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7:e11606.
198. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, Lindsay BD, Wazni OM, Tarakji KG. Smartwatch algorithm for automated detection of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2381-2388.
199. Wasserlauf J, You C, Patel R, Valys A, Albert D, Passman R. Smartwatch performance for the detection and quantification of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12:e006834.
200. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, Carter RE, Yao X, Rabinstein AA, Erickson BJ, Kapa S, Friedman PA. Artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet*. 2019;394:861-867.
201. Turakhia MP, Desai M, Hedlin H, Rajmane A, Talati N, Ferris T, Desai S, Nag D, Patel M, Kowey P, Rumsfeld JS, Russo AM, Hills MT, Granger CB, Mahaffey KW, Perez MV. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: the Apple Heart Study. *Am Heart J*. 2019;207:66-75.
202. Guo Y, Wang H, Zhang H, Liu T, Liang Z, Xia Y, Yan L, Xing Y, Shi H, Li S, Liu Y, Liu F, Feng M, Chen Y, Lip GYH; MAFA Investigators. Mobile photoplethysmographic technology to detect atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2365-2375.
203. Harris K, Edwards D, Mant J. How can we best detect atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb*. 2012;42(Suppl 18):5-22.
204. Wiesel J, Wiesel D, Suri R, Messineo FC. The use of a modified sphygmomanometer to detect atrial fibrillation in outpatients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:639-643.

205. Wiesel J, Fitzig L, Herschman Y, Messineo FC. Detection of atrial fibrillation using a modified microlife blood pressure monitor. *Am J Hypertens*. 2009;22:848-852.
206. Stergiou GS, Karpettas N, Protogerou A, Nasothimiou EG, Kyriakidis M. Diagnostic accuracy of a home blood pressure monitor to detect atrial fibrillation. *J Hum Hypertens*. 2009;23:654-658.
207. Willits I, Keltie K, Craig J, Sims A. Watch BP Home A for opportunistically detecting atrial fibrillation during diagnosis and monitoring of hypertension: a NICE Medical Technology Guidance. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12:255-265.
208. Desteghe L, Raymaekers Z, Lutin M, Vijgen J, Dilling-Boer D, Koopman P, Schurmans J, Vanduyndhoven P, Dendale P, Heidbuchel H. Performance of handheld electrocardiogram devices to detect atrial fibrillation in a cardiology and geriatric ward setting. *Europace*. 2017;19:29-39.
209. Kaasenbrood F, Hollander M, Rutten FH, Gerhards LJ, Hoes AW, Tieleman RG. Yield of screening for atrial fibrillation in primary care with a hand-held, single-lead electrocardiogram device during influenza vaccination. *Europace*. 2016;18:1514-1520.
210. Wiesel J, Abraham S, Messineo FC. Screening for asymptomatic atrial fibrillation while monitoring the blood pressure at home: trial of regular versus irregular pulse for prevention of Stroke (TRIPPS 2.0). *Am J Cardiol*. 2013;111:1598-1601.
211. Jacobs MS, Kaasenbrood F, Postma MJ, van Hulst M, Tieleman RG. Cost-effectiveness of screening for atrial fibrillation in primary care with a hand held, single-lead electrocardiogram device in the Netherlands. *Europace*. 2018;20:12-18.
212. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, Krass I, McLachlan AJ, Redfern J, Bennett AA, Briffa T, Bauman A, Martinez C, Wallenhorst C, Lau JK, Brieger DB, Sy RW, Freedman SB. Feasibility and cost-effectiveness of Stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost*. 2014;111:1167-1176.
213. William AD, Kanbour M, Callahan T, Bhargava M, Varma N, Rickard J, Saliba W, Wolski K, Hussein A, Lindsay BD, Wazni OM, Tarakji KG. Assessing the accuracy of an automated atrial fibrillation detection algorithm using smartphone technology: the iREAD Study. *Heart Rhythm*. 2018;15:1561-1565.
214. Nemati S, Ghassemi MM, Ambai V, Isakadze N, Levantsevych O, Shah A, Clifford GD. Monitoring and detecting atrial fibrillation using wearable technology. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2016;2016:3394-3397.
215. Petryszyn P, Niewinski P, Staniak A, Piotrowski P, Well A, Well M, Jeskowiak I, Lip G, Ponikowski P. Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:e0213198.
216. Orchard J, Lowres N, Neubeck L, Freedman B. Atrial fibrillation: is the reemerging evidence to recommend opportunistic or systematic screening? *Int J Epidemiol*. 2018;1361.
217. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass screening for untreated atrial fibrillation: the STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131:2176-2184.
218. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C, Gravenor MB. Assessment of remote Heart Rhythm sampling using the Alive Cor heartmonitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF Study. *Circulation*. 2017;136:1784-1794.
219. Turakhia MP, Shafirin J, Bognar K, Goldman DP, Mendys PM, Abdulsattar Y, Wiederkehr D, Trocio J. Economic burden of undiagnosed nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Am J Cardiol*. 2015;116:733-739.
220. Fay MR, Fitzmaurice DA, Freedman B. Screening of older patients for atrial fibrillation in general practice: current evidence and its implications for future practice. *Eur J Gen Pract*. 2017;23:246-253.
221. Boriani G, Valzania C, Biffi M, Diemberger I, Ziacchi M, Martignani C. Asymptomatic lone atrial fibrillation - how can we detect the arrhythmia? *Curr Pharm Des*. 2015;21:659-666.
222. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. 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 Technol Assess*. 2005;9(iii-iv, ix-x):1-74.
223. Aronsson M, Svennberg E, Rosenqvist M, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman-Kull V, Levin LA. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording. *Europace*. 2015;17:1023-1029.
224. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2013;110:213-222.
225. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for Stroke prevention. *Circulation*. 2013;127:930-937.
226. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Sepsi M, Gasparini M, Lewalter T, Camm JA, Singer DE. Device-detected atrial fibrillation and risk for Stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke prevention) On Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J*. 2014;35:508-516.
227. Lowres N, Krass I, Neubeck L, Redfern J, McLachlan AJ, Bennett AA, Freedman SB. Atrial fibrillation screening in pharmacies using an iPhone ECG: a qualitative review of implementation. *Int J Clin Pharm*. 2015;37:1111-1120.
228. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16:965-972.
229. De With RR, Rienstra M, Smit MD, Weijs B, Zwartkruis VW, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Brugemann J, Geelhoed B, Hillege HL, Tukkie R, Hemels ME, Tieleman RG, Ranchar AV, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC. Targeted therapy of underlying conditions improves quality of life in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 study. *Europace*. 2019;21:563-571.
230. Schnabel RB, Pecun L, Rzaeva N, Lucerna M, Purmah Y, Ojeda FM, DeCaterina R, Kirchhof P. Symptom burden of atrial fibrillation and its relation to interventions and outcome in Europe. *J Am Heart Assoc*. 2018;7.
231. Björkenheim A, Brandes A, Magnuson A, Chemnitz A, Svedberg L, Edvardsson N, Poci D. Assessment of atrial fibrillation - specific symptoms before and 2 years after atrial fibrillation ablation: do patients and physicians differ in the interpretation of symptom relief? *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2017;3:1168-1176.
232. Sandhu RK, Smigorowsky M, Lockwood E, Savu A, Kaul P, McAlister FA. Impact of electrical cardioversion on quality of life for the treatment of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2017;33:450-455.
233. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HDJ, Raich DW, Ezekowitz MD; Sotalol Atrial Fibrillation Efficacy Trial Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352:1861-1872.
234. Gilbert KA, Hogarth AJ, MacDonald W, Lewis NT, Tan LB, Tayebjee MH. Restoration of sinus rhythm results in early and late improvements in the functional reserve of the heart following direct current cardioversion of persistent AF: FRESH-AF. *Int J Cardiol*. 2015;199:121-125.
235. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118:2498-2505.
236. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi Jr F, Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354:934-941.
237. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, Arribas F, Fernandez-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matia R, Perez-Villacastin J, Guerra JM, Avila P, Lopez-Gil M, Castro V, Arana JJ, Brugada J; SARA investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*. 2014;35:501-507.
238. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, De Sanctis V, Pappalardo A, Laurenzi F, Avella A, Casella M, Dello Russo A, Romeo F, Pelargonio G, Tondo C. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:22-28.
239. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA. ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:333-340.
240. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviela A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293:2634-2640.
241. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A; RAAFT Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311:692-700.
242. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;367:1587-1595.
243. Pokorney SD, Kim S, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Gersh BJ, Mahaffey KW, Peterson ED, Piccini JP. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators. Cardioversion and subsequent quality of life and natural history of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2017;185:59-66.
244. Mantovan R, Macle L, De Martino G, Chen J, Morillo CA, Novak P, Calzolari V, Khaykin Y, Guerra PG, Nair G, Torrecilla EG, Verma A. Relationship of quality of life with procedural success of atrial fibrillation (AF) ablation and postablation AF burden: substudy of the STAR AF randomized trial. *Can J Cardiol*. 2013;29:1211-1217.
245. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brugemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkie R, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC; RACE Investigators. Targeted therapy of underlying condition improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018;39:2987-2996.
246. Blomstrom-Lundqvist C, Gizararson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kenneback G, Rubulis A, Malmberg H, Raatikainen P, Lonnerholm S, Hoglund N, Mortzell D. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1059-1068.
247. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL; CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019.
248. Gaita F, Scaglione M, Battaglia A, Matta M, Gallo C, Galata M, Caponi D, Di Donna P, Anselmino M. Very long-term outcome following transcatheter ablation of atrial fibrillation. Are results maintained after 10 years of follow up? *Europace*. 2018;20:443-450.

249. Donal E, Lip GY, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, Lederlin M, Mondillo S, Edvardsen T, Sitges M, Grapsa J, Garbi M, Senior R, Gimelli A, Potpara TS, Van Gelder IC, Gorenek B, Mabo P, Lancellotti P, Kuck KH, Popescu BA, Hindricks G, Habib G, Cardim NM, Cosyns B, Delgado V, Haugaa KH, Muraru D, Nieman K, Boriani G, Cohen A. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:355–383.
250. Delgado V, Di Biase L, Leung M, Romero J, Tops LF, Casadei B, Marrouche N, Bax JJ. Structure and function of the left atrium and left atrial appendage: A Fand Stroke implications. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:3157–3172.
251. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, Blauer JJ, Rao SN, DiBella EV, Segerson NM, Daccarett M, Windfelder J, McGann CJ, Parker D, MacLeod RS, Marrouche NF. Detection and quantification of leftatrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119:1758–1767.
252. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Massoni A, Natali BM, Focardi M, Tacchini D, Geyer A, Curci V, Di Tommaso C, Lisi G, Maccherini M, Chiavarelli M, Massetti M, Tanganelli P, Mondillo S. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 2013;111:595–601.
253. Nakamori S, Nezafat M, Ngo LH, Manning WJ, Nezafat R. Left atrial epicardial fat volume is associated with atrial fibrillation: a prospective cardiovascular magnetic resonance 3D Dixon Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7.
254. Murphy A, Banerjee A, Breithardt G, Camm AJ, Commerford P, Freedman B, Gonzalez-Hermosillo JA, Halperin JL, Lau CP, Perel P, Xavier D, Wood D, Jouven X, Morillo CA. The World Heart Federation roadmap for nonvalvularatrial fibrillation. *Glob Heart*. 2017;12:273–284.
255. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, Mossialos EA, Maggioni AP, Kazakiewicz D, May HT, De Smedt D, Flather M, Zuhlke L, Beltrame JF, Huculeci R, Tavazzi L, Hindricks G, Bax J, Casadei B, Achenbach S, Wright L, Vardas P. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41:12–85.
256. Charles C, Whelan T, Gafni A. What do we mean by partnership in making decisions about treatment? *BMJ*. 1999;319:780–782.
257. Lane DA, Aguinaga L, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Dan GA, Hills MT, Hylek EM, LaHaye SA, Lip GY, Lobban T, Mandrola J, McCabe PJ, Pedersen SS, Pisters R, Stewart S, Wood K, Potpara TS, Gorenek B, Conti JB, Keegan R, Power S, Hendriks J, Ritter P, Calkins H, Violi F, Hurwitz J. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2015;17: 1747–1769.
258. Bergtun S, Oterhals K, Fridlund B. Patients' experiences 1–6 months after atrial fibrillation ablation: an holistic perspective. *J Adv Nurs*. 2019;75:150–160.
259. Borg Xuereb C, Shaw RL, Lane DA. Patients' and physicians' experiences of atrial fibrillation consultations and anticoagulation decision-making: a multiperspectivelPA design. *Psychol Health*. 2016;31:436–455.
260. Loewen PS, Ji AT, Kapanen A, McClean A. Patient values and preferences for antithrombotic therapy in atrial fibrillation. A narrative systematic review. *Thromb Haemost*. 2017;117:1007–1022.
261. Seaburg L, Hess EP, Coylewright M, Ting HH, McLeod CJ, Montori VM. Shared decision making in atrial fibrillation: where we are and where we should be going. *Circulation*. 2014;129:704–710.
262. Bajorek BV, Ogle SJ, Duguid MJ, Shenfield GM, Krass I. Management of warfarin atrial fibrillation: views of health professionals, older patients and their carers. *Med J Aust*. 2007;186:175–180.
263. Hess EP, Knoedler MA, Shah ND, Kline JA, Breslin M, Branda ME, Pencille LJ, Asplin BR, Nestler DM, Sadosty AT, Stiell IG, Ting HH, Montori VM. The chest pain choice decision aid: a randomized trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:251–259.
264. Lane DA, Meyerhoff J, Rohner U, Lip GYH. Atrial fibrillation patient preferences for oral anticoagulation and Stroke knowledge: results of a conjoint analysis. *Clin Cardiol*. 2018;41:855–861.
265. Lindberg T, Sanmartin Berglund J, Elmstahl S, Bohman DM. Older individuals' need for knowledge and follow-up about their chronic atrial fibrillation, lifelong medical treatment and medical controls. *Scand J Caring Sci*. 2017;31:1022–1030.
266. Palacio AM, Kirolos I, Tamariz L. Patient values and preferences when choosing anticoagulants. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:133–138.
267. Lane DA, Lip GY. Patient's values and preferences for Stroke prevention in atrial fibrillation: balancing Stroke and bleeding risk with oral anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2014;111:381–383.
268. MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, McLeod S, Bhatnagar N, Guyatt GH. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e15–e235.
269. Desteghe L, Engelhard L, Raymaekers Z, Kluts K, Vijgen J, Dilling-Boer D, Koopman P, Schurmans J, Dendale P, Heidbuchel H. Knowledge gaps in patients with atrial fibrillation revealed by a new validated knowledge questionnaire. *Int J Cardiol*. 2016;223:906–914.
270. Frankel DS, Parker SE, Rosenfeld LE, Gorelick PB. HRS/NSA 2014 Survey of atrial fibrillation and Stroke: gaps in knowledge and perspective, opportunities for improvement. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:700–1691.
271. Lane DA, Ponsford J, Shelley A, Sirpal A, Lip GY. Patient knowledge and perceptions of atrial fibrillation and anticoagulant therapy: effects of an educational intervention programme The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol*. 2006;110:354–358.
272. McCabe PJ, Schad S, Hampton A, Holland DE. Knowledge and self-management behaviors of patients with recently detected atrial fibrillation. *Heart Lung*. 2008;37:79–90.
273. Ihara M, Washida K. Linking atrial fibrillation with Alzheimer's disease: epidemiological, pathological, and mechanistic evidence. *J Alzheimers Dis*. 2018;62:61–72.
274. Lip GYH, Lane DA, Sarwar S. Streamlining primary and secondary care management pathways for Stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2017;38:2980–2982.
275. Guo Y, Lane DA, Wang L, Chen Y, Lip GYH, mAF-App II; Trial investigators. Mobile Health (mHealth) technology for improved screening, patient involvement and optimising integrated care in atrial fibrillation: the mFA (mAF-App)II randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2019:e13352.
276. Franchi C, Antoniazzi S, Ardoino I, Proietti M, Marcucci M, Santalucia P, Monzani V, Mannucci PM, Nobili A. Collaborators S-A. Simulation-based education for physicians to increase oral anticoagulants in hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2019;132:e634–e647.
277. Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, Xavier D, Jiang J, Al-Khalidi HR, He W, Xian Y, Ciobanu AO, Kamath DY, Fox KA, Rao MP, Pokorney SD, Berwanger O, Tajer C, de Barros ESPG, Roettig ML, Huo Y, Granger CB. IMPACT-AF Investigators. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster randomised trial. *Lancet*. 2017;390:1737–1746.
278. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GY, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2017;117:209–218.
279. Parimbelli E, Sacchi L, Budasu R, Napolitano C, Peleg M, Quagliani S. The role of mHealth in e-health: the MObi Guide project experience. *Stud Health Technol Inform*. 2016;225:153–157.
280. Guo Y, Chen Y, Lane DA, Liu L, Wang Y, Lip GYH. Mobile health technology for atrial fibrillation management integrating decision support, education, and patient involvement: mAF App trial. *Am J Med*. 2017;130:1388–1396.e6.
281. Kotecha D, Chua WWL, Fabritz L, Hendriks J, Casadei B, Schotten U, Vardas P, Heidbuchel H, Dean V, Kirchhof P; European Society of Cardiology (ESC) Atrial Fibrillation Guidelines Taskforce, the CATCH ME consortium, and the European Heart Rhythm Association (EHRA). European Society of Cardiology smartphone and tablet applications for patients with atrial fibrillation and their health care providers. *Europace*. 2018;20:225–233.
282. Lee J-A, Evangelista LS, Moore AA, Juth V, Guo Y, Gago-Masague S, Lem CG, Nguyen M, Khatibi P, Baje M, Amin AN. Feasibility study of a mobile health intervention for older adults on oral anticoagulation therapy. *Gerontol Geriatr Med*. 2016 Oct 7;2. <http://dx.doi.org/10.1177/23337214166672970>.
283. Stephan LS, Dytz Almeida E, Guimaraes RB, Ley AG, Mathias RG, Assis MV, Leiria TL. Processes and recommendations for creating mHealth apps for low-income populations. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017;5:e41.
284. Clarkesmith DE, Pattison HM, Khaing PH, Lane DA. Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD008600.
285. Man-Son-Hing M, Laupacis A, O'Connor AN, Biggs J, Drake E, Yetisir E, Hart RG. A patient decision aid regarding antithrombotic therapy for Stroke prevention in atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:737–743.
286. McAlister FA, Man-Son-Hing M, Straus SE, Ghali WA, Anderson D, Majumdar SR, Gibson P, Cox JL, Fradette M; Decision Aid in Atrial Fibrillation Investigators. Impact of a patient decision aid on care among patients with nonvalvular atrial fibrillation: a cluster randomized trial. *CMAJ*. 2005;173:496–501.
287. Thomson RG, Eccles MP, Steen IN, Greenaway J, Stobbart L, Murtagh MJ, May CR. A patient decision aid to support shared decision-making on antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: randomised controlled trial. *Qual Saf Health Care*. 2007;16:216–223.
288. Eckman MH, Costea A, Attari M, Munjal J, Wise RE, Knochelmann C, Flaherty ML, Baker P, Ireton R, Harnett BM, Leonard AC, Steen D, Rose A, Kues J. Shared decision-making tool for thromboprophylaxis in atrial fibrillation - a feasibility study. *Am Heart J*. 2018;199:13–21.
289. Eckman MH, Lip GY, Wise RE, Speer B, Sullivan M, Walker N, Kissela B, Flaherty ML, Kleindorfer D, Baker P, Ireton R, Hoskins D, Harnett BM, Aguilar C, Leonard AC, Arduer L, Steen D, Costea A, Kues J. Impact of an atrial fibrillation decision support tool on thromboprophylaxis for atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2016;176:17–27.
290. Karlsson LO, Nilsson S, Bang M, Nilsson L, Charitakis E, Janzon M. A clinical decision support tool for improving adherence to guidelines on anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation at risk of Stroke: a cluster-randomized trial in a Swedish primary care setting (the CDS-AF study). *PLoS Med*. 2018;15:e1002528.
291. Vinereanu D, Lopes RD, Mulder H, Gersh BJ, Hanna M, de Barros ESPG, Atar D, Wallentin L, Granger CB, Alexander JH; ARISTOTLE Investigators. Echocardiographic risk factors for Stroke and outcomes in patients with atrial fibrillation anticoagulated with apixaban or warfarin. *Stroke*. 2017;48:3266–3273.
292. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, Vrijhoef HJ, Prins MH, Pisters R, Pison LA, Blaauw Y, Tieleman RG. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33:2692–2699.
293. Stewart S, Ball J, Horowitz JD, Marwick TH, Mahadevan G, Wong C, Abhayaratna WP, Chan YK, Esterman A, Thompson DR, Scuffham PA, Carrington MJ. Standard

- versus atrial fibrillation-specific management strategy (SAFETY) to reduce recurrent admission and prolong survival: pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:775–784.
294. Carter L, Gardner M, Magee K, Fearon A, Morgulis I, Doucette S, Sapp JL, Gray C, Abdelwahab A, Parkash R. An integrated management approach to atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5.
 295. Wijtvliet E, Tieleman RG, van Gelder IC, Pluymaekers NAHA, Rienstra M, Folkeringa RJ, Bronzwaer P, Elvan A, Elders J, Tukkie R, Luermans JGLM, VanAsselt ADIT, Van Kuijk SMJ, Tijssen JG, Crijns HJGM; RACE Investigators. Nurse-led vs. usual-care for atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2020;41:634–641.
 296. Gallagher C, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, Mahajan R, Lau DH, Sanders P, Hendriks JML. Integrated care in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2017;103:1947–1953.
 297. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci*. 2011;6:42.
 298. Lip GYH, Lane DA, Potpara TS. Innovative strategies to improve adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1404–1406.
 299. Seligman WH, Das-Gupta Z, Jobi-Odeneye AO, Arbelo E, Banerjee A, Bollmann A, Caffrey-Armstrong B, Cehic DA, Corbalan R, Collins M, Dandamudi G, Dorairaj P, Fay M, Van Gelder IC, Goto S, Granger CB, Gyorgy B, Healey JS, Hendriks JM, Hills MT, Hobbs FDR, Huisman MV, Koplan KE, Lane DA, Lewis WR, Lobban T, Steinberg BA, McLeod CJ, Moseley S, Timmis A, Yutao G, Camm AJ. Development of an international standard set of outcome measures for patients with atrial fibrillation: a report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) atrial fibrillation working group. *Eur Heart J*. 2020;41:1132–1140.
 300. Dobler CC, Harb N, Maguire CA, Armour CL, Coleman C, Murad MH. Treatment burden should be included in clinical practice guidelines. *BMJ*. 2018;363:k4065.
 301. Eton DT, Ramalho de Oliveira D, Egginton JS, Ridgeway JL, Odell L, May CR, Montori VM. Building a measurement framework of burden of treatment in complex patients with chronic conditions: a qualitative study. *Patient Relat Outcome Meas*. 2012;3:39–49.
 302. Tran VT, Montori VM, Eton DT, Baruch D, Falissard B, Ravaud P. Development and description of measurement properties of an instrument to assess treatment burden among patients with multiple chronic conditions. *BMC Med*. 2012;10:68.
 303. Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. *J Gen Intern Med*. 2005;20:479–482.
 304. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26:331–342.
 305. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, Magid DJ. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166:1836–1841.
 306. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297:177–186.
 307. May C, Montori VM, Mair FS. We need minimally disruptive medicine. *BMJ*. 2009;339:b2803.
 308. Wilcox AR, Dragnev MC, Darcey CJ, Siegel CA. A new tool to measure the burden of Crohn's disease and its treatment: do patient and physician perceptions match? *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:645–650.
 309. Bohlen K, Scoville E, Shippee ND, May CR, Montori VM. Overwhelmed patients: a videographic analysis of how patients with type 2 diabetes and clinicians articulate and address treatment burden during clinical encounters. *Diabetes Care*. 2012;35:47–49.
 310. Buffel du Vaure C, Ravaud P, Baron G, Barnes C, Gilberg S, Boutron I. Potential workload in applying clinical practice guidelines for patients with chronic conditions and multimorbidity: a systematic analysis. *BMJ Open*. 2016;6:e010119.
 311. Potpara TS, Mihajlovic M, Zec N, Marinkovic M, Kovacevic V, Simic J, Kocijancic A, Vajagic L, Jotic A, Mujovic N, Stankovic G. Self-reported treatment burden inpatients with atrial fibrillation: quantification, major determinants and implications for integrated holistic management of the arrhythmia. *Europace*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/Europace/ea210>.
 312. Tran VT, Harrington M, Montori VM, Barnes C, Wicks P, Ravaud P. Adaptation and validation of the Treatment Burden Questionnaire (TBQ) in English using an internet platform. *BMC Med*. 2014;12:109.
 313. Steinberg BA, Dorian P, Anstrom KJ, Hess R, Mark DB, Noseworthy PA, Spertus JA, Piccini JP. Patient-reported outcomes in atrial fibrillation research: results of a ClinicalTrials.gov analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5:599–605.
 314. Calvert M, Kyte D, Price G, Valderas JM, Hjollund NH. Maximising the impact of patient reported outcome assessment for patients and society. *BMJ*. 2019;364:k5267.
 315. Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making patients and doctors happier: the potential of patient-reported outcomes. *N Engl J Med*. 2017;377:1309–1312.
 316. Van Der Wees PJ, Nijhuis-Van Der Sanden MW, Ayanian JZ, Black N, Westert GP, Schneider EC. Integrating the use of patient-reported outcomes for both clinical practice and performance measurement: views of experts from 3 countries. *Milbank Q*. 2014;92:754–775.
 317. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino M, Lip GYH, Lobban T, Pak H-N, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagres N. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. Task Force for the development of quality indicators in Atrial Fibrillation of the European Heart Rhythm Association (EHRA) and of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/Europace/ea253>.
 318. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:627–628.
 319. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med*. 2018;131:1359–1366.e6.
 320. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2019;19:1695–1703.
 321. Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:1261–1267.
 322. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHEROAF study. *Am J Med*. 2019;132:856–861.
 323. Guo Y, Lane DA, Wang L, Zhang H, Wang H, Zhang W, Wen J, Xing Y, Wu F, Xia Y, Liu T, Wu F, Liang Z, Liu F, Zhao Y, Li R, Li X, Zhang L, Guo J, Burnside G, Chen Y, Lip GYH; mAF-App II Trial Investigators. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1523–1534.
 324. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J*. 2012;76:2289–2304.
 325. Szymanski FM, Lip GY, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Opolski G. Stroke risk factors beyond the CHA(2)DS(2)-VASc score: can we improve our identification of 'high stroke risk' patients with atrial fibrillation? *Am J Cardiol*. 2015;116:1781–1788.
 326. Atrial Fibrillation Investigators. Echocardiographic predictors of stroke inpatients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med*. 1998;158:1316–1320.
 327. Ntaios G, Lip GY, Lambrou D, Papavasileiou V, Manios E, Milionis H, Spengos K, Makrisitis K, Vemmos K. Leukoaraiosis and stroke recurrence risk in patients with and without atrial fibrillation. *Neurology*. 2015;84:1213–1219.
 328. Esteve-Pastor MA, Roldan V, Rivera-Caravaca JM, Ramirez-Macias I, Lip GYH, Marin F. The use of biomarkers in clinical management guidelines: a critical appraisal. *Thromb Haemost*. 2019;119:1901–1919.
 329. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem*. 2017;63:152–164.
 330. Yaghi S, Kamel H. Stratifying stroke risk in atrial fibrillation: beyond clinical risk scores. *Stroke*. 2017;48:2665–2670.
 331. Ioannou A, Papageorgiou N, Falconer D, Rehal O, Sewart E, Zacharia E, Toutouzas K, Vlachopoulos C, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Biomarkers associated with stroke risk in atrial fibrillation. *Curr Med Chem*. 2019;26:803–823.
 332. Sepehri Shamloo A, Bollmann A, Dagres N, Hindricks G, Arya A. Natriuretic peptides: biomarkers for atrial fibrillation management. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:957–966.
 333. Decker JJ, Norby FL, Rooney MR, Soliman EZ, Lutsey PL, Pankow JS, Alonso A, Chen LY. Metabolic syndrome and risk of ischemic stroke in atrial fibrillation: ARIC Study. *Stroke*. 2019;50:3045–3050.
 334. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using anovel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–272.
 335. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, Fauchier L. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:295–301.
 336. Jung H, Sung JH, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Stroke risk stratification for atrial fibrillation patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2409–2411.
 337. Jung H, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide cohort study. *Chest*. 2019;155:354–363.
 338. Kim D, Yang PS, Kim TH, Jang E, Shin H, Kim HY, Yu HT, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Ideal blood pressure in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1233–1245.
 339. Lip GY, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥ 75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Stroke*. 2015;46:143–150.
 340. Overvad TF, Skjoth F, Lip GY, Lane DA, Albertsen IE, Rasmussen LH, Larsen TB. Duration of diabetes mellitus and risk of thromboembolism and bleeding in atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Stroke*. 2015;46:2168–2174.
 341. Lip GYH, Clementy N, Pierre B, Boyer M, Fauchier L. The impact of associated diabetic retinopathy on stroke and severe bleeding risk in diabetic patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*. 2015;147:1103–1110.
 342. Fangel MV, Nielsen PB, Larsen TB, Christensen B, Overvad TF, Lip GYH, Goldhaber SZ, Jensen MB. Type 1 versus type 2 diabetes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide cohort study. *Int J Cardiol*. 2018;268:137–142.

343. Chao TF, Liu CJ, Liao JN, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chung FP, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Use of oral anticoagulants for Stroke prevention in patients with atrial fibrillation who have a history of intracranial hemorrhage. *Circulation*. 2016;133:1540-1547.
344. Bronnum Nielsen P, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Rasmussen LH, Lip GYH. Intracranial hemorrhage and subsequent ischemic Stroke in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Chest*. 2015;147:1651-1658.
345. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent Stroke, mortality, and bleeding: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2015;132:517-525.
346. Lin LY, Lee CH, Yu CC, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Chen PC, Lin JL. Risk factors and incidence of ischemic Stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation - a nation-wide database analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:292-295.
347. Anandasundaram B, Lane DA, Apostolakis S, Lip GY. The impact of atherosclerotic vascular disease in predicting a Stroke, thromboembolism and mortality in atrial fibrillation patients: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2013;11:975-987.
348. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic Stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500-1510.
349. Steensig K, Olesen KKW, Thim T, Nielsen JC, Jensen SE, Jensen LO, Kristensen SD, Botker HE, Lip GYH, Maeng M. Should the presence or extent of coronary artery disease be quantified in the CHA2DS2-VASc score in atrial fibrillation? A report from the Western Denmark Heart Registry. *Thromb Haemost*. 2018;118:2162-2170.
350. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1622-1626.
351. Kim TH, Yang PS, Yu HT, Jang E, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Age threshold for ischemic stroke risk in atrial fibrillation. *Stroke*. 2018;49:1872-1879.
352. Chao TF, Wang KL, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chung FP, Liao JN, Chen TJ, Chiang CE, Lip GY, Chen SA. Age threshold for increased stroke risk among patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study from Taiwan. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1339-1347.
353. Nielsen PB, Skjoth F, Overvad TF, Larsen TB, Lip GYH. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for Stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA2DS2-VASc score rather than CHA2DS2-VASc? *Circulation*. 2018;137:832-840.
354. Killu AM, Granger CB, Gersh BJ. Risk stratification for Stroke in atrial fibrillation: a critique. *Eur Heart J*. 2019;40:1294-1302.
355. Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Esteve-Pastor MA, Valdes M, Vicente V, Lip GYH, Marin F. Long-term Stroke risk prediction in patients with atrial fibrillation: comparison of the ABC-Stroke and CHA2DS2-VASc scores. *J Am Heart Assoc*. 2017;6. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.006490>.
356. Alkhouli M, Friedman PA. Ischemic Stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:3050-3065.
357. Wu VC, Wu M, Aboyans V, Chang SH, Chen SW, Chen MC, Wang CL, Hsieh C, Chu PH, Lin YS. Female sex as a risk factor for ischaemic Stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2020;106:534-540.
358. Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, Lindback J, Oldgren J. Risk of ischemic Stroke and utility of CHA2 DS2 -VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2019;42:1003-1009.
359. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e3522.
360. Overvad TF, Potpara TS, Nielsen PB. Stroke risk stratification: CHA2DS2-VA or CHA2DS2-VASc? *Heart Lung Circ*. 2019;28:e14-e15.
361. Nielsen PB, Overvad TF. Female sex as a risk modifier for stroke risk in atrial fibrillation: using CHA2DS2-VASc versus CHA2DS2-VA for stroke risk stratification in atrial fibrillation: a note of caution. *Thromb Haemost*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1710014>.
362. Marzona I, Proietti M, Farcomeni A, Romiti GF, Romanazzi I, Raparelli V, Basili S, Lip GYH, Nobile A, Roncaglioni MC. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 993,600 patients. *Int J Cardiol*. 2018;269:182-191.
363. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing Stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36:297-306.
364. Poli M, Philip P, Taillard J, Debruxelles S, Renou P, Orgogozo JM, Rouanet F, Sibon I. Atrial fibrillation is a major cause of Stroke in apneic patients: a prospective study. *Sleep Med*. 2017;30:251-254.
365. Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, Corbalan R, Eikelboom J, Fitzmaurice DA, Fox KAA, Gao H, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Kayani G, Pieper K, Turpie AGG, van Eickels M, Verheugt FWA, Kakkar AK, GARFIELD-AF Investigators. Risk factors for death, Stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One*. 2018;13:e0191592.
366. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med*. 2013;126:640e9.
367. Lip GY, Lane D, Van Walraven C, Hart RG. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2006;37:2294-2300.
368. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Hacke W, Kayani G, Oto A, Mantovani LG, Misselwitz F, Piccini JP, Turpie AGG, Verheugt FWA, Kakkar AK, GARFIELD-AF Investigators. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, Stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open*. 2017;7:e017157.
369. Zhu W, Fu L, Ding Y, Huang L, Xu Z, Hu J, Hong K. Meta-analysis of ATRIA versus CHA2DS2-VASc for predicting Stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017;227:436-442.
370. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, Reynolds K, Go AS. A new risk scheme to predict ischemic Stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study Stroke risk score. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000250.
371. Graves KG, May HT, Knowlton KU, Muhlestein JB, Jacobs V, Lappe DL, Anderson JL, Horne BD, Bunch TJ. Improving CHA2DS2-VASc stratification of non-fatal Stroke and mortality risk using the Intermountain Mortality Risk Score among patients with atrial fibrillation. *Open Heart*. 2018;5:e000907.
372. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Oldgren J, Siegbahn A, Stewart RA, White HD, Granger CB, Wallentin L, ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting Stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1582-1590.
373. Hijazi Z, Lindahl B, Oldgren J, Andersson U, Lindback J, Granger CB, Alexander JH, Gersh BJ, Hanna M, Harjola VP, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Wallentin L. Repeated measurements of cardiac biomarkers in atrial fibrillation and validation of the ABC Stroke score over time. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
374. Oldgren J, Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Granger CB, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L, RE-LY and ARISTOTLE Investigators. Performance and validation of a novel biomarker-based Stroke risk score for atrial fibrillation. *Circulation*. 2016;134:1697-1707.
375. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E, Morrow DA. Performance of the ABC scores for assessing the risk of Stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139:760-771.
376. Rivera-Caravaca JM, Marin F, Vilchez JA, Galvez J, Esteve-Pastor MA, Vicente V, Lip GYH, Roldan V. Refining Stroke and bleeding prediction in atrial fibrillation by adding consecutive biomarkers to clinical risk scores. *Stroke*. 2019;50:1372-1379.
377. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdes M, Marin F, Lip GY. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. *Thromb Haemost*. 2017;117:1848-1858.
378. Shin SY, Han SJ, Kim JS, Im SI, Shim J, Ahn J, Lee EM, Park YM, Kim JH, Lip GYH, Lim HE. Identification of markers associated with development of Stroke in 'clinically low-risk' atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012697.
379. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Age threshold for the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants for Stroke prevention in patients with atrial fibrillation: insights into the optimal assessment of age and incident comorbidities. *Eur Heart J*. 2019;40:1504-1514.
380. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2016;6.
381. Fauchier L, Clemynt N, Bisson A, Ivanes F, Angoulvant D, Babuty D, Lip GY. Should atrial fibrillation patients with only 1 nongender-related CHA2DS2-VASc risk factor be anticoagulated? *Stroke*. 2016;47:1831-1836.
382. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Relationship of aging and incident comorbidities to Stroke risk in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:122-132.
383. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Lip GYH, Joung B. Dynamic changes of CHA2DS2-VASc score and the risk of ischaemic Stroke in Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2018;118:1296-1304.
384. Chao TF, Chiang CE, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Reassessment of risk for Stroke during follow-up of patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2019;170:663-664.
385. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of 'truly low' thromboembolic risk in patients initially diagnosed with 'one' atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:319-326.
386. Weijs B, Dudink E, de Vos CB, Limantoro I, Tieleman RG, Pisters R, Cheriex EC, Luermans J, Crijns H. Idiopathic atrial fibrillation patients rapidly outgrow their low thromboembolic risk: a 10-year follow-up study. *Neth Heart J*. 2019;27:487-497.
387. Chao TF, Liao JN, Tuan TC, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chung FP, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Incident co-morbidities in patients with atrial fibrillation initially with a CHA2DS2-VASc score of 0 (males) or 1 (females): implications for reassessment of Stroke risk in initially 'low-risk' patients. *Thromb Haemost*. 2019;119:1162-1170.
388. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, Sharan L, Allen LaPointe NM, Yapa R, Davis JK, Lallinger K, Schmidt R, Kosinski A, Al-Khatib SM, Sanders GD. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost*. 2018;118:2171-2187.
389. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up and Delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. *Thromb Haemost*. 2018;118:768-777.

390. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med.* 1999;159:677-685.
391. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006;151:713-719.
392. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:395-401.
393. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Fonarow GC, Pencina MJ, Piccini JP, Peterson E. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36:3258-3264.
394. Rohla M, Weiss TW, Pecun L, Patti G, Siller-Matula JM, Schnabel RB, Schilling R, Kotcha D, Lucerna M, Huber K, De Caterina R, Kirchhof P. Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *BMJ Open.* 2019;9:e022478.
395. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093-1100.
396. Mori N, Sotomi Y, Hirata A, Hirayama A, Sakata Y, Higuchi Y. External validation of the ORBIT bleeding score and the HAS-BLED score in nonvalvular atrial fibrillation patients using direct oral anticoagulants (Asian data from the DIRECT registry). *Am J Cardiol.* 2019;124:1044-1048.
397. Yao X, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Kent DM, Shah ND, Abraham NS, Noseworthy PA. Comparison of the CHA2DS2-VASc, CHADS2, HAS-BLED ORBIT, and ATRIA risk scores in predicting non-vitamin K antagonist oral anticoagulants-associated bleeding in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2017;120:1549-1556.
398. Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, Holst R, Halvorsen S. New score for assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation treated with NOACs. *Open Heart.* 2018;5:e000931.
399. Thomas MR, Lip GY. Novel risk markers and risk assessments for cardiovascular disease. *Circ Res.* 2017;120:133-149.
400. Khan AA, Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res.* 2019;115:31-45.
401. Ban N, Siegfried CJ, Lin JB, Shui YB, Sein J, Pita-Thomas W, Sene A, Santeford A, Gordon M, Lamb R, Dong Z, Kelly SC, Cavalli V, Yoshino J, Apte RS. GDF15 is elevated in mice following retinal ganglion cell death and in glaucoma patients. *JCI Insight.* 2017;2. <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.91455>, pii: 91455.
402. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet.* 2016;387:2302-2311.
403. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdes M, Marin F, Lip GYH. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores The Murcia Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost.* 2017;117:1848-1858.
404. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;40:277-284.
405. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2015;38:555-561.
406. Chang G, Xie Q, Ma L, Hu K, Zhang Z, Mu G, Cui Y. Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2020;18:791-801.
407. Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1711-1714.
408. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Major bleeding and intracranial hemorrhage risk prediction in patients with atrial fibrillation: attention to modifiable bleeding risk factors or use of a bleeding risk stratification score? A nationwide cohort study. *Int J Cardiol.* 2018;254:157-161.
409. Guo Y, Zhu H, Chen Y, Lip GYH. Comparing bleeding risk assessment focused on modifiable risk factors only versus validated bleeding risk scores in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2018;131:185-192.
410. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Shantsila A, Roldan V, Lip GYH, Marin F. Assessing bleeding risk in atrial fibrillation patients: comparing a bleeding risk score based only on modifiable bleeding risk factors against the HAS-BLED score. The AMADEUS trial. *Thromb Haemost.* 2017;117:2261-2266.
411. Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GYH; mAF-App II Trial Investigators. Regular bleeding risk assessment associated with reduction in bleeding outcomes: them AFA-II randomized trial. *Am J Med.* 2020. pii: S0002-9343(20)30274-6.
412. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-867.
413. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI, Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III) Position paper of the ESC working group on thrombosis - Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost.* 2013;110:1087-1107.
414. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008;1:84-91.
415. Sjalander S, Sjogren V, Renlund H, Norring B, Sjalander A. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2018;167:113-118.
416. Amin A, Deitelzweig S, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, Graham J. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use-learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38:150-159.
417. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT2(R)2 score. *Chest.* 2013;144:1555-1563.
418. Proietti M, Lip GY. Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAMe-TT2R2 score. *Eur Heart J Cardiovasc.* 2015;1:150-152.
419. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151.
420. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891.
421. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalibaf M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992.
422. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinler J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-2104.
423. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-962.
424. Wang KL, Lip GY, Lin SJ, Chiang CE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in Asian patients with nonvalvular atrial fibrillation: meta-analysis. *Stroke.* 2015;46:2555-2561.
425. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanaz-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-817.
426. Carmo J, Moscoso Costa F, Ferreira J, Mendes M. Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost.* 2016;116:754-763.
427. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma CS, Zint K, Elsaesser A, Lu S, Bartels DB, Lip GYH; GLORIA AF Investigators. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J.* 2018;198:55-63.
428. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eckels M, Turpie AG; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37:1145-1153.
429. Martinez CAA, Lanan F, Radaideh G, Kharabsheh SM, Lambelet M, Viaud MAL, Ziadeh NS, Turpie AGG; XANTUS Investigators. XANTUS-EL: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in Eastern Europe, Middle East, Africa and Latin America. *Egypt Heart J.* 2018;70:307-313.
430. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, Luo X, Mardekian J, Friend K, Nadkarni A, Pan X, Lip GYH. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in 'real-world' clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost.* 2017;117:1072-1082.
431. Lee SR, Choi EK, Han KD, Jung JH, Oh S, Lip GYH. Edoxaban in Asian patients with atrial fibrillation: effectiveness and safety. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:838-853.
432. Ingrassiotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, Marciano I, Mancuso A, Ando G, Corrao S, Capranzano P, Trifiro G. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14:1057-1069.
433. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2018;138:37-47.

434. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy*. 2017;37:412–419.
435. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhavne N, Schaubel DE, He K, Tilea A, Stack AG, Balkrishnan R, Yao X, Noseworthy PA, Shah ND, Saran R, Nallamothu BK. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease: a nationwide atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519–1529.
436. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, Naccarelli G, Reiffel J, Singer DE, Peterson ED, Piccini JP; ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2597–2604.
437. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2779–2790.
438. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903–1912.
439. Investigators ACTIVE, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066–2078.
440. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace*. 2014;16:631–638.
441. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators, Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493–503.
442. Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:602–606.
443. Verheugt FWA, Gao H, Al Mahmeed W, Ambrosio G, Angchaisuksiri P, Atar D, Bassand JP, Camm AJ, Cools F, Eikelboom J, Kayani G, Lim TW, Misselwitz F, Pieper KS, van Eickels M, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Characteristics of patients with atrial fibrillation prescribed antiplatelet monotherapy compared with those on anticoagulants: insights from the GARFIELD-AF-registry. *Eur Heart J*. 2018;39:464–473.
444. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators. 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*. 2009;374:534–542.
445. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D; PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Circulation*. 2013;127:720–729.
446. Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. 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.
447. Holmes DR, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderrabano M, Reddy VY. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2614–2623.
448. Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, Sick P, Sievert H. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2551–2556.
449. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, Pokushalov E, Kische S, Schmitz T, Stein KM, Bergmann MW; on behalf of the EWOLUTION investigators. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J*. 2016;37:2465–2474.
450. Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, Gori T, Meincke F, Protopopov AV, Betts T, Foley D, Sievert H, Mazzone P, De Potter T, Vireca E, Stein K, Bergmann MW; for the EWOLUTION Investigators. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-year followup outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*. 2017;14:1302–1308.
451. Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A, Hoosien M, Shah N, Singh V, Grover P, Savani GT, Panaich SS, Rathod A, Patel N, Arora S, Bhalara V, Coffey JO, O'Neill W, Makkar R, Grines CL, Schreiber T, Di Biase L, Natale A, Viles-Gonzalez JF. 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;8:42–48.
452. Pison L, Potpara TS, Chen J, Larsen TB, Bongiorno MG, Blomstrom-Lundqvist C; Scientific Initiative Committee EHRA. Left atrial appendage closure—indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2015;17:642–646.
453. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, Schultz JC, Di Biase L, Natale A, Burkhardt JD, Pershad A, Byrne TJ, Gidney B, Aragon JR, Goldstein J, Moulton K, Patel T, Knight B, Lin AC, Valderrabano M. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the US transcatheter LAA ligation consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:565–572.
454. Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, Lepillier A, Pierre B, Abbey S, Fatemi M, Franceschi F, Guedeney P, Jacon P, Paziad O, Venier S, Deharo JC, Gras D, Klug D, Mansourati J, Montalescot G, Piot O, Defaye P. Device-related thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1528–1536.
455. Lakkireddy D, Afzal MR, Lee RJ, Nagaraj H, Tschopp D, Gidney B, Ellis C, Altman E, Lee B, Kar S, Bhadwar N, Sanchez M, Gadiyaram V, Evonich R, Rasekh A, Cheng J, Cuoco F, Chandhok S, Gunda S, Reddy M, Atkins D, Bommana S, Cuculich P, Gibson D, Nath J, Ferrell R, Matthew E, Wilber D. Short and long-term outcomes of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from a US multicenter evaluation. *Heart Rhythm*. 2016;13:1030–1036.
456. van Laar C, Verberkmoes NJ, van Es HW, Lewalter T, Dunnington G, Stark S, Longoria J, Hofman FH, Pierce CM, Kotecha D, van Putte BP. Thoracoscopic left atrial appendage clipping: a multicenter cohort analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4:893–901.
457. Healey JS, Crystal E, Lamy A, Teoh K, Semelhago L, Hohnloser SH, Cybulsky I, Abouzahr L, Sawchuck C, Carroll S, Morillo C, Kleine P, Chu V, Lonn E, Connolly SJ. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J*. 2005;150:288–293.
458. Whitlock RP, Vincent J, Blackall MH, Hirsh J, Fremes S, Novick R, Devereaux PJ, Teoh K, Lamy A, Connolly SJ, Yusuf S, Carrier M, Healey JS. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). *Can J Cardiol*. 2013;29:1443–1447.
459. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:847–854.
460. Aryana A, Singh SK, Singh SM, O'Neill PG, Bowers MR, Allen SL, Lewandowski SL, Vierra EC, d'Avila A. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm*. 2015;12:1431–1437.
461. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose JJJ, Moskowitz AJ, Voisine P, Ailawadi G, Bouchard D, Smith PK, Mack MJ, Acker MA, Mullen JC, Rose EA, Chang HL, Puskas JD, Couderc JP, Gardner TJ, Varghese R, Horvath KA, Bolling SF, Michler RE, Geller NL, Ascheim DD, Miller MA, Bagiella E, Moquete EG, Williams P, Taddei-Peters WC, O'Gara PT, Blackstone EH, Argenziano M. CTSN Investigators. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med*. 2015;372:1399–1409.
462. Whitlock R, Healey J, Vincent J, Brady K, Teoh K, Royse A, Shah P, Guo Y, Alings M, Folkeringa RJ, Paparella D, Colli A, Meyer SR, Legare JF, Lamontagne F, Reents W, Boning A, Connolly S. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014;3:45–54.
463. Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, Kjaeldgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2017;356:j510.
464. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i189.
465. Tilz RR, Potpara T, Chen J, Dobreanu D, Larsen TB, Haugaa KH, Dagres N. Left atrial appendage occluder implantation in Europe: indications and anticoagulation post-implantation. Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2017;19:1737–1742.
466. Ogawa H, An Y, Ikeda S, Aono Y, Doi K, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Esato M, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GYH, Akao M, Fukushima AF; Registry Investigators. Progression from paroxysmal to sustained atrial fibrillation is associated with increased adverse events. *Stroke*. 2018;49:2301–2308.
467. Mahajan R, Perera T, Elliott AD, Twomey DJ, Kumar S, Munwar DA, Khokhar KB, Thiagarajah A, Middeldorp ME, Nalliah CJ, Hendriks JML, Kalman JM, Lau DH, Sanders P. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: asystematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39:1407–1415.
468. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns H, Wang J, Hohnloser SH, Gold MR, Capucci A, Lau CP, Morillo CA, Hobbelt AH, Rienstra M, Connolly SJ. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J*. 2017;38:1339–1344.
469. Boriani G, Glotzer TV, Ziegler PD, De Melis M, Mangoni di SSL, Sepsi M, Landolina M, Lunati M, Lewalter T, Camm AJ. Detection of new atrial fibrillation in patients with cardiac implanted electronic devices and factors associated with transition to higher device-detected atrial fibrillation burden. *Heart Rhythm*. 2018;15:376–383.
470. Pastori D, Lip GYH, Farcomeni A, Del Sole F, Sciacqua A, Perticone F, Marcucci R, Grifoni E, Pignatelli P, Violi F; ATHERO-AF study group. Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Int J Cardiol*. 2018;264:58–63.
471. Kuo L, Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Liver cirrhosis in patients with atrial fibrillation: would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention? *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
472. Lee SR, Lee HJ, Choi EK, Han KD, Jung JH, Cha MJ, Oh S, Lip GYH. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and liver disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3295–3308.
473. Staerk L, Lip GY, Olesen JB, Fosbol EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, Gundlund A, Lindhardt TB, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Stroke and recurrent

- haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2015;351:h5876.
474. Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:14-21.
 475. Proietti M, Lip GY. Major outcomes in atrial fibrillation patients with one riskfactor: impact of time in therapeutic range observations from the SPORTIF trials. *Am J Med*. 2016;129:1110-1116.
 476. Lip GY, Nielsen PB. Should patients with atrial fibrillation and 1 Stroke risk factor (CHA2DS2-VASc Score 1 in Men, 2 in Women) be anticoagulated?. Yes: even 1 Stroke risk factor confers a real risk of Stroke. *Circulation*. 2016;133:1498-1503; discussion 1503.
 477. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA*. 2015;313:1950-1962.
 478. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, Parkhomenko A, Lopez-Sendon JL, Lopes RD, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;1:451-460.
 479. Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, Schumacher H, Brueckmann M, Schirmer SH, Kratz MT, Yusuf S, Diener HC, Hijazi Z, Wallentin L. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2481-2493.
 480. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. *PLoS One*. 2013;8:e74037.
 481. Teiger E, Thambo JB, Defaye P, Hermida JS, Abbey S, Klug D, Juliard JM, Pasquie JL, Rioufol G, Lepillier A, Elbaz M, Horvilleur J, Brenot P, Pierre B, Le Corvoisier P. Percutaneous left atrial appendage closure is a reasonable option for patients with atrial fibrillation at high risk for cerebrovascular events. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:e005841.
 482. Saw J, Fahmy P, Azzalini L, Marquis JF, Hibbert B, Morillo C, Carrizo A, Ibrahim R. Early Canadian multicenter experience with WATCHMAN for percutaneous left atrial appendage closure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28:396-401.
 483. Martin Gutierrez E, Castano M, Gualis J, Martinez-Comendador JM, Maiorano P, Castillo L, Laguna G. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiacsurgery: a meta-analysis of 280 585 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57:252-262.
 484. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate-and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:760-773.
 485. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2004;22:35-45.
 486. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J*. 2009;85:303-312.
 487. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, Hillege HL, Tuininga YS, Van Veldhuisen DJ, Ranchor AV, Van Gelder IC, RACE II Investigators. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1795-1803.
 488. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363-1373.
 489. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ; RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation?. An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace*. 2006;8:935-942.
 490. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388:818-828.
 491. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235-2243.
 492. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111:225-230.
 493. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:517-524.
 494. Figulla HR, Gietzen F, Zeymer U, Raiber M, Heggemann J, Soballa R, Hilgers R. Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Results of the Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy trial. *Circulation*. 1996;94:346-352.
 495. Hallberg P, Lindback J, Lindahl B, Stenestrand U, Melhus H. group R-H. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:959-971.
 496. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, Schmitt S, Holmes TH, Frayne SM, Phibbs CS, Yang F, Hoang DD, Ho PM, Heidenreich PA. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:660-668.
 497. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegarra MM, Shah J, Morales G, Macaulay T, Sorrell VL, Campbell CL, Gurley J, Anaya P, Nasr H, Bai R, Di Biase L, Booth DC, Jondeau G, Natale A, Roy D, Smyth S, Moliterno DJ, Elayi CS. Increased mortality among patients taking digoxin - analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*. 2013;34:1481-1488.
 498. Andrey JL, Romero S, Garcia-Egido A, Escobar MA, Corzo R, Garcia-Dominguez G, Lechuga V, Gomez F. Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract*. 2011;65:1250-1258.
 499. Flory JH, Ky B, Haynes K, S MB, Munson J, Rowan C, Strom BL, Hennessy S. Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart-failure. *BMJ Open*. 2012;2:e000888.
 500. Gheorghide M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, Butler J, Epstein AE, Patel K, Aban IB, Aronow WS, Anker SD, Ahmed A. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J*. 2013;34:1489-1497.
 501. Aguirre Davila L, Weber K, Bavendiek U, Bauersachs J, Wittes J, Yusuf S, Koch A. Digoxin-mortality: randomized vs. observational comparison in the DIG trial. *Eur Heart J*. 2019;40:3336-3341.
 502. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451.
 503. Bavendiek U, Berliner D, Davila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, Rieth A, Westenfeld R, Piorowski C, Weber K, Hanselmann A, Oldhafer M, Schallhorn S, von der Leyen H, Schroder C, Weltmann C, Stork S, Bohm M, Koch A, Bauersachs J; DIGIT-HF Investigators and Committees. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGIToxin to Improve Outcomes in patients with advanced Chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:676-684.
 504. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 1998;81:594-598.
 505. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Korv J, Lal A, Putaala J, Werring DJ. Antithrombotic treatment for secondary prevention of Stroke and other thromboembolic events in patients with Stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: a European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J*. 2019;4:198-223.
 506. Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, Hillege H, Wiesfeld AC, Lie KI. Lowdose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA*. 1992;267:3289-3293.
 507. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, McGrath L, Innes G. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Acad Emerg Med*. 2013;20:222-230.
 508. Schreck DM, Rivera AR, Tricarico VJ. Emergency management of atrial fibrillation and flutter: intravenous diltiazem versus intravenous digoxin. *Ann Emerg Med*. 1997;29:135-140.
 509. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract*. 2000;49:47-59.
 510. Siu CW, Lau CP, Lee WL, Lam KF, Tse HF. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. *Crit Care Med*. 2009;37:2174-2179; quiz 2180.
 511. Tisdale JE, Padhi ID, Goldberg AD, Silverman NA, Webb CR, Higgins RS, Paone G, Frank DM, Borzak S. A randomized, double-blind comparison of intravenous diltiazem and digoxin for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J*. 1998;135:739-747.
 512. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation*. 2012;125:945-957.
 513. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*. 2015;36:3250-3257.
 514. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, Siostrozzonek P, Heinz G. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med*. 2001;29:1149-1153.
 515. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. Acute-treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J*. 1995;16:521-528.
 516. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnold L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace*. 2007;9:498-505.
 517. Queiroga A, Marshall HJ, Clune M, Gammage MD. Ablate and pace revisited: long term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. *Heart*. 2003;89:1035-1038.
 518. Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden-death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:343-348.
 519. Wang RX, Lee HC, Hodge DO, Cha YM, Friedman PA, Rea RF, Munger TM, Jahangir A, Srivathsan K, Shen WK. Effect of pacing method on risk of sudden death after atrioventricular node ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10:696-701.
 520. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:68-76.

521. Bradley DJ, Shen WK. Overview of management of atrial fibrillation in symptomatic elderly patients: pharmacologic therapy versus AV node ablation. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:284–287.
522. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2001;344:1043–1051.
523. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation.* 2000;101:1138–1144.
524. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Committee for Practice Guidelines ESC, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knutti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Banch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobrevanu D, Faerstrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013;34:2281–2329.
525. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, Hayes DL, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:661–667.
526. Huang W, Su L, Wu S. Pacing treatment of atrial fibrillation patients with heart failure: His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation. *Card Electrophysiol Clin.* 2018;10:519–535.
527. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, Quartieri F, Calo L, Ungar A, Mont L, APAF-CRT Investigators. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J.* 2018;39:3999–4008.
528. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, Ellenbogen KA. Benefits of permanent His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation in atrial fibrillation patients with heart failure with both preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6.
529. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: cross-over open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:304–310.
530. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1944–1951.
531. Lewis RV, Irvine N, McDevitt DG. Relationships between heart rate, exercise tolerance and cardiac output in atrial fibrillation: the effects of treatment with digoxin, verapamil and diltiazem. *Eur Heart J.* 1988;9:777–781.
532. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Alings M, Rienstra M, Van den Berg MP, Van Gelder IC. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *Heart Rhythm.* 2014;11:1543–1550.
533. Roth A, Harrison E, Mitani G, Cohen J, Rahimtoola SH, Elkayam U. Efficacy and safety of medium- and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 1986;73:316–324.
534. David D, Segni ED, Klein HO, Kaplinsky E. Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation: beneficial effect of an added beta adrenergic blocking agent. *Am J Cardiol.* 1979;44:1378–1382.
535. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Heddle W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1697–1702.
536. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A. Atrioventricular node ablation and His bundle pacing. *Europace.* 2017;19:iv10–iv16.
537. Shiga T, Yoshioka K, Watanabe E, Omori H, Yagi M, Okumura Y, Matsumoto N, Kusano K, Oshiro C, Ikeda T, Takahashi N, Komatsu T, Suzuki A, Suzuki T, Sato Y, Yamashita T; AF-QOL study investigators. Paroxysmal atrial fibrillation recurrences and quality of life in symptomatic patients: a crossover study of flecainide and pilsicainide. *J Arrhythm.* 2017;33:310–317.
538. Capucci A, Piangerelli L, Ricciotti J, Gabrielli D, Guerra F. Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation. *Europace.* 2016;18:1698–1704.
539. Shi LZ, Heng R, Liu SM, Leng FY. Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2015;10:816–822.
540. Siontis KC, Ioannidis JPA, Katritsis GD, Noseworthy PA, Packer DL, Hummel JD, Jais P, Krittanayapong R, Mont L, Morillo CA, Nielsen JC, Oral H, Pappone C, Santinelli V, Weerasooriya R, Wilber DJ, Gersh BJ, Josephson ME, Katritsis DG. Radio frequency ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: meta-analysis of quality of life, morbidity, and mortality. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2:170–180.
541. Kim YG, Shim J, Choi JI, Kim YH. Radio frequency catheter ablation improves the quality of life measured with a short form-36 questionnaire in atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11:e0163755.
542. Bayes de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, Bayes-Genis A, Guindo J, Vinolas X, Garcia-Niebla J, Barbosa R, Stern S, Spodick D. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol.* 2012;45:445–451.
543. Jadidi A, Muller-Edenborn B, Chen J, Keyl C, Weber R, Allgeier J, Moreno-Weidmann Z, Trenk D, Neumann FJ, Lehrmann H, Arentz T. The duration of the amplified sinus-p-wave identifies presence of left atrial low voltage substrate and predicts outcome after pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4:531–543.
544. Dudink E, Erkkun O, Berg J, Nieuwlaar R, de Vos CB, Weijs B, Capucci A, Camm AJ, Breithardt G, Le Heuzey JY, Luermans J, Crijns H. The influence of progression of atrial fibrillation on quality of life: a report from the Euro Heart Survey. *Europace.* 2018;20:929–934.
545. Zhang YY, Qiu C, Davis PJ, Jhaveri M, Prystowsky EN, Kowey P, Weintraub WS. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REistry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RECORD-AF) – United States cohort. *Am J Cardiol.* 2013;112:79–84.
546. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Johnson DL, Weiss JP, Crandall BG, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Lappe DL, Day JD. Increasing time between first diagnosis of atrial fibrillation and catheter ablation adversely affects long-term outcomes. *Heart Rhythm.* 2013;10:1257–1262.
547. Andrade JG, Champagne J, Deyell MW, Essebag V, Lauck S, Morillo C, Sapp J, Skanes A, Theoret-Patrick P, Wells GA, Verma A; EARLY-AF Study Investigators. A randomized clinical trial of early invasive intervention for atrial fibrillation (EARLY-AF) – methods and rationale. *Am Heart J.* 2018;206:94–104.
548. Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, Morton JB, Sanders P, Kalman JM. Long-term effects of catheter ablation for lone atrial fibrillation: progressive atrial electroanatomic substrate remodeling despite successful ablation. *Heart Rhythm.* 2012;9:473–480.
549. Aliot E, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Gulizia M, Heidbuchel H, Kautzner J, Mont L, Morgan J, Ng A, Szumowski L, Themistoclakis S, Van Gelder IC, Willems S, Kirchhof P. The EAST study: redefining the role of rhythm control therapy in atrial fibrillation: EAST, the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Eur Heart J.* 2015;36:255–256.
550. Michelena HI, Powell BD, Brady PA, Friedman PA, Ezekowitz MD. Gender in atrial fibrillation: ten years later. *Gen Med.* 2010;7:206–217.
551. Sethi NJ, Feinberg J, Nielsen EE, Safi S, Gluud C, Jakobsen JC. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0186856.
552. Ha AC, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Fitzmaurice GM, Kowey PR, LeHeuzey JY, Naditch-Brule L, Prystowsky EN, Schwartz PJ, Torp-Pedersen C, Weintraub WS, Dorian P. Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation treated with rhythm control versus rate control: insights from a prospective international registry (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation: RECORD-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7:896–904.
553. Bulkova V, Fiala M, Havranek S, Simek J, Sknouril L, Januska J, Spinar J, Wichterle D. Improvement in quality of life after catheter ablation for paroxysmal versus long-standing persistent atrial fibrillation: a prospective study with 3-year follow-up. *J Am Heart Assoc.* 2014;3.
554. Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, Heinecke A, Breithardt G, Eckardt L, Bocker D. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J.* 2005;26:1292–1297.
555. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Bocker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior-posterior versus anterior/lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet.* 2002;360:1275–1279.
556. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G, Chu VA, Whitlock RP, Belle-Cote EP. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2019;21:856–863.
557. Schmidt AS, Lauridsen KG, Torp P, Bach LF, Rickers H, Lofgren B. Maximum fixed energy shocks for cardioverting atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2020;41:626–631.
558. Pliuymaekers N, Dudink E, Luermans J, Meeder JG, Lenderink T, Widdershoven J, Bucx JJJ, Rienstra M, Kamp O, Van Opstal JM, Alings M, Oomen A, Kirchhof CJ, Van Dijk VF, Ramanna H, Liem A, Dekker LR, Essers BAB, Tijssen JGP, Van Gelder IC, Crijns H; RACE ACWAS Investigators. Early or delayed cardioversion in recent-onset atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380:1499–1508.
559. Baranchuk A, Yeung C. Advanced interatrial block predicts atrial fibrillation recurrence across different populations: learning Bayes syndrome. *Int J Cardiol.* 2018;272:221–222.
560. Toufan M, Kazemi B, Molazadeh N. The significance of the left atrial volume index in prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2017;9:54–59.
561. Voskoboinik A, Kalman E, Plunkett G, Knott J, Moskovitch J, Sanders P, Kistler PM, Kalman JM. A comparison of early versus delayed elective electrical cardioversion for recurrent episodes of persistent atrial fibrillation: a multi-center study. *Int J Cardiol.* 2019;284:33–37.
562. Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart.* 2015;101:1526–1530.
563. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Scheiner MA, Lerman BB. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation.* 2000;101:1282–1287.

564. Inacio JF, da Rosa Mdos S, Shah J, Rosario J, Vissoci JR, Manica AL, Rodrigues CG. Monophasic and biphasic shock for transthoracic conversion of atrial fibrillation: systematic review and network meta-analysis. *Resuscitation*. 2016;100:66-75.
565. Kirkland S, Stiell I, AlShawabkeh T, Campbell S, Dickinson G, Rowe BH. The efficacy of pad placement for electrical cardioversion of atrial fibrillation/flutter: a systematic review. *Acad Emerg Med*. 2014;21:717-726.
566. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Branzi A. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs*. 2004;64:2741-2762.
567. Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, Silverman DI, Manning WJ. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:588-592.
568. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggreffe M, Gaita F, van Gelder I, Gorenek B, Kaski JC, Kjeldsen K, Lip GYH, Merkely B, Okumura K, Piccini JP, Potpara T, Poulsen BK, Saba M, Savellieva I, Tamargo JL, Wolpert C; ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018;20:731-732.
569. Markey GC, Salter N, Ryan J. Intravenous flecainide for emergency department management of acute atrial fibrillation. *J Emerg Med*. 2018;54:320-327.
570. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:255-262.
571. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M, Fontana G, Magnani B. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1992;70:69-72.
572. Donovan KD, Dobb GJ, Coombs LJ, Lee KY, Weekes JN, Murdock CJ, Clarke GM. Efficacy of flecainide for the reversion of acute onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1992;70:54A-55A.
573. Reisinger J, Gatterer E, Lang W, Vanicek T, Eisserer G, Bachleitner T, Niemeth C, Aicher F, Grander W, Heinze G, Kuhn P, Siostrzonek P. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J*. 2004;25:1318-1324.
574. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2003;87:121-128.
575. Galve E, Rius T, Ballester R, Artaza MA, Arnau JM, Garcia-Dorado D, Soler-Soler J. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1079-1082.
576. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Tsatsakis AM, Simantirakis EN, Chlouverakis GI. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest*. 2000;117:1538-1545.
577. Letelier LM, Udol K, Ena J, Weaver B, Guyatt GH. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163:777-785.
578. Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrback K, Phatak H, Avetisyan R, Mwamburi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012;26:167-179.
579. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch G; AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:313-321.
580. Akel T, Lafferty J. Efficacy and safety of intravenous vernakalant for the rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;23:e12508.
581. Beatch GN, Mangal B. Safety and efficacy of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm; a phase 3b randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:113.
582. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Couto B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2008;117:1518-1525.
583. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:652-659.
584. Pohjantahti-Maaroos H, Hyppola H, Lekkala M, Sinisalo E, Heikkola A, Hartikainen J. Intravenous vernakalant in comparison with intravenous flecainide in the cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8:114-120.
585. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, Ruda MY, Van Wijk LV, Harry JD, Perry KT, Touboul P, Steinbeck G, Wellens HJ. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. *Heart*. 1998;79:568-575.
586. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. *N Engl J Med*. 2004;351:2384-2391.
587. Brembilla-Perrot B, Houriez P, Beurrier D, Claudon O, Terrier de la Chaise A, Louis P. Predictors of atrial flutter with 1:1 conduction in patients treated with class I antiarrhythmic drugs for atrial tachyarrhythmias. *Int J Cardiol*. 2001;80:7-15.
588. Zhang N, Guo JH, Zhang H, Li XB, Zhang P, Xu Y. Comparison of intravenous ibutilide vs. propafenone for rapid termination of recent onset atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. 2005;59:1395-1400.
589. Conde D, Costabel JP, Caro M, Ferro A, Lambardi F, Corrales Barboza A, Lavalle Cobo A, Trivi M. Flecainide versus vernakalant for conversion of recent onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2013;168:2423-2425.
590. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernandez-Gomez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 2000;86:950-953.
591. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone inpatients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHFSTAT). The department of Veterans Affairs CHF-STAT. Investigators. *Circulation*. 1998;98:2574-2579.
592. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypka A, Wimmer G, Leisch F. Intravenous amiodarone bolus for treatment of atrial fibrillation in patients with advanced congestive heart failure or cardiogenic shock. *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116:744-749.
593. Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM, Lewalter T, Maggioni AP, Martin A, Ponikowski R, Rosenqvist M, Sanders P, Scanavacca M, Bash LD, Chazelle F, Bernhardt A, Gitt AK, Lip GY, Le Heuzey JY. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol*. 2014;172:588-594.
594. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggreffe M, Meinertz T, Parade U, Ravens U, Samol A, Steinbeck G, Treszl A, Wegscheider K, Breithardt G. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012;380:238-246.
595. Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, Tieleman RG, Crijns HJ. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Am J Cardiol*. 1999;84:147R-151R.
596. Climent VE, Marin F, Mainar L, Gomez-Aldaravi R, Martinez JG, Chorro FJ, Roman P, Sogorb F. Effects of pretreatment with intravenous flecainide on efficacy of external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:368-372.
597. Mussigbrodt A, John S, Kosiuk J, Richter S, Hindricks G, Bollmann A. Vernakalant-facilitated electrical cardioversion: comparison of intravenous vernakalant and amiodarone for drug-enhanced electrical cardioversion of atrial fibrillation after failed electrical cardioversion. *Europace*. 2016;18:51-56.
598. Singh SN, Tang XC, Reda D, Singh BN. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm*. 2009;6:152-155.
599. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med*. 1999;340:1849-1854.
600. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:542-547.
601. Alboni P, Botto GL, Boriani G, Russo G, Pacchioni F, Iori M, Pasanisi G, Mancini M, Mariconti B, Capucci A. Intravenous administration of flecainide or propafenone in patients with recent-onset atrial fibrillation does not predict adverse effects during 'pill-in-the-pocket' treatment. *Heart*. 2010;96:546-549.
602. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse G, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines S. Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. ESC-EURObservational Research Programme: the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14:1094-1103.
603. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, Laroche C, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse GH, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines SA; Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2014;35:1466-1478.
604. Arbelo E, Brugada J, Blomstrom-Lundqvist C, Laroche C, Kautzner J, Pokushalov E, Raatikainen P, Efremidis M, Hindricks G, Barrera A, Maggioni A, Tavazzi L, Dagues N, et al; on behalf of the ESC EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-term Registry Investigators. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J*. 2017;38:1303-1316.
605. Krittayaphong R, Raungrattanaamporn O, Bhuripanyo K, Sriratanasathavorn C, Pooranawattanakul S, Punlee K, Kangkagate C. A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai*. 2003;86Suppl1:58-16.
606. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J*. 2006;27:216-221.
607. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A.

- Manguso F, Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2340-2347.
608. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radio frequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:349-361.
609. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, Dubuc M, Reddy V, Nelson L, Holcomb RG, Lehmann JW, Ruskin JN; STOP AF Cryoablation Investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOPAF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1713-1723.
610. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e00454.
611. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation inpatients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1637-1644.
612. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374:2235-2245.
613. Sohara H, Ohe T, Okumura K, Naito S, Hirao K, Shoda M, Kobayashi Y, Yamauchi Y, Yamaguchi Y, Kuwahara T, Hirayama H, YeongHwa C, Kusano K, Kaitani K, Banba K, Fujii S, Kumagai K, Yoshida H, Matsushita M, Satake S, Aonuma K. HotBallon ablation of the pulmonary veins for paroxysmal AF: multicenter randomized trial in Japan. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2747-2757.
614. Hakalahti A, Biancarli F, Nielsen JC, Raatikainen MJ. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2015;17:370-378.
615. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. MANTRA-PAF Investigators. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart*. 2017;103:368-376.
616. Chen C, Zhou X, Zhu M, Chen S, Chen J, Cai H, Dai J, Xu X, Mao W. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;52:9-18.
617. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noecker G, Ardashov A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL; CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1261-1274.
618. Noseworthy PA, Gersh BJ, Kent DM, Piccini JP, Packer DL, Shah ND, Yao X. Atrial fibrillation ablation in practice: assessing CABANA generalizability. *Eur Heart J*. 2019;40:1257-1264.
619. Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, Sparks PB, Morton JB, Kalman JM. Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:232-238.
620. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L, Natale A, Hunter RJ, Schilling RJ, Miyazaki S, Tada H, Aonuma K, Yenn-Jiang L, Tao H, Ma C, Packer D, Hammill S, Gaita F. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167:1984-1989.
621. Berrueto A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, Vidal B, Arriagada G, Mendez F, Matiello M, Molina I, Brugada J. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J*. 2007;28:836-841.
622. Nedios S, Kosiuk J, Koutalas E, Kornej J, Sommer P, Arya A, Richter S, Rolf S, Husser D, Hindricks G, Bollmann A. Comparison of left atrial dimensions in CT and echocardiography as predictors of long-term success after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;43:237-244.
623. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, Reddy P, Gopinathannair R, Lakkireddy D, Dominic P. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace*. 2018;20:33-42.
624. Costa FM, Ferreira AM, Oliveira S, Santos PG, Durazzo A, Carmo P, Santos KR, Cavaco D, Parreira L, Morgado F, Adragao P. Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation. *Int J Cardiol*. 2015;184:56-61.
625. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311:498-506.
626. Kosich F, Schumacher K, Potpara T, Lip GY, Hindricks G, Kornej J. Clinical scores used for the prediction of negative events in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2019;42:320-329.
627. Kornej J, Hindricks G, Shoemaker MB, Husser D, Arya A, Sommer P, Rolf S, Saavedra P, Kanagasundram A, Patrick Whalen S, Montgomery J, Ellis CR, Darbar D, Bollmann A. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:871-876.
628. Kornej J, Hindricks G, Arya A, Sommer P, Husser D, Bollmann A. The APPLE score - a novel score for the prediction of rhythm outcomes after repeat catheter ablation of atrial fibrillation. *PLoS One*. 2017;12:e0169933.
629. Kornej J, Schumacher K, Dinov B, Kosich F, Sommer P, Arya A, Husser D, Bollmann A, Lip GY, Hindricks G. Prediction of electro-anatomical substrate and arrhythmia recurrences using APPLE, DR-FLASH and MB-LATER scores in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *Sci Rep*. 2018;8:12686.
630. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, Acou WJ, Schonbauer R, Fiedler L, Buchta P, Myrda K, Gasior M, Polonski L, Kircher S, Arya A, Sommer P, Bollmann A, Hindricks G, Rolf S. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm*. 2015;12:2207-2212.
631. Mujovic N, Marinkovic M, Markovic N, Shantsila A, Lip GY, Potpara TS. Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: the MB-LATER clinical score. *Sci Rep*. 2017;7:40828.
632. Mesquita J, Ferreira AM, Cavaco D, Moscoso Costa F, Carmo P, Marques H, Morgado F, Mendes M, Adragao P. Development and validation of a risk score for predicting atrial fibrillation recurrence after a first catheter ablation procedure - ATLAS score. *Europace*. 2018;20:f428-f435.
633. Winkle RA, Jarman JW, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, Patrawala RA. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: the CAAP-AF score. *Heart Rhythm*. 2016;13:2119-2125.
634. Canpolat U, Aytimir K, Yorgun H, Sahiner L, Kaya EB, Oto A. A proposal for a new scoring system in the prediction of catheter ablation outcomes: promising results from the Turkish Cryoablation Registry. *Int J Cardiol*. 2013;169:201-206.
635. Wojcik M, Berkowitsch A, Greiss H, Zaltsberg S, Pajitnev D, Deubner N, Hamm CW, Pitschner HF, Kuniss M, Neumann T. Repeated catheter ablation of atrial fibrillation: how to predict outcome? *Circ J*. 2013;77:2271-2279.
636. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2222-2231.
637. Trines SA, Stabile G, Arbelo E, Dagres N, Brugada J, Kautzner J, Pokushalov E, Maggioni AP, Laroche C, Anselmino M, Beinat R, Traykov V, Blomstrom-Lundqvist C. Influence of risk factors in the ESC-EHRA EORP atrial fibrillation ablation long-term registry. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42:1365-1373.
638. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, Twomey D, Ganesan AN, Rangnekar G, Roberts-Thomson CK, Lau DH, Sanders P. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1:139-152.
639. Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Cha YM, Shen WK, Brady PA, Bluhm CM, Haroldson JM, Hammill SC, Packer DL. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:1071-1078.
640. Arya A, Hindricks G, Sommer P, Huo Y, Bollmann A, Gaspar T, Bode K, Husser D, Kottkamp H, Piorkowski C. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*. 2010;12:173-180.
641. Santoro F, Di Biase L, Trivedi C, Burkhardt JD, Paoletti Perini A, Sanchez J, Horton R, Mohanty P, Mohanty S, Bai R, Santangeli P, Lakkireddy D, Reddy M, Elayi CS, Hongo R, Beheiry S, Hao S, Schweikert RA, Viles-Gonzalez J, Fassini G, Casella M, Dello Russo A, Tondo C, Natale A. Impact of uncontrolled hypertension on atrial fibrillation ablation outcome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1:164-173.
642. Letsas KP, Weber R, Burkle G, Mihos CC, Minners J, Kalusche D, Arentz T. Preablative predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace*. 2009;11:158-163.
643. Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Boonyapisit W, Pelosi FJ, Bogun F, Morady F, Oral H. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:668-672.
644. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Shaheen M, Lewis WR, Quan K, Cummings JE, Wang P, Al-Ahmad A, Venkatraman P, Nashawati E, Lakkireddy D, Schweikert R, Horton R, Sanchez J, Gallinghouse J, Hao S, Beheiry S, Cardinal DS, Zagrodzky J, Canby R, Bailey S, Burkhardt JD, Natale A. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:445-451.
645. Matiello M, Nadal M, Tamborero D, Berrueto A, Montserrat J, Embid C, Rios J, Villacastin J, Brugada J, Mont L. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace*. 2010;12:1084-1089.
646. Chilukuri K, Dalal D, Gadrey S, Marine JE, Macpherson E, Henrikson CA, Cheng A, Nazarian S, Sinha S, Spragg D, Berger R, Calkins H. A prospective study evaluating the role of obesity and obstructive sleep apnea for outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:521-525.
647. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2011;108:47-51.

648. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsunooka H, Hirata Y, Ito Y, Kuroki K, Machino T, Yamasaki H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Sato A, Aonuma K. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013;10:331-337.
649. Li L, Wang ZW, Li J, Ge X, Guo LZ, Wang Y, Guo WH, Jiang CX, Ma CS. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2014;16:1309-1314.
650. Kawakami H, Nagai T, Fujii A, Uetani T, Nishimura K, Inoue K, Suzuki J, Oka Y, Okura T, Higaki J, Ogimoto A, Ikeda S. Apnea-hypopnea index as a predictor of atrial fibrillation recurrence following initial pulmonary vein isolation: usefulness of type-3 portable monitor for sleep-disordered breathing. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;47:237-244.
651. Congrete S, Bintvihok M, Thongprayoon C, Bathini T, Boonpheng B, Sharma K, Chokesuwattanasakul R, Srivali N, Tanawuttiwat T, Cheungpasitporn W. Effect of obstructive sleep apnea and its treatment of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2018;11:145-151.
652. Deng F, Raza A, Guo J. Treating obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure reduces risk of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis. *Sleep Med*. 2018;46:5-11.
653. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Bradley DJ, Bluhm CM, Haroldson JM, Packer DL. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2308-2316.
654. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque JP, Kautzner J, Shah D, Michaud G, Wharton M, Harar D, Mahapatra S, Lambert H, Mansour M. Randomized, controlled trial of the safety and effectiveness of a contact forcesensing irrigated catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCAS-TAR) Study. *Circulation*. 2015;132:907-915.
655. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1275-1285.
656. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck KH, Vardas P, Wegscheider K. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J*. 2013;166:442-448.
657. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkley B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bansch D. CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-427.
658. Noseworthy PA, Van Houten HK, Gersh BJ, Packer DL, Friedman PA, Shah ND, Dunlay SM, Siontis KC, Piccini JP, Yao X. Generalizability of the CASTLE AF trial: catheter ablation for patients with atrial fibrillation and heart failure in routine practice. *Heart Rhythm*. 2020;17:1057-1065.
659. Kuck KH, Merkley B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schluter M, Tilz RR, Piorkowski C, Geller L, Kleemann T, Hindricks G. Catheter ablation versus best medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and congestive heart failure: the randomized AMICA trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12:e007731.
660. Packer DL, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Poole JP, Bahnson TD, Mark DB, Lee KL. Ablation of Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: Additional outcomes of the CABANA Trial. *Heart Rhythm*. 2019;16(suppl):S35.
661. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, DelloRusso A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A; PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1778-1785.
662. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, Denvir M, Bhagra S, Small S, Martin W, McMurray JJ, Petrie MC. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart*. 2011;97:740-747.
663. Jones DG, Halder SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1894-1903.
664. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, Goromoni F, Sawhney V, Duncan E, Page SP, Ullah W, Unsworth B, Mayet J, Dhinojia M, Earley MJ, Sporton S, Schilling RJ. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (theCAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:31-38.
665. Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, Alraies MC, Jones DG, Wong T, MacDonald MR, Petrie MC, Cantillon D, Tarakji KG, Kanj M, Bhargava M, Varma N, Baranowski B, Wilkoff BL, Wazni O, Callahan T, Saliba W, Chung MK. Catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1:200-209.
666. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, Sugumar H, Lockwood SM, Stokes MB, Pathik B, Nalliah CJ, Wong GR, Azzopardi SM, Gutman SJ, Lee G, Layland J, Mariani JA, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1949-1961.
667. Elgendy AY, Mahmoud AN, Khan MS, Sheikh MR, Mojaddidi MK, Omer M, Elgendy IY, Bavry AA, Ellenbogen KA, Miles WM, McKillop M. Meta-analysis comparing catheter-guided ablation versus conventional medical therapy for patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2018;122:806-813.
668. Bricono DF, Markman TM, Lupercio F, Romero J, Liang JJ, Villablanca PA, Birati EY, Garcia FC, Di Biase L, Natale A, Marchlinski FE, Santangeli P. Catheter ablation-versus conventional treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;53:19-29.
669. Ma Y, Bai F, Qin F, Li Y, Tu T, Sun C, Zhou S, Liu Q. Catheter ablation for treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18:165.
670. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, Haykal T, Ahmed S, Bachuwa G, Hassan M, Bhatt DL. Catheter ablation of atrial fibrillation with heart failure: an updated meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2018;269:170-173.
671. Khan SU, Rahman H, Talluri S, Kaluski E. The clinical benefits and mortality reduction associated with catheter ablation in subjects with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4:626-635.
672. Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart*. 2017;103:1543-1552.
673. Raymond-Paquin A, Nattel S, Wakili R, Tadros R. Mechanisms and clinical significance of arrhythmia-induced cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2018;34:1449-1460.
674. Brembilla-Perrot B, Ferreira JP, Manenti V, Sellal JM, Olivier A, Villemin T, Beurrier D, De Chillou C, Louis P, Brembilla A, Juilliere Y, Girerd N. Predictors and prognostic significance of tachycardiomyopathy: insights from a cohort of 1269 patients undergoing atrial flutter ablation. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:394-401.
675. Dagnes N, Varounis C, Gaspar T, Piorkowski C, Eitel C, Iliodromitis EK, Lekakis JP, Flevari P, Simeonidou E, Rallidis LS, Tsougos E, Hindricks G, Sommer P, Anastasiou-Nana M. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. A systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2011;17:964-970.
676. Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ, Gutman SJ, Voskoboinik A, McLellan AJA, Peck KY, Sugumar H, Iles L, Pathik B, Nalliah CJ, Wong GR, Azzopardi SM, Lee G, Mariani J, Kaye DM, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Regression of diffuse ventricular fibrosis following restoration of sinus rhythm with catheter ablation in patients with atrial fibrillation and systolic dysfunction: a substudy of the CAMERA MRI trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4:999-1007.
677. Tamborero D, Mont L, Berruzo A, Matiello M, Benito B, Sitges M, Vidal B, deCaralt TM, Perea RJ, Vatasescu R, Brugada J. Left atrial posterior wall isolation does not improve the outcome of circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:35-40.
678. Natale A, Reddy VY, Monir G, Wilber DJ, Lindsay BD, McElderry HT, Kantipudi C, Mansour MC, Melby DP, Packer DL, Nakagawa H, Zhang B, Stagg RB, Boo LM, Marchlinski FE. Paroxysmal AF. catheter ablation with a contact force sensing-catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:647-656.
679. McLellan AJ, Ling LH, Azzopardi S, Lee GA, Lee G, Kumar S, Wong MC, Walters TE, Lee JM, Looi KL, Halloran K, Stiles MK, Lever NA, Fynn SP, Heck PM, Sanders P, Morton JB, Kalman JM, Kistler PM. A minimal or maximal ablation strategy to achieve pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective multi-centre randomized controlled trial (the Minimax study). *Eur Heart J*. 2015;36:1812-1821.
680. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P; STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372:1812-1822.
681. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hormann P, Schmidt K, Horn N, Brinkmeier-Theofanopoulou M, Kunzmann K, Riexinger T, Schymik G, Merkel M, Schmitt C. Cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the prospective, randomized, controlled, noninferiority FreezeAF study. *Circulation*. 2015;132:1311-1319.
682. Dukkipati SR, Cuoco F, Kutinsky I, Aryana A, Bahnson TD, Lakkireddy D, Woollett I, Issa ZF, Natale A, Reddy VY; Heart Light Study Investigators. Pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon: a prospective, multicenter, and randomized comparison to standard radiofrequency ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1350-1360.
683. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, Wegscheider K, Treszl A, Metzner A, Eckardt L, Lewalter T, Breithardt G, Willems S; Gap-AF-AFNET 1 Investigators. Impact of complete versus incomplete circumferential lines around the pulmonary veins during catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e003337.
684. Nery PB, Belliveau D, Nair GM, Bernick J, Redpath CJ, Szczotka A, Sadek MM, Green MS, Wells G, Birnie DH. Relationship between pulmonary vein reconnection and atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2:474-483.
685. Bassiouny M, Saliba W, Hussein A, Rickard J, Diab M, Aman W, Dressing T, TtCallahan. Bhargava M, Martin DO, Shao M, Baranowski B, Tarakji K, Tchou PJ, Hakim A, Kanj M, Lindsay B, Wazni O. Randomized study of persistent atrial fibrillation ablation: ablate in sinus rhythm versus ablate complex-fractionated atrial electrograms in atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e003596.

686. Hindricks G, Sepehri Shamloo A, Lenarczyk R, Kalarus Z, Arya A, Kircher S, Darna A, Dagres N. Catheter ablation of atrial fibrillation: current status, techniques, outcomes and challenges. *Kardiol Pol*. 2018;76:1680–1686.
687. Nanthakumar K, Plumb VJ, Epstein AE, Veenhuyzen GD, Link D, Kay GN. Resumption of electrical conduction in previously isolated pulmonary veins: rationale for a different strategy? *Circulation*. 2004;109:1226–1229.
688. Verma A, Kilicaslan F, Pisano E, Marrouche NF, Fanelli R, Brachmann J, Geunther J, Potenza D, Martin DO, Cummings J, Burkhardt JD, Saliba W, Schweikert RA, Natale A. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation*. 2005;112:627–635.
689. Ouyang F, Antz M, Ernst S, Hachiya H, Mavrakis H, Deger FT, Schaumann A, Chun J, Falk P, Hennig D, Liu X, Bansch D, Kuck KH. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lassotechnique. *Circulation*. 2005;111:127–135.
690. Cheema A, Dong J, Dalal D, Marine JE, Henrikson CA, Spragg D, Cheng A, Nazarian S, Bilchick K, Sinha S, Scherr D, Almasry I, Halperin H, Berger R, Calkins H. Incidence and time course of early recovery of pulmonary vein conduction after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:387–391.
691. Pratola C, Baldo E, Notarstefano P, Toselli T, Ferrari R. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation: is the persistence of all intraprocedural targets necessary for long-term maintenance of sinus rhythm? *Circulation*. 2008;117:136–143.
692. Rajappan K, Kistler PM, Earley MJ, Thomas G, Izquierdo M, Sporton SC, Schilling RJ. Acute and chronic pulmonary vein reconnection after atrial fibrillation ablation: a prospective characterization of anatomical sites. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:1598–1605.
693. Bansch D, Bittkau J, Schneider R, Schneider C, Wendig I, Akin I, Nienaber CA. Circumferential pulmonary vein isolation: wait or stop early after initial successful pulmonary vein isolation? *Europace*. 2013;15:183–188.
694. Nakamura K, Naito S, Kaseno K, Tsukada N, Sasaki T, Hayano M, Nishiuchi S, Fuke E, Miki Y, Sakamoto T, Nakamura K, Kumagai K, Kataoka A, Takaoka H, Kobayashi Y, Funabashi N, Oshima S. Optimal observation time after completion of circumferential pulmonary vein isolation for atrial fibrillation to prevent chronic pulmonary vein reconnections. *Int J Cardiol*. 2013;168:5300–5310.
695. Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J, Petru J, Wichterle D, Shah D, Lambert H, Yulzari A, Wissner E, Kuck KH. Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:327–333.
696. Jiang RH, Po SS, Tung R, Liu Q, Sheng X, Zhang ZW, Sun YX, Yu L, Zhang P, Fu GS, Jiang CY. Incidence of pulmonary vein conduction recovery in patients without clinical recurrence after ablation of paroxysmal atrial fibrillation: mechanistic implications. *Heart Rhythm*. 2014;11:969–976.
697. Kim TH, Park J, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Pulmonary vein reconnection predicts good clinical outcome after second catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2017;19:961–967.
698. Bordignon S, Furnkranz A, Perrotta L, Dugo D, Konstantinou A, Nowak B, Schulte-Hahn B, Schmidt B, Chun KR. High rate of durable pulmonary vein isolation after second-generation cryoballoon ablation: analysis of repeat procedures. *Europace*. 2015;17:725–731.
699. Ullah W, McLean A, Tayebjee MH, Gupta D, Ginks MR, Hayward GA, O'Neill M, Lambiasi PD, Earley MJ, Schilling RJ; Group UKMT. Randomized trial comparing pulmonary vein isolation using the SmartTouch catheter with or without real-time contact force data. *Heart Rhythm*. 2016;13:1761–1767.
700. Philips T, Taghji P, El Haddad M, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Y, Tavernier R, Duytschaever M. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *Europace*. 2018;20:f419–f427.
701. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:1631–1635.
702. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2044–2053.
703. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1125–1137.
704. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1138–1147.
705. Jais P, O'Neill MD, Takahashi Y, Jönsson A, Hocini M, Sacher F, Sanders P, Kodali S, Rostock T, Rotter M, Clementy J, Haissaguerre M. Stepwise catheter ablation of chronic atrial fibrillation: importance of discrete anatomic sites for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:S28–S36.
706. Atienza F, Almendral J, Jalife J, Zlochiver S, Ploutz-Snyder R, Torrecilla EG, Arenal A, Kalifa J, Fernandez-Aviles F, Berenfeld O. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. *Heart Rhythm*. 2009;6:33–40.
707. Stavrakis S, Nakagawa H, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R, Jackman WM. The role of the autonomic ganglia in atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1:1–13.
708. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Mohanty S, Sanchez JE, Trivedi C, Gunes M, Gokoglan Y, Gianni C, Horton RP, Themistoclakis S, Gallinghouse GJ, Bailey S, Zagrodzky JD, Hongo RH, Beheiry S, Santangeli P, Casella M, Dello Russo A, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Lakkireddy D, Tondo C, Natale A. Left atrial appendage isolation in patients with longstanding persistent atrial fibrillation undergoing catheter ablation: BELIEF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1929–1940.
709. Gianni C, Mohanty S, Di Biase L, Metz T, Trivedi C, Gokoglan Y, Gunes MF, Bai R, Al-Ahmad A, Burkhardt JD, Gallinghouse GJ, Horton RP, Hranitzky PM, Sanchez JE, Halbfass P, Muller P, Schade A, Deneke T, Tomassoni GF, Natale A. Acute and early outcome of focal impulse and rotor modulation (FIRM)-guided rotors-only ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13:830–835.
710. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, Riley MP, Lin D, Frankel DS, Supple GE, Garcia FC, Dixit S, Callans DJ, Marchlinski FE. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13:374–382.
711. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giazitzoglou E, Siontis GC, Po SS, Camm AJ, Ioannidis JP. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2318–2325.
712. Arbelo E, Guiu E, Ramos P, Bisbal F, Borrás R, Andreu D, Tolosana JM, Berrueto A, Brugada J, Mont L. Benefit of left atrial roof linear ablation in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective, randomized study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000877.
713. Da Costa A, Levallois M, Romeyer-Bouchard C, Bisch L, Gate-Martinet A, Isaac K. Remote-controlled magnetic pulmonary vein isolation combined with superior vena cava isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108:163–171.
714. Wong KC, Paisey JR, Sopher M, Balasubramaniam R, Jones M, Qureshi N, Hayes CR, Ginks MR, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. No benefit of complex fractionated atrial electrogram ablation in addition to circumferential pulmonary vein ablation and linear ablation: Benefit of Complex Ablation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:1316–1324.
715. Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Luker J, Servatius H, Schaffer B, Moser J, Hoffmann BA, Steven D. Pulmonary vein isolation versus defragmentation: the CHASE-AF clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2743–2752.
716. Faustino M, Pizzi C, Agricola T, Xhyheri B, Costa GM, Flacco ME, Capasso L, Cicolini G, Di Girolamo E, Leonzio L, Manzoli L. Stepwise ablation approach versus pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: randomized controlled trial. *Heart Rhythm*. 2015;12:1907–1915.
717. Scott PA, Silberbauer J, Murgatroyd FD. The impact of adjunctive complex fractionated atrial electrogram ablation and linear lesions on outcomes in persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. 2016;18:359–367.
718. Driessen AHG, Berger WR, Krul SPJ, van den Berg NWE, Neefs J, Piersma FR, Chan Pin Yin D, de Jong J, van Boven WP, de Groot JR. Ganglion plexus ablation in advanced atrial fibrillation: the AFACT study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1155–1165.
719. Qin M, Liu X, Wu SH, Zhang XD. Atrial substrate modification in atrial fibrillation: targeting GP or CFAE? Evidence from meta-analysis of clinical trials. *PLoS One*. 2016;11:e0164989.
720. Hu X, Jiang J, Ma Y, Tang A. Is there still a role for additional linear ablation in addition to pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation? An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016;209:266–274.
721. Wynn GJ, Panikker S, Morgan M, Hall M, Waktare J, Markides V, Hussain W, Salukhe T, Modi S, Jarman J, Jones DG, Snowdon R, Todd D, Wong T, Gupta D. Biatrial linear ablation in sustained nonpermanent AF: results of the substrate modification with ablation and antiarrhythmic drugs in nonpermanent atrial fibrillation (SMAN-PAF) trial. *Heart Rhythm*. 2016;13:399–406.
722. Zhang Z, Letsas KP, Zhang N, Efremidis M, Xu G, Li G, Liu T. Linear ablation following pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39:623–630.
723. Fink T, Schluter M, Heeger CH, Lemes C, Maurer T, Reissmann B, Riedl J, Rottner L, Santoro F, Schmidt B, Wohlmuth P, Mathew S, Sohns C, Ouyang F, Metzner A, Kuck KH. Stand-alone pulmonary vein isolation versus pulmonary vein isolation with additional substrate modification as index ablation procedures in patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: the randomized ALSTER-Long-AF trial (Ablation at St. Georg Hospital for longstanding persistent atrial fibrillation). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10.
724. Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Joung B, Lee MH, Pak HN. Does additional electrogram-guided ablation after linear ablation reduce recurrence after catheter ablation for longstanding persistent atrial fibrillation? A prospective randomized study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e004811.
725. Kircher S, Arya A, Altmann D, Rolf S, Bollmann A, Sommer P, Dagres N, Richter S, Breithardt OA, Dinov B, Husser D, Eitel C, Gaspar T, Piorowski C, Hindricks G. Individually tailored vs. standardized substrate modification during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: a randomized study. *Europace*. 2018;20:1766–1775.
726. Ammar-Busch S, Bourier F, Reents T, Semmler V, Telishevska M, Kathan S, Hofmann M, Hessling G, Deisenhofer I. Ablation of complex fractionated electrograms with or without Additional LINEar Lesions for Persistent Atrial Fibrillation (the ADLINE trial). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28:636–641.
727. Blandino A, Bianchi F, Grossi S, Biondi-Zoccai G, Conte MR, Gaido L, Gaita F, Scaglione M, Rametta F. Left atrial substrate modification targeting low-voltage areas for catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40:199–212.

728. Yang B, Jiang C, Lin Y, Yang G, Chu H, Cai H, Lu F, Zhan X, Xu J, Wang X, Ching CK, Singh B, Kim YH, Chen M; STABLE-SR Investigators. STABLE-SR (Electrophysiological Substrate Ablation in the Left Atrium During Sinus Rhythm) for the treatment of nonparoxysmal atrial fibrillation: a prospective, multicenter randomized clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:pii:e005405.
729. Yu HT, Shim J, Park J, Kim IS, Kim TH, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Kim YH, Pak HN. Pulmonary vein isolation alone versus additional linear ablation in patients with persistent atrial fibrillation converted to paroxysmal type with antiarrhythmic drug therapy: a multicenter, prospective, randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:pii: e004915.
730. Wang YL, Liu X, Zhang Y, Jiang WF, Zhou L, Qin M, Zhang DL, Zhang XD, Wu SH, Xu K. Optimal endpoint for catheter ablation of longstanding persistent atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41:172–178.
731. Perez FJ, Schubert CM, Parvez B, Pathak V, Ellenbogen KA, Wood MA. Longterm outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:393–401.
732. Natale A, Newby KH, Pisano E, Leonelli F, Fanelli R, Potenza D, Beheiry S, Tomassoni G. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1898–1904.
733. Shah DC, Sunthorn H, Burri H, Gentil-Baron P. Evaluation of an individualized strategy of cavotricuspid isthmus ablation as an adjunct to atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:926–930.
734. Neumann T, Kuniss M, Conradi G, Janin S, Berkowitsch A, Wojcik M, Rixe J, Erkapic D, Zaltsberg S, Rolf A, Bachmann G, Dill T, Hamm CW, Pitschner HF. MEDAFI-Trial (Micro-embolization during ablation of atrial fibrillation): comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon technique vs. radiofrequency energy. *Europace*. 2011;13:37–44.
735. Herrera Siklody C, Deneke T, Hocini M, Lehrmann H, Shin DI, Miyazaki S, Henschke S, Fluegel P, Schiebeling-Romer J, Bansmann PM, Bourdias T, Dousset V, Haissaguerre M, Arentz T. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:681–688.
736. Herrera Siklody C, Arentz T, Minners J, Jesel L, Stratz C, Valina CM, Weber R, Kalusche D, Toti F, Morel O, Trenk D. Cellular damage, platelet activation, and inflammatory response after pulmonary vein isolation: a randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation. *Heart Rhythm*. 2012;9:189–196.
737. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Baranova V, Losik D, Bairamova S, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. Cryoballoon versus radiofrequency for pulmonary vein re-isolation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:274–279.
738. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck KH, Kuniss M, Lewalter T, Spitzer S, Willems S, Senges J, Junger C, Hoffmann E. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:1–7.
739. Perez-Castellano N, Fernandez-Cavazos R, Moreno J, Canadas V, Conde A, Gonzalez-Ferrer JJ, Macaya C, Perez-Villacastin J. The COR trial: a randomized study with continuous rhythm monitoring to compare the efficacy of cryoenergy and radiofrequency for pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2014;11:8–14.
740. Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, Duncan ER, Lovell MJ, Tayebjee MH, Ullah W, Siddiqui MS, Mc LA, Richmond L, Kirkby C, Ginks MR, Dhinoja M, Sporton S, Earley MJ, Schilling RJ. Point-by-point radiofrequency ablation versus the cryoballoon: a novel combined approach: a randomized trial comparing 3 methods of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation (the CryoVersus RF trial). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:1307–1314.
741. Squara F, Zhao A, Marijon E, Latcu DG, Providencia R, Di Giovanni G, Jauvert G, Jourda F, Chierchia GB, De Asmundis C, Ciconte G, Alonso C, Grimard C, Boveda S, Cauchemez B, Saoudi N, Brugada P, Albenque JP, Thomas O. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicentre European evaluation. *Europace*. 2015;17:718–724.
742. Straube F, Dorwarth U, Ammar-Busch S, Peter T, Noelker G, Massa T, Kuniss M, Ewertens NC, Chun KR, Tebbenjohanns J, Tilz R, Kuck KH, Ouarrak T, Senges J, Hoffmann E; Freeze Cohort Investigators. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation. *Europace*. 2016;18:368–375.
743. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck K, Kuniss M, Willems S, Deneke T, Tebbenjohanns J, Gerdts-Li JH, Spitzer S, Senges J, Hochadel M, Hoffmann E. German ablation registry: cryoballoon vs. radiofrequency ablation in paroxysmal atrial fibrillation – one-year outcome data. *Heart Rhythm*. 2016;13:836–844.
744. Boveda S, Providencia R, Defaye P, Pavin D, Cebron JP, Anselme F, Halimi F, Khoeiry Z, Combes N, Combes S, Jacob S, Albenque JP, Sousa P. Outcomes after cryoballoon or radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation: a multicentric propensity-score matched study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;47:133–142.
745. Kuck KH, Furnkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schluter M, Elvan A, Lim HW, Kueffer FJ, Arentz T, Albenque JP, Tondo C, Kuhne M, Stichlerling C, Brugada J, FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J*. 2016;37:2858–2865.
746. Buist TJ, Adiyaman A, Smit JJJ, Ramdat Misier AR, Elvan A. Arrhythmia-free survival and pulmonary vein reconnection patterns after second-generation cryoballoon and contact-force radiofrequency pulmonary vein isolation. *Clin Res Cardiol*. 2018;107:498–506.
747. Gunawardene MA, Hoffmann BA, Schaeffer B, Chung DU, Moser J, Akbulak RO, Jularic M, Eickholt C, Nuehrich J, Meyer C, Willems S. Influence of energy source on early atrial fibrillation recurrences: a comparison of cryoballoon vs. radiofrequency current energy ablation with the endpoint of unexcitability in pulmonary vein isolation. *Europace*. 2018;20:43–49.
748. Mortzell D, Arbelo E, Dagues N, Brugada J, Laroche C, Trines SA, Malmborg H, Högund N, Tavazzi L, Pokushalov E, Stabile G, Blomstrom-Lundqvist C; ESC-EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term Registry Investigators. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for atrial fibrillation: a study of outcome and safety based on the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry and the Swedish catheter ablation registry. *Europace*. 2019;21:581–589.
749. Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Greiss H, Hamm CW, Sperzel J, Neumann T, Kuniss M. Ice or fire? Comparison of second-generation cryoballoon ablation and radiofrequency ablation in patients with symptomatic persistent atrial fibrillation and an enlarged left atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29:375–384.
750. Murray MI, Arnold A, Younis M, Varghese S, Zeiher AM. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2018;107:658–669.
751. Chen CF, Gao XF, Duan X, Chen B, Liu XH, Xu YZ. Comparison of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation between cryoballoon and radiofrequency: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;48:351–366.
752. Buiatti A, von Olshausen G, Barthel P, Schneider S, Luik A, Kaess B, Laugwitz KL, Hoppmann P. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized and observational studies. *Europace*. 2017;19:378–384.
753. Cardoso R, Mendirichaga R, Fernandes G, Healy C, Lambrakos LK, Viles-Gonzalez JF, Goldberger JJ, Mitrani RD. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:1151–1159.
754. Kabunga P, Phan K, Ha H, Sy RW. Meta-analysis of contemporary atrial fibrillation ablation strategies: irrigated radiofrequency versus duty-cycled phased radio frequency versus cryoballoon ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2:377–390.
755. Bollmann A, Ueberham L, Schuler E, Wiedemann M, Reithmann C, Sause A, Tebbenjohanns J, Schade A, Shin DI, Staudt A, Zacharowsky U, Ulbrich M, Wetzel U, Neuser H, Bode K, Kuhlen R, Hindricks G. Cardiac tamponade in catheter ablation of atrial fibrillation: German-wide analysis of 21 141 procedures in the Helios atrial fibrillation ablation registry (SAFER). *Europace*. 2018;20:1944–1951.
756. Ueberham L, Schuler E, Hindricks G, Kuhlen R, Bollmann A. SAFER. *Eur Heart J*. 2018;39:2023–2024.
757. Hummel J, Michaud G, Hoyt R, DeLurgio D, Rasekh A, Kusumoto F, Giudici M, Dan D, Tschopp D, Calkins H, Boersma L; TTOP-AF Investigators. Phased RF ablation in persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11:202–209.
758. Boersma LV, van der Voort P, Debruyne P, Dekker L, Simmers T, Rossenbacker T, Balt J, Wijffels M, Degreef Y. Multielectrode pulmonary vein isolation versus single tip wide area catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a multinational multicenter randomized clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e003151.
759. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakahara S, Hori Y, Iso K, Watanabe R, Arai M, Wakamatsu Y, Kurokawa S, Mano H, Nakai T, Ohkubo K, Hirayama A. Hot balloon versus cryoballoon ablation for atrial fibrillation: lesion characteristics and middle-term outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e005861.
760. Ucer E, Janeczko Y, Seegers J, Fredersdorf S, Friemel S, Poschenrieder F, Maier LS, Jungbauer CG. A Randomized Trial to compare the acute reconnection after pulmonary vein 1 Isolation with Laser-Balloon versus radiofrequency Ablation: RATISBONA trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29:733–739.
761. De Greef Y, Stroker E, Schwagten B, Kupics K, De Cocker J, Chierchia GB, deAsmundis C, Stockman D, Buyssechaert I. Complications of pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: predictors and comparison between four different ablation techniques: results from the Middelheim PVI-registry. *Europace*. 2018;20:1279–1286.
762. Steinbeck G, Sinner MF, Lutz M, Muller-Nurasyid M, Kaab S, Reinecke H. Incidence of complications related to catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter: a nationwide in-hospital analysis of administrative data for Germany in 2014. *Eur Heart J*. 2018;39:4020–4029.
763. Fink T, Metzner A, Willems S, Eckardt L, Ince H, Brachmann J, Spitzer SG, Deneke T, Schmitt C, Hochadel M, Senges J, Rillig A. Procedural success, safety and patients satisfaction after second ablation of atrial fibrillation in the elderly: results from the German ablation registry. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:1354–1363.
764. Szegei D, Szeplaki G, Herczeg S, Tahin T, Sallo Z, Nagy VK, Oszthheimer I, Ozcan EE, Merkely B, Geller L. Repeat procedure is a new independent predictor of complications of atrial fibrillation ablation. *Europace*. 2019;21:732–737.
765. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Lesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:32–38.
766. Lee G, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Medi C, Rosso R, Teh A, Halloran K, Kalman JM. Low risk of major complications associated with pulmonary vein atrial isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:163–168.
767. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K, Grover P, Singh V, Vallurupalli S, Savani GT, Badheka A, Tuliani T, Dabhadkar K, Dibu G, Reddy YM, Sewani A, Kowalski M, Mitrani R, Paydak H, Viles-Gonzalez JF. In-hospital

- complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation*. 2013;128:2104–2112.
769. Tripathi B, Arora S, Kumar V, Abdelrahman M, Lahewala S, Dave M, Shah M, Tan B, Savani S, Badheka A, Gopalan R, Shantha GPS, Viles-Gonzalez J, Deshmukh A. Temporal trends of in-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States: an update from Nationwide Inpatient Sample database (2011–2014). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29:715–724.
770. Voskoboinik A, Sparks PB, Morton JB, Lee G, Joseph SA, Hawson JJ, Kistler PM, Kalman JM. Low rates of major complications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation maintained over 14 years: a single centre experience of 2750 consecutive cases. *Heart Lung Circ*. 2018;27:976–983.
771. Berger WR, Meulendijks ER, Limpens J, van den Berg NWE, Neefs J, Driessen AHG, Krul SPJ, van Boven WJP, de Groot JR. Persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of invasive strategies. *Int J Cardiol*. 2019;278:137–143.
772. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, Pierce WJ, Steinberg JS. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:661–667.
773. Sawhney N, Anousheh R, Chen WC, Narayan S, Feld GK. Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2009;104:366–372.
774. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Kokturk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year followup. *Circulation*. 2010;122:2368–2377.
775. Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, Zoppo F, Mantica M, Turco P, Iuliano A, Forleo G, La Rocca V, Stabile G. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace*. 2010;12:181–187.
776. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, Lellouche N, Knecht S, Wright M, Nault I, Miyazaki S, Scavee C, Clementy J, Haissaguerre M, Jais P. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:160–166.
777. Medi C, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Halloran K, Rosso R, Vohra JK, Kumar S, Kalman JM. Pulmonary vein atrial isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:137–141.
778. Schreiber D, Rostock T, Frohlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA, Luker J, Berner I, Schaffer B, Wegscheider K, Lezius S, Willems S, Steven D. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the step wise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:308–317.
779. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, Ramoul K, Komatsu Y, Roten L, Jadidi A, Lintan N, Pedersen M, Daly M, O'Neill M, Knecht S, Weerasooriya R, Rostock T, Manning M, Cochet H, Shah AJ, Yeim S, Denis A, Derval N, Hocini M, Sacher F, Haissaguerre M, Jais P. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:18–24.
780. Bertaglia E, Senatore G, De Michieli L, De Simone A, Amellone C, Ferretto S, La Rocca V, Giuggia M, Corrado D, Zoppo F, Stabile G. Twelve-year follow-up of catheter ablation for atrial fibrillation: a prospective, multicenter, randomized study. *Heart Rhythm*. 2017;14:486–492.
781. Skelly A, Hashimoto R, Al-Khatib S, et al. Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation [Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305763/> (consultado 20 Abril 2015).
782. Zheng YR, Chen ZY, Ye LF, Wang LH. Long-term stroke rates after catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12:507–514.
783. Reynolds MR, Walczak J, White SA, Cohen DJ, Wilber DJ. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:615–623.
784. Walfridsson H, Walfridsson U, Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Janzon M, Levin LA, Aronsson M, Hindricks G, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. 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;17:215–221.
785. De Greef Y, Schwagten B, Chierchia GB, de Asmundis C, Stockman D, Buysschaert I. Diagnosis-to-ablation time as a predictor of success: early choice for pulmonary vein isolation and long-term outcome in atrial fibrillation: results from the Middelheim-PVI registry. *Europace*. 2018;20:589–595.
786. Wong CX, Abed HS, Molaei P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, Leong DP, Lau DH, Middeldorp ME, Roberts-Thomson KC, Wittter GA, Abhayaratna WP, Worthley SG, Sanders P. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1745–1751.
787. Kang JH, Lee DI, Kim S, Kim MN, Park YM, Ban JE, Choi JJ, Lim HE, Park SW, Kim YH. Prediction of long-term outcomes of catheter ablation of persistent atrial fibrillation by parameters of preablation DC cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:1165–1170.
788. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JPM, Finnie JW, Samuel CS, Royce SG, Twomey DJ, Thanigaimani S, Kalman JM, Sanders P. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1–11.
789. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, Salcedo J, Patrawala RA. Impact of obesity on atrial fibrillation ablation: patient characteristics, long-term outcomes, and complications. *Heart Rhythm*. 2017;14:819–827.
790. De Maat GE, Mulder B, Berettyi WL, Al-Jazairi MIH, Tan YES, Wiesfeld ACP, Mariani MA, Van Gelder IC, Rienstra M, Blaauw Y. Obesity is associated with impaired long-term success of pulmonary vein isolation: a plea for risk factor-management before ablation. *Open Heart*. 2018;5:e000771.
791. Glover BM, Hong KL, Dagnes N, Arbelo E, Laroche C, Riahi S, Bertini M, Mikhaylov EN, Galvin J, Kiliszek M, Pokushalov E, Kautzner J, Calvo N, Blomstrom-Lundqvist C, Brugada J; ESC-EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term Registry Investigators. Impact of body mass index on the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart*. 2019;105:244–250.
792. Chang SL, Tuan TC, Tai CT, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, Tsao HM, Chang CJ, Tsai WC, Chen SA. Comparison of outcome in catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2009;103:67–72.
793. Tang RB, Dong JZ, Liu XP, Long DY, Yu RH, Kalifa J, Ma CS. Metabolic syndrome and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ J*. 2009;73:438–443.
794. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Pump A, Santangeli P, Burkhardt D, Gallinghouse JG, Horton R, Sanchez JE, Bailey S, Zagrodzky J, Natale A. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1295–1301.
795. Mulder AA, Wijffels MC, Wever EF, Kelder JC, Boersma LV. Arrhythmia detection after atrial fibrillation ablation: value of incremental monitoring time. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:164–169.
796. Steven D, Rostock T, Lutomsky B, Klemm H, Servatius H, Drewitz I, Friedrichs K, Ventura R, Meinertz T, Willems S. What is the real atrial fibrillation burden after catheter ablation of atrial fibrillation? A prospective rhythm analysis in pacemaker patients with continuous atrial monitoring. *Eur Heart J*. 2008;29:1037–1042.
797. Kaitani K, Inoue K, Kobori A, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano KF, Shimizu W, Kamakura S, Morimoto T, Kimura T, Shizuta S. EAST-AF Trial Investigators. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *Eur Heart J*. 2016;37:610–618.
798. Willems S, Khairy P, Andrade JG, Hoffmann BA, Levesque S, Verma A, Weerasooriya R, Novak P, Arentz T, Deisenhofer I, Rostock T, Steven D, Rivard L, Guerra PG, Dyrda K, Mondesert B, Dubuc M, Thibault B, Talajic M, Roy D, Nattel S, Macle L; ADVICE Trial Investigators. Redefining the blanking period after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: insights from the ADVICE (Adenosine Following Pulmonary Vein Isolation to Target Dormant Conduction Elimination) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e003909.
799. Klemm HU, Ventura R, Rostock T, Brandstrup B, Risius T, Meinertz T, Willems S. Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:146–150.
800. Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J, Cheng A, Spragg D, Lamiy SZ, Meininger G, Henrikson CA, Marine JE, Berger R, Calkins H. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:134–139.
801. Oral H, Veerareddy S, Good E, Hall B, Cheung P, Tamirisa K, Han J, Fortino J, Chugh A, Bogun F, Pelosi FJ, Morady F. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:920–924.
802. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerdts-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency-catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*. 2005;112:307–313.
803. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, Donnici G, De Simone A, Zoppo F, Turco P, Pascotto P, Fazzari M. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmic recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:873–876.
804. Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, Bala R, Dixit S, Riley M, Russo AM, Hutchinson MD, Cooper J, Verdino R, Patel V, Joy PS, Gerstenfeld EP. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). *Circulation*. 2009;120:1036–1040.
805. Duytschaever M, Demolder A, Phipps T, Sarkozy A, El Haddad M, Taghji P, Knecht S, Tavernier R, Vandekerckhove Y, De Potter T. Pulmonary vein isolation With vs. without continued antiarrhythmic drug treatment in subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDERAF): results from a multicenter and omized trial. *Eur Heart J*. 2018;39:1429–1437.
806. Mardigan V, Verma A, Birnie D, Guerra P, Redfern D, Becker G, Champagne J, Sapp J, Gula L, Parkash R, Macle L, Crystal E, O'Hara G, Khaykin Y, Sturmer M, Veenhuyzen GD, Greiss I, Sarrazin JF, Mangat I, Novak P, Skanes A, Roux JF, Chauhan V, Hadjis T, Morillo CA, Essebag V. Anticoagulation management pre-and post atrial fibrillation ablation: a survey of Canadian centres. *Can J Cardiol*. 2013;29:219–223.
807. Nakahara S, Hori Y, Kobayashi S, Sakai Y, Taguchi I, Takayanagi K, Nagashima K, Sonoda K, Kogawa R, Sasaki N, Watanabe I, Okumura Y. Epicardial adipose tissue-based defragmentation approach to persistent atrial fibrillation: its impact on complex fractionated electrograms and ablation outcome. *Heart Rhythm*. 2014;11:1343–1351.
808. Chao TF, Hung CL, Tsao HM, Lin YJ, Yun CH, Lai YH, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chang HY, Kuo JY, Yeh HI, Wu TJ, Hsieh MH, Yu WC, Chen SA. Epicardial

- adipose tissue thickness and ablation outcome of atrial fibrillation. *PLoS One*. 2013;8:e74926.
809. Masuda M, Mizuno H, Enchi Y, Minamiguchi H, Konishi S, Ohtani T, Yamaguchi O, Okuyama Y, Nanto S, Sakata Y. Abundant epicardial adipose tissue surrounding the left atrium predicts early rather than late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;44:31-37.
 810. Sepelhi Shamloo A, Dagues N, Dinov B, Sommer P, Husser-Bollmann D, Bollmann A, Hindricks G, Arya A. Is epicardial fat tissue associated with atrial fibrillation recurrence after ablation? A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardio Heart Vasc*. 2019;22:132-138.
 811. Blanche C, Tran N, Rigamonti F, Burri H, Zimmermann M. Value of P-wave signal averaging to predict atrial fibrillation recurrences after pulmonary vein isolation. *Europace*. 2013;15:198-204.
 812. Bhargava M, Di Biase L, Mohanty P, Prasad S, Martin DO, Williams-Andrews M, Wazni OM, Burkhardt JD, Cummings JE, Khaykin Y, Verma A, Hao S, Beheiry S, Hongo R, Rossillo A, Raviele A, Bonso A, Themistoclakis S, Stewart K, Saliba WJ, Schweikert RA, Natale A. Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from multicenter study. *Heart Rhythm*. 2009;6:1403-1412.
 813. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Patrawala RA. Long-term results of atrial fibrillation ablation: the importance of all initial ablation failures undergoing a repeat ablation. *Am Heart J*. 2011;162:198-200.
 814. Mohanty S, Mohanty P, Bai DIBL, Trivedi R, Santangeli C, Santoro P, Hongo R, Hao RS, Beheiry S, Burkhardt D, Gallingshouse JG, Horton R, Sanchez JE, Bailey S, Hranitzky PM, Zagrodzky J, Natale A. Long-term outcome of catheter ablation in atrial fibrillation patients with coexistent metabolic syndrome and obstructive sleep apnea: impact of repeat procedures versus lifestyle changes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:930-938.
 815. Ejima K, Shoda M, Arai K, Suzuki A, Yagishita D, Yagishita Y, Yashiro B, Sato T, Manaka T, Ashihara K, Hagiwara N. Impact of diastolic dysfunction on the outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2013;164:88-93.
 816. Hocini M, Sanders P, Deisenhofer I, Jais P, Hsu LF, Scavee C, Weerasoriya R, Raybaud F, Macle L, Shah DC, Garrigue S, Le Metayer P, Clementy J, Haissaguerre M. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses. *Circulation*. 2003;108:1172-1175.
 817. Chen YW, Bai R, Lin T, Salim M, Sang CH, Long DY, Yu RH, Tang RB, Guo XY, Yan XL, Nie JG, Du X, Dong JZ, Ma CS. Pacing or ablation: which is better for paroxysmal atrial fibrillation-related tachycardia-bradycardia syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37:403-411.
 818. Inada K, Yamane T, Tokutake K, Yokoyama K, Mishima T, Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Matsuo S, Shibayama K, Miyayama S, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. The role of successful catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses: outcome during a 5-year follow-up. *Europace*. 2014;16:208-213.
 819. Cummings JE, Schweikert R, Saliba W, Hao S, Martin DO, Marrouche NF, Burkhardt JD, Kilicaslan F, Verma A, Beheiry S, Belden W, Natale A. Left atrial flutter following pulmonary vein antrum isolation with radiofrequency energy: linear lesions or repeat isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:293-297.
 820. Schneider R, Lauschke J, Tischer T, Schneider C, Voss W, Moehlenkamp F, Glass A, Diedrich D, Bansch D. Pulmonary vein triggers play an important role in the initiation of atrial flutter: initial results from the prospective randomized Atrial Fibrillation Ablation in Atrial Flutter (Triple A) trial. *Heart Rhythm*. 2015;12:865-871.
 821. Patel NJ, Deshmukh A, Pau D, Goyal V, Patel SV, Patel N, Agnihotri K, Asirvatham S, Noseworthy P, Di Biase L, Natale A, Viles-Gonzalez JF. Contemporary utilization and safety outcomes of catheter ablation of atrial flutter in the United States: analysis of 89,638 procedures. *Heart Rhythm*. 2016;13:1317-1325.
 822. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;12:2-14.
 823. Melby SJ, Zierer A, Bailey MS, Cox JL, Lawton JS, Munfakh N, Crabtree TD, Moazami N, Huddleston CB, Moon MR, Damiano RJJ. A new era in the surgical treatment of atrial fibrillation: the impact of ablation technology and lesion set on procedural efficacy. *Ann Surg*. 2006;244:583-592.
 824. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJJ, Gillinov AM, Bakaeen FG, Edgerton JR, Philpott JM, McCarthy PM, Bolling SF, Roberts HG, Thourani VH, Suri RM, Shemin RJ, Firestone S, Ad N. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2017;103:329-341.
 825. Belley-Cote EP, Singal RK, McClure G, Devereaux K, Brady K, An K, Healey JS, Connolly SJ, Whitlock RP. Perspective and practice of surgical atrial fibrillation ablation: an international survey of cardiac surgeons. *Europace*. 2019;21:445-450.
 826. Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:1029-1035.
 827. McClure GR, Belley-Cote EP, Jaffer IH, Dvirnik N, An KR, Fortin G, Spence J, Healey J, Singal RK, Whitlock RP. Surgical ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace*. 2018;20:1442-1450.
 828. Osmancik P, Budera P, Talavera D, Hlavicka J, Herman D, Holy J, Cervinka P, Smid J, Hanak P, Hatala R, Widimsky P. Five-year outcomes in cardiac surgery patients with atrial fibrillation undergoing concomitant surgical ablation versus no ablation. The long-term follow-up of the PRAGUE-12 study. *Heart Rhythm*. 2019;16:1334-1340.
 829. Sharples L, Everett C, Singh J, Mills C, Spyt T, Abu-Omar Y, Fynn S, Thorpe B, Stoneman V, Goddard H, Fox-Rushby J, Nashef S. Amaze: a double-blind, multi-centre randomised controlled trial to investigate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of adding an ablation device-based maze procedure as an adjunct to routine cardiac surgery for patients with pre-existing atrial fibrillation. *Health Technol Assess*. 2018;22:1-132.
 830. Bagge L, Probst J, Jensen SM, Blomstrom P, Thelin S, Holmgren A, Blomstrom-Lundqvist C. Quality of life is not improved after mitral valve surgery combined with epicardial left atrial cryoablation as compared with mitral valve surgery alone: a substudy of the double blind randomized SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Europace*. 2018;20:f343-f350.
 831. Suwalski P, Kowalewski M, Jasinski M, Staromlynski J, Zembala M, Widenka K, Brykczynski M, Skiba J, Zembala MO, Bartus K, Hirnle T, Dziembowska I, Tobota Z, Maruszewski BJ. Surgical ablation for atrial fibrillation during isolated coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019.
 832. Suwalski P, Kowalewski M, Jasinski M, Staromlynski J, Zembala M, Widenka K, Brykczynski M, Skiba J, Zembala MO, Bartus K, Hirnle T, Dziembowska I, Tobota Z, Maruszewski BJ; KROK Investigators. Survival after surgical ablation for atrial fibrillation in mitral valve surgery: analysis from the Polish National Registry of Cardiac Surgery Procedures (KROK). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.07.099>.
 833. Galikova M, Bajarek R, Kowalewski M, Staromlynski J, Zembala M, Widenka K, Nasale A. Surgery for paroxysmal atrial fibrillation in the setting of mitral valve disease: a role for pulmonary vein isolation? *Ann Thorac Surg*. 2006;81:19-26; discussion 27-28.
 834. Basu S, Nagendran M, Maruthappu M. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15:741-748.
 835. Gillinov AM, Bhavani S, Blackstone EH, Rajeswaran J, Svensson LG, Navia JL, Pettersson BG, Sabik 3rd JF, Smedira NG, Mihaljevic T, McCarthy PM, Shewchik J, Natale A. Surgery for permanent atrial fibrillation: impact of patient factors and lesion set. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:502-513; discussion 513-514.
 836. Beukema WP, Sie HT, Misier AR, Delnoy PP, Wellens HJ, Elvan A. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:771-775.
 837. Lee SH, Kim JB, Cho WC, Chung CH, Jung SH, Choo SJ, Lee JW. The influence of age on atrial fibrillation recurrence after the maze procedure in patients with giant left atrium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:1015-1019.
 838. Damiano RJJ, Schwartz FH, Bailey MS, Maniar HS, Munfakh NA, Moon MR, Schuessler RB. The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:113-121.
 839. Sunderland N, Maruthappu M, Nagendran M. What size of left atrium significantly impairs the success of maze surgery for atrial fibrillation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;13:332-338.
 840. Bakker RC, Akin S, Rizopoulos D, Kik C, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Results of clinical application of the modified maze procedure as concomitant surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16:151-156.
 841. Ad N, Holmes SD. Prediction of sinus rhythm in patients undergoing concomitant Cox maze procedure through a median sternotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:881-886.
 842. Blomstrom-Lundqvist C, Johansson B, Berglin E, Nilsson L, Jensen SM, Thelin S, Holmgren A, Edvardsson N, Kallner G, Blomstrom P. A randomized double-blind study of epicardial left atrial cryoablation for permanent atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: the SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Eur Heart J*. 2007;28:2902-2908.
 843. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei AC, Kruse J, McCarthy PM, Malaisrie SC. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. CD011814.
 844. Budera P, Straka Z, Osmancik P, Vanek T, Jelinek S, Hlavicka J, Fojt R, Cervinka P, Hulman M, Smid M, Maly M, Widimsky P. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J*. 2012;33:2644-2652.
 845. Wang JG, Xin M, Han J, Li Y, Luo TG, Wang J, Meng F, Meng X. Ablation in selective patients with long-standing persistent atrial fibrillation: medium-term results of the Dallas lesion set. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:213-220.
 846. Badhwar V, Rankin JS, Ad N, Grau-Sepulveda M, Damiano RJ, Gillinov AM, McCarthy PM, Thourani VH, Suri RM, Jacobs JP, Cox JL. Surgical ablation of atrial fibrillation in the United States: trends and propensity matched outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2017;104:493-500.
 847. Joshibayev S, Bolatbekov B. Early and long-term outcomes and quality of life after concomitant mitral valve surgery, left atrial size reduction, and radiofrequency surgical ablation of atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol*. 2016;16:797-803.
 848. Driessen AHG, Berger WR, Bierhuizen MFA, Piersma FR, van den Berg NWE, Neefs J, Krul SPJ, van Boven WP, de Groot JR. Quality of life improves after thoracoscopic surgical ablation of advanced atrial fibrillation: results of the Atrial Fibrillation Ablation and Autonomic Modulation via Thoracoscopic Surgery (AFACT) study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:972-980.
 849. Castella M, Kotecha D, van Laar C, Wintgens L, Castillo Y, Kelder J, Aragon D, Nunez M, Sandoval E, Casellas A, Mont L, van Boven WJ, Boersma LVA, van Putte BP. Thoracoscopic vs. catheter ablation for atrial fibrillation: long-term follow-up of the FAST randomized trial. *Europace*. 2019;21:746-753.
 850. Osmancik P, Budera P, Talavera D, Herman D, Vesela J, Prochazkova R, Rizov V, Kacer P. Improvement in the quality of life of patients with persistent or long-standing persistent atrial fibrillation after hybrid ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;57:435-442.

851. Kim HJ, Kim JS, Kim TS. Epicardial thoracoscopic ablation versus endocardial-catheter ablation for management of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22:729–737.
852. Gammie JS, Haddad M, Milford-Beland S, Welke KF, Ferguson TB, O'Brien SM, Griffith BP, Peterson E. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:909–914.
853. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJJ, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace.* 2012;14:528–606.
854. van der Heijden CAJ, Vroomen M, Luermans JG, Vos R, Crijns H, Gelsomino S, La Meir M, Pison L, Maesen B. Hybrid versus catheter ablation in patients with persistent and longstanding persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56:433–443.
855. Velagic V, Mugnai DEAC, Irfan G, Hunuk G, Stroker B, Hacıoglu E, Umbrain E, Beckers S, Czapla J, Wellens F, Nijs J, Brugada P, LAM M, Chierchia GB. Repeat procedures after hybrid thoracoscopic ablation in the setting of longstanding persistent atrial fibrillation: electrophysiological findings and 2-year clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27:41–50.
856. Osmancik P, Budera P, Zdzarska J, Herman D, Petr R, Straka Z. Electrophysiological findings after surgical thoracoscopic atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm.* 2016;13:1246–1252.
857. Wang H, Han J, Wang Z, Yin Z, Liu Z, Jin Y, Han H. A prospective and randomized trial of the cut-and-sew maze procedure in patients undergoing surgery for rheumatic mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155:608–617.
858. Lawrance CP, Henn MC, Miller JR, Sinn LA, Schuessler RB, Maniar HS, Damiano RJJ. A minimally invasive Cox maze IV procedure is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:955–961.
859. Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL, Damiano RJ Jr. The Cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:8–14.
860. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA.* 2014;312:647–649.
861. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, Hartikainen JE. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1187–1192.
862. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Kober L, Husted S, Torp-Pedersen C. Thromboembolic risk in 16274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace.* 2015;17:18–23.
863. Lip GY. Cardioversion of atrial fibrillation. *Postgrad Med J.* 1995;71:457–465.
864. Garg A, Khunger M, Seicean S, Chung MK, Tchou PJ. Incidence of thromboembolic complications within 30 days of electrical cardioversion performed within 48 hours of atrial fibrillation onset. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2:487–494.
865. Tampieri A, Cipriano V, Mucci F, Rusconi AM, Lenzi T, Cenni P. Safety of cardioversion in atrial fibrillation lasting less than 48 h without post-procedural anticoagulation in patients at low cardioembolic risk. *Intern Emerg Med.* 2018;13:87–93.
866. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2001;344:1411–1420.
867. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmann W, Daniel WG, Hanrath P, Geller C, Mugge A, Sehnert W, Schmidt-Lucke C, Schmidt-Lucke JA; Group ACES. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation.* 2004;109:997–1003.
868. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH; X-VERT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35:3346–3355.
869. Ezekowitz MD, Pollack CV, Jr, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J, Sudworth M, Cater NB, Breazna A, Oldgren J, Kirchhof P. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillations scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J.* 2018;39:2959–2971.
870. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, Mercuri MF, Grosso MA, Fernandez V, Al-Saady N, Pylekh N, Merkely B, Zenin S, Kushnir M, Spinar J, Batushkin V, de Groot JR, Lip GY; ENSURE-AF investigators. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet.* 2016;388:1995–2003.
871. Telles-Garcia N, Dahal K, Kocherla C, Lip GYH, Reddy P, Dominic P. Non-vitamin K antagonists oral anticoagulants are as safe and effective as warfarin for cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;268:143–148.
872. Brunetti ND, Tarantino N, De Gennaro L, Correale M, Santoro F, Di Biase M. Direct oral anti-coagulants compared to vitamin-K antagonists in cardioversion of atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;45:550–556.
873. Kotecha D, Pollack CVJ, De Caterina R, Renda G, Kirchhof P. Direct oral anticoagulantshave thromboembolic events after cardioversion of AF compared with warfarin. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:1984–1986.
874. Itainen S, Lehto M, Vasankari T, Mustonen P, Kotamaki M, Numminen A, Lahtela H, Bah A, Hartikainen J, Hekkala AM, Airaksinen JKE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients undergoing elective cardioversion. *Europace.* 2018;20:565–568.
875. Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B, van Eickels M, Cohen A. X-TRA study and CLOT-AF Registry Investigators. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J.* 2016;178:126–134.
876. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, Krahn A, Denny DM, Daubert J, Campbell WB, Havranek E, Murray K, Olshansky B, O'Neill G, Sami M, Schmidt S, Storm R, Zabalgoitia M, Miller J, Chandler M, Nasco EM, Greene HL. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation.* 2004;109:1973–1980.
877. Cardoso R, Knijnik L, Bhonsale A, Miller J, Nasi G, Rivera M, Blumer V, Calkins H. An updated meta-analysis of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for uninterrupted anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm.* 2018;15:107–115.
878. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, Okumura K, Serota H, Nordaby M, Guiver K, Biss B, Brouwer MA, Grimaldi M; RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;376:1627–1636.
879. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma CS, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hugl BJ, Balasubramanian R, DeChillou C, Davies DW, Fields LE, Natale A. VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36:1805–1811.
880. Kirchhof P, Hauesler KG, Blank B, De Bono J, Callans D, Elvan A, Fetsch T, Van Gelder IC, Gentlesk P, Grimaldi M, Hansen J, Hindricks G, Al-Khalidi HR, Massaro T, Mont L, Nielsen JC, Nolkner G, Piccini JP, De Potter T, Scherr D, Schotten U, Themistoclakis S, Todd D, Vijgen J, Di Biase L. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J.* 2018;39:2942–2955.
881. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, Diener HC, Heidbuchel H, Mont L, Morillo CA, Abozguia K, Grimaldi M, Rauer H, Reimtz PE, Smolnik R, Monninghoff C, Kautzner J. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J.* 2019;40:3013–3021.
882. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Haddad M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. 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;31:2369–2429.
883. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. CD005049.
884. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9:CD490050.
885. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace.* 2009;11:423–434.
886. Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, Svendsen JH. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIO darone after catheter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J.* 2014;35:3356–3364.
887. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, Bala R, Dixit S, Riley M, Hutchinson MD, Cooper J, Russo AM, Verdino R, Gerstenfeld EP. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:11–14.
888. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2050–2060.
889. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: along-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2159–2169.
890. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD005049.
891. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME, Kaleboubas MD, Simantirakis EN, Vardas PE. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent,

- symptomatic atrial fibrillation: a comparative, placebo controlled study. *Heart*. 2000;84:251-257.
892. Galperin J, Elizari MV, Chiale PA, Molina RT, Ledesma R, Scapin AO, VazquezBlanco M, GEFA Investigators-GEMA Group. Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: a prospective, multicenter, randomized, controlled, double blind trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2001;6:341-350.
 893. Channer KS, Birchall A, Steeds RP, Walters SJ, Yeo WW, West JN, Muthusamy R, Rhoden WE, Saeed BT, Batin P, Brooksby WP, Wilson I, Grant S. A randomized-placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2004;25:144-150.
 894. Singh SN, Singh BN, Reda DJ, Fye CL, Ezekowitz MD, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HDJ, Antman EM, Falk RH, Lopez B, Tang XC. Comparison of sotalol versus amiodarone in maintaining stability of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation (Sotalol-Amiodarone Fibrillation Efficacy Trial [Safe-T]). *Am J Cardiol*. 2003;92:468-472.
 895. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos ME, Tzerakis PG, Klapsinos NC, Chlouverakis GI, Vardas PE. Sotalol versus propafenone for long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004;94:1563-1566.
 896. Gulizia M, Mangiameli S, Orazi S, Chiaranda G, Piccione G, Di Giovanni N, Colletti A, Pensabene O, Lisi F, Vasquez L, Grammatico A, Boriani G; PITAGORA Study Investigators. A randomized comparison of amiodarone and class IC antiarrhythmic drugs to treat atrial fibrillation in patients paced for sinus node disease: the Prevention Investigation and Treatment: A Group for Observation and Research on Atrial Arrhythmias (PITAGORA) trial. *Am Heart J*. 2008;155:100-107.e1.
 897. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed-treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:329-345.
 898. Cadrin-Tourigny J, Wyse DG, Roy D, Blondeau L, Levesque S, Talajic M, Andrade JG, Dubuc M, Thibault B, Guerra PG, Macle L, Rivard L, Khairy P. Efficacy of amiodarone in patients with atrial fibrillation with and without left ventricular dysfunction: a pooled analysis of AFFIRM and AF-CHF trials. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:1306-1313.
 899. Massie BM, Fisher SG, Radford M, Deedwania PC, Singh BN, Fletcher RD, Singh SN. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure; CHF-STAT Investigators. *Circulation*. 1996;93:2128-2134.
 900. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazerri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1995;333:77-82.
 901. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125:381-389.
 902. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome: a systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:143-149.
 903. Orr CF, Ahlskog JE. Frequency, characteristics, and risk factors for amiodarone neurotoxicity. *Arch Neurol*. 2009;66:865-869.
 904. Lai SW, Lin CL, Liao KF, Lin CY. Amiodarone use and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Heart Rhythm*. 2015;12:163-166.
 905. Epstein AE, Olshansky B, Naccarelli GV, Kennedy JJ, Jr, Murphy EJ, Goldschlager N. Practical management guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Am J Med*. 2016;129:468-475.
 906. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med*. 2005;118:706-714.
 907. Colby R, Geyer H. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *JAAPA*. 2017;30:23-26.
 908. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Van Wijk LM, Hamer HP, Lie KI. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1989;64:1317-1321.
 909. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett EL. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation*. 1989;80:1557-1570.
 910. Stroobandt R, Stieles B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. *Am J Cardiol*. 1997;79:418-423.
 911. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324:781-788.
 912. Flaker CC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:527-532.
 913. Podrid PJ, Anderson JL. Safety and tolerability of long-term propafenone therapy for supraventricular tachyarrhythmias. The Propafenone Multicenter Study-Group. *Am J Cardiol*. 1996;78:430-434.
 914. Brembilla-Perrot B, Laporte F, Sellal JM, Schwartz J, Olivier A, Zinzus PY, Manenti V, Beurrier D, Andronache M, Louis P, Seltou O, de la Chaise AT, eChillou DC. 1: 1 atrial-flutter. Prevalence and clinical characteristics. *Int J Cardiol*. 2013;168:3287-3290.
 915. Gao X, Guha A, Buck B, Patel D, Snider MJ, Boyd M, Afzal M, Badin A, Godara H, Liu Z, Tyler J, Weiss R, Kalbfleisch S, Hummel J, Augustini R, Houmsse M, Daoud EG. Initiation and outcomes with Class Ic antiarrhythmic drug therapy. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2018;18:68-72.
 916. Richiardi E, Gaita F, Greco C, Gaschino G, Comba Costa G, Rosettani E, Brusca A. [Propafenone versus hydroquinidine in long-term pharmacological prophylaxis of atrial fibrillation]. *Cardiologia*. 1992;37:123-127.
 917. Chimienti M, Cullen MT, Jr, Casadei G. Safety of long-term flecainide and propafenone in the management of patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: report from the Flecainide and Propafenone Italian Study Investigators. *Am J Cardiol*. 1996;77:60A-75A.
 918. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1993;71:558-563.
 919. Aliot E, Denjoy I. Comparison of the safety and efficacy of flecainide versus propafenone in hospital out-patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation/flutter. The Flecainide AF French Study Group. *Am J Cardiol*. 1996;77:66A-71A.
 920. Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M, Frascarelli F, Giovannini T, Maioli M, Dabizzi RP. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2001;88:640-645.
 921. Meinertz T, Lip GY, Lombardi F, Sadowski ZP, Kalsch B, Camez A, Hewkin A, Eberle S; ERAFT Investigators. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rhythmol/Rytmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study). *Am J Cardiol*. 2002;90:1300-1306.
 922. Pritchett EL, Page RL, Carlson M, Undesser K, Fava G; Rhythmol Atrial Fibrillation Trial (RAFT) Investigators. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003;92:941-946.
 923. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ, Athena Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-678.
 924. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:597-605.
 925. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH; for the EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedrone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357:987-999.
 926. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedrone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J*. 2003;24:1481-1487.
 927. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amle J, Carlsen J, Dronedrone Study G. Increased mortality after dronedrone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2678-2687.
 928. Wu C, Tcherny-Lessenot S, Dai W, Wang Y, Kechemir H, Gandhi S, Lin S, Juhaeri J. Assessing the risk for peripheral neuropathy in patients treated with dronedrone compared with that in other antiarrhythmics. *Clin Ther*. 2018;40:450-455.e1.
 929. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedrone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1089-1095.
 930. Gao S, Dai W, Zhang L, Juhaeri J, Wang Y, Caubel P. Risk of cardiovascular events. Stroke, congestive heart failure, interstitial lung disease, and acute liver injury: dronedrone versus amiodarone and other antiarrhythmics. *J Atr Fibrillation*. 2013;6:890.
 931. Pisters R, Hohnloser SH, Connolly SJ, Torp-Pedersen C, Naditch-Brule L, Page RL, Crijns HJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedrone on clinical endpoints in patients with atrial fibrillation and coronary heart disease: insights from the ATHENA trial. *Europace*. 2014;16:174-181.
 932. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian , Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanan F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH; PALLAS Investigators. Dronedrone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268-2276.
 933. Friberg L. Safety of dronedrone in routine clinical care. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2376-2384.
 934. Friberg L. Ventricular arrhythmia and death among atrial fibrillation patients using anti-arrhythmic drugs. *Am Heart J*. 2018;205:118-127.
 935. Khan MH, Rochlani Y, Aronow WS. Efficacy and safety of dronedrone in the treatment of patients with atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16:1407-1412.
 936. Vamos M, Hohnloser SH. Amiodarone and dronedrone: an update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26:597-602.
 937. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, Gaud C, Biollaz J. Effect of dronedrone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:785-791.
 938. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Sutton A, Campbell P, Wright RA, Hall JA, Harcombe AA, Linker NJ, Stewart MJ, Davies A, de Belder MA. A randomized trial of

- prophylactic antiarrhythmic agents (amiodarone and sotalol) in patients with atrial fibrillation for whom direct current cardioversion is planned. *Am Heart J*. 2006;151:863–e1–6.
939. Capucci A, Botto G, Molon G, Spampinato A, Favale S, Proclemer A, Marotta T, Vimercati M, Boriani G; DAPHNE Study Investigators. The Drug And Pace Health cliNical Evaluation (DAPHNE) study: a randomized trial comparing sotalol versus beta-blockers to treat symptomatic atrial fibrillation in patients with brady-tachycardia syndrome implanted with an antitachycardia pacemaker. *Am Heart J*. 2008;156:373–e1–8.
 940. Juul-Moller S, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation*. 1990;82:1132–1999.
 941. MacNeil DJ, Davies RO, Deitchman D. Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmias. *Am J Cardiol*. 1993;72:44A–50A.
 942. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:913–920.
 943. Andersen SS, Hansen ML, Gislason GH, Schramm TK, Folke F, Fosbol E, Abildstrom SZ, Madsen M, Kober L, Torp-Pedersen C. Antiarrhythmic therapy and risk of death in patients with atrial fibrillation: a nationwide study. *Europace*. 2009;11:886–891.
 944. Crijns HJ, Gosselink AT, Lie KI. Propafenone versus disopyramide for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a randomized, double-blind study. PRODIS Study Group. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1996;10:145–152.
 945. Lloyd EA, Gersh BJ, Forman R. The efficacy of quinidine and disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion from atrial fibrillation. A double-blind study comparing quinidine, disopyramide and placebo. *S Afr Med J*. 1984;65:367–369.
 946. Karlson BW, Torstenson I, Abjorn C, Jansson SO, Peterson LE. Disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion of atrial fibrillation. A placebo-controlled one-year follow-up study. *Eur Heart J*. 1988;9:284–290.
 947. Copley SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation*. 1990;82:1106–1116.
 948. Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Oliveira MM, Mairesse G, Crijns HJ, Simantirakis E, Atar D, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP. A prospective survey in European Society of Cardiology member-countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) pilot-general registry. *Europace*. 2014;16:308–319.
 949. Dagnes N, Lewalter T, Lip GY, Pison L, Proclemer A, Blomstrom-Lundqvist C; Scientific Initiatives Committee EHRA. Current practice of antiarrhythmic drug-therapy for prevention of atrial fibrillation in Europe: the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2013;15:478–481.
 950. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, Casey S, Maron BJ. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1251–1258.
 951. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansoorge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1669–1677.
 952. Thanigaimani S, Lau DH, Agbaedeng T, Elliott AD, Mahajan R, Sanders P. Molecular mechanisms of atrial fibrosis: implications for the clinic. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15:247–256.
 953. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2197–2204.
 954. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2299–2307.
 955. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1832–1839.
 956. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J*. 2006;152:86–92.
 957. McMurray JJ, Young JB, Dunlap ME, Granger CB, Hainer J, Michelson EL, Earle S, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA; CHARM Investigators. Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Addedtrial. *Am Heart J*. 2006;151:985–991.
 958. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:712–719.
 959. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2006;152:217–222.
 960. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA*. 2006;296:1242–1248.
 961. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, Puu M, Yusuf S, Pfeffer MA; CHARM Investigators. 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.
 962. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2014;35:1205–1214.
 963. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:43–51.
 964. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace*. 2011;13:610–625.
 965. Reil JC, Hohl M, Selejan S, Lipp P, Drautz F, Kazakow A, Munz BM, Muller P, Steendijk P, Reil GH, Alessie MA, Bohm M, Neuberger HR. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33:2098–2108.
 966. Reil JC, Tauchnitz M, Tian Q, Hohl M, Linz D, Oberhofer M, Kaestner L, Reil GH, Thiele H, Steendijk P, Bohm M, Neuberger HR, Lipp P. Hyperaldosteronism induces left atrial systolic and diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311:H1014–H1023.
 967. Tsai CT, Chiang FT, Tseng CD, Hwang JJ, Kuo KT, Wu CK, Yu CC, Wang YC, Lai LP, Lin JL. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:758–770.
 968. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurler S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–1321.
 969. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B. EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1598–1603.
 970. Cikes M, Claggett B, Shah AM, Desai AS, Lewis EF, Shah SJ, Anand IS, O'Meara E, Rouleau JL, Sweitzer NK, Fang JC, Saksena S, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial. *JACC Heart Fail*. 2018;6:689–697.
 971. Neefs J, van den Berg NW, Limpens J, Berger WR, Boekholdt SM, Sanders P, de Groot JR. Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;231:155–161.
 972. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:139–146.
 973. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2007;28:1351–1357.
 974. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:1744–1753.
 975. Rahimi K, Emberson J, McGale P, Majoni W, Merhi A, Asselbergs FW, Krane V, Macfarlane PW; PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ*. 2011. 342:d1250.
 976. Pinho-Gomes AC, Reilly S, Brandes RP, Casadei B. Targeting inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition with statins. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20:1268–1285.
 977. Humphries KH, Lee M, Sheldon R, Ramanathan K, Dorian P, Green M, Kerr CR; CARAF Investigators. Statin use and recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am Heart J*. 2007;154:908–913.
 978. Bianconi L, Calo L, Mennuni M, Santini L, Morosetti P, Azzolini P, Barbato G, Biscione F, Romano P, Santini M. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace*. 2011;13:174–181.
 979. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, Sillelta MG, Ferrazzi P, Gardner TJ, Latini R, Libby P, Lombardi F, O'Gara PT, Page RL, Tavazzi L, Tognoni G; OPERA Investigators. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA*. 2012;308:2001–2011.
 980. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukutani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S; J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace*. 2011;13:473–479.

981. Macchia A, Grancelli H, Varini S, Nul D, Laffaye N, Mariani J, Ferrante D, Badra R, Figal J, Ramos S, Tognoni G, Doval HC; GESICA Investigators. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:463-468.
982. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli GV, Pratt CM. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2363-2372.
983. Kochiadakis GE, Marketou ME, Igoumenidis NE, Chrysostomakis SI, Mavrikis HE, Kaleboubas MD, Vardas PE. Amiodarone, sotalol, or propafenone in atrial fibrillation: which is preferred to maintain normal sinus rhythm? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:1883-1887.
984. Boriani G, Biffi M, Capucci A, Botto GL, Broffoni T, Rubino I, Della Casa S, Sanguinetti M, Magnani B. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126:621-625.
985. Ehrlich JR, Look C, Kostev K, Israel CW, Goette A. Impact of dronedarone on the risk of myocardial infarction and Stroke in atrial fibrillation patients followed in general practices in Germany. *Int J Cardiol*. 2019;278:126-132.
986. Camm AJ. Hopes and disappointments with antiarrhythmic drugs. *Int J Cardiol*. 2017;237:71-74.
987. De Vecchis R. Long-term antiarrhythmic drug treatment after atrial fibrillation ablation: does a too obstinate rhythm control strategy bring serious risk of proarrhythmia to ablated patients? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5:117-118.
988. Fabritz L, Kirchhof P. Predictable and less predictable unwanted cardiac drug-effects: individual pre-disposition and transient precipitating factors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;106:263-268.
989. Reimold FR, Reynolds MR. Proarrhythmia and death with antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation, and the unfulfilled promise of comparative effectiveness research. *Am Heart J*. 2018;205:128-130.
990. Coughtrie AL, Behr ER, Layton D, Marshall V, Camm AJ, Shakir SAW. Drugs and life-threatening ventricular arrhythmia risk: results from the DARE study cohort. *BMJ Open*. 2017;7:e016627.
991. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1216-1231.
992. Milan DJ, Saul JP, Somborg JC, Molnar J. Efficacy of intravenous and oral sotalol in pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology*. 2017;136:52-60.
993. Agusala K, Oesterle A, Kulkarni C, Caprio T, Subacini H, Passman R. Risk prediction for adverse events during initiation of sotalol and dofetilide for the treatment of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:490-498.
994. Lin CY, Lin YJ, Lo LW, Chen YY, Chong E, Chang SL, Chung FP, Chao TF, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chang Y, Chien KL, Chiou CW, Chen SA. Factors predisposing to ventricular proarrhythmia during antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients with structurally normal heart. *Heart Rhythm*. 2015;12:1490-1500.
995. Kaab S, Hinterseer M, Nabauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome - a case-control pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J*. 2003;24:649-657.
996. Lehtonen A, Fodstad H, Laitinen-Forsblom P, Toivonen L, Kontula K, Swan H. Further evidence of inherited long QT syndrome gene mutations in antiarrhythmic drug-associated torsades de pointes. *Heart Rhythm*. 2007;4:603-607.
997. Patten M, Maas R, Bauer P, Luderitz B, Sonntag F, Dlugniewski M, Hatala R, Opolski G, Muller HW, Meinertz T; SOPAT Investigators. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias - results of the SOPAT trial. *Eur Heart J*. 2004;25:1395-1404.
998. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G; Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*. 2004;25:1385-1394.
999. Vallurupalli S, Pothineni NV, Deshmukh A, Paydak H. Utility of routine exercise testing to detect rate-related QRS widening in patients without structural heart disease on class Ic antiarrhythmic agents (flecainide and propafenone). *Am J Cardiol*. 2015;116:730-732.
1000. Parkash R, Wells GA, Sapp JL, Healey JS, Tardif J-C, Greiss I, Rivard L, Roux JF, Gula L, Nault I. Effect of aggressive blood pressure control on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a randomized, open-label clinical trial (SMAC-AF [Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control]). *Circulation*. 2017;135:1788-1798.
1001. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:620-625.
1002. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J*. 2006;27:96-106.
1003. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity - results of a meta-analysis. *Am Heart*. 2008;155:310-315.
1004. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino Sr RB, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292:2471-2477.
1005. Baek YS, Yang PS, Kim TH, Uhm JS, Park J, Pak HN, Lee MH, Joung B. Associations of abdominal obesity and new-onset atrial fibrillation in the general population. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
1006. Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY. Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of nonvitamin K antagonist oral anticoagulant trials. *Stroke*. 2017;48:857-866.
1007. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381.
1008. Cha YM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Shen WK, Munger TM, Rea RF, Brady PA, Jahangir A, Monahan KH, Hodge DO, Meverden RA, Gersh BJ, Hammill SC, Packer DL. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation*. 2008;117:2583-2590.
1009. Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, Huybrechts W, Willems R, Ector H, Heidebuchel H. Obesity is a major determinant of radiation dose in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:234-242.
1010. Shoemaker MB, Muhammad R, Farrell M, Parvez B, White BW, Streur M, Stubblefield T, Rytlewski J, Parvathani S, Nagarakanti R, Roden DM, Saavedra P, Ellis C, Whalen SP, Darbar D. Relation of morbid obesity and female gender to risk of procedural complications in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol*. 2013;111:368-373.
1011. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz CJ, Weiss AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the 'holiday heart': alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J*. 1978;95:555-562.
1012. Conen D, Albert CM. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: how much is too much? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:290-292.
1013. Liang Y, Mente A, Yusuf S, Gao P, Sleight P, Zhu J, Fagard R, Lonn E, Teo KK; ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Alcohol consumption and the risk of incident atrial fibrillation among people with cardiovascular disease. *CMAJ*. 2012;184:E857-866.
1014. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:281-289.
1015. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Albertsen IE, Lane DA, Lip GY, Larsen TB. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart*. 2013;99:1093-1099.
1016. Voskobooinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, Prabhu S, Stub D, Azzopardi S, Vizi D, Wong G, Nalliah C, Sugumar H, Wong M, Kotschet E, Kaye D, Taylor AJ, Kistler PM. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;382:20-28.
1017. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:373-383.
1018. Mont L. Arrhythmias and sport practice. *Heart*. 2010;96:398-405.
1019. Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV, O'Keefe J, DiNicolantonio JJ, Morin DP, Abi-Samra FM. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58:117-125.
1020. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ*. 1998;316:1784-1785.
1021. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M, Jenni R, Oechslin E, Luthi P, Scharf C, Marti B, Attenhofer Jost CH. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J*. 2008;29:71-78.
1022. Molina L, Mont L, Marrugat J, Berrueto A, Brugada J, Bruguera J, Rebato C, Elosua R. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace*. 2008;10:618-623.
1023. Nielsen JR, Wachtell K, Abdulla J. The relationship between physical activity and risk of atrial fibrillation - a systematic review and meta-analysis. *J Atr Fibrillation*. 2013;5:789.
1024. Risom SS, Zwisler AD, Johansen PP, Sibillitz KL, Lindschou J, Glud C, Taylor RS, Svendsen JH, Berg SK. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD011197.
1025. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial fibrillation and hypertension. *Hypertension*. 2017;70:854-861.
1026. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Riuilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. ESC Scientific Document Group. 2018ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-3104.
1027. Kim TH, Yang PS, Yu HT, Jang E, Shin H, Kim HY, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Effect of hypertension duration and blood pressure

- level on ischaemic Stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. *Eur Heart J*. 2019;40:809-819.
1028. Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2007;28:752-759.
 1029. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, Losik D, Ivanickiy E, Kropotkin E, Polyakov K, Ptaszynski P, Keweloh B, Yao CJ, Pokushalov EA, Romanov AB. Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: the ERADICATE-AF randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:248-255.
 1030. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A, Group AC. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCEstudy. *Eur Heart J*. 2009;30:1128-1135.
 1031. Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, Procida K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:621-627.
 1032. Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R, Siniscalchi M, Paolisso P, Carbonara O, Capoluongo MC, Lascar N, Pace C, Sardu C, Passavanti B, Barbieri M, Mauro C, Paolisso G. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29:88-92.
 1033. Movahed MR, Hashemzadeh M, JAMA MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2005;105:315-318.
 1034. Lee SR, Choi EK, Rhee TM, Lee HJ, Lim WH, Kang SH, Han KD, Cha MJ, Cho FY, Oh IY, Oh S. Evaluation of the association between diabetic retinopathy and the incidence of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol*. 2016;223:953-957.
 1035. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler 3rd ER, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh R, Turner MB. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke statistics - 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:e29-322.
 1036. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, Cushman W, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study). *Am J Cardiol*. 2014;114:1217-1222.
 1037. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, Wen MS, Chen WJ, Yeh YH, See LC. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:123.
 1038. Zhang Z, Zhang X, Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Gong M, Meng L, Li G, Liu T. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:96.
 1039. Bell DSH, Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:210-217.
 1040. Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: a study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33.
 1041. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, Huber K, Jansky P, Steg PG, Hanna M, Thomas L, Wallentin L, Granger CB. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: the ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2141-2147.
 1042. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, Jaber W, Elshazly M, Hoosien M, Baranowski B, Hussein A, Saliba W, Wazni O. Association between pre-ablation glycemic control and outcomes among patients with diabetes undergoing atrial fibrillation ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5:897-903.
 1043. Linz D, Baumert M, Catcheside P, Floras J, Sanders P, Levy P, Cowie MR, Doug McEvoy R. Assessment and interpretation of sleep disordered breathing severity in cardiology: clinical implications and perspectives. *Int J Cardiol*. 2018;271:281-288.
 1044. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammass NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110:364-367.
 1045. Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2017;230:293-300.
 1046. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:263-276.
 1047. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P, Kalman JM, Sanders P. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol*. 2018;3:532-540.
 1048. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, Kramer DB, Zimetbaum PJ, Buxton AE, Josephson ME, Anter E. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:300-305.
 1049. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, Shah RV, Abbasi SA, Bakker JP, Michaud GF, van der Geest R, Blankstein R, Steigner M, John RM, Jerosch-Herold M, Malhotra A, Kwong RY. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000421.
 1050. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 2015;116:1767-1773.
 1051. Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, Bernstein N, Chinitz L. Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1:41-51.
 1052. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Impact of CARDIO respiratory FITNESS on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: the CARDIO-FIT study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:985-996.
 1053. Bonfanti L, Annovi A, Sanchis-Gomar F, Saccenti C, Meschi T, Ticinesi A, Cervellin G. Effectiveness and safety of electrical cardioversion for acute-onset atrial fibrillation in the emergency department: a real-world 10-year single center experience. *Clin Exp Emerg Med*. 2019;6:64-69.
 1054. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Innes G, Heslop C, MacPhee J, Pourvali R, Heilbron B, McGrath L, Christenson J. Thirty-day and 1-year outcomes of emergency department patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical cause. *Ann Emerg Med*. 2012;60:755-765.
 1055. Boriani G, Proietti M, Laroche C, Diemberger I, Popescu MI, Riahi S, Shantsila A, Dan GA, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GYH. EORP-A Pilot General Registry Investigators. Changes to oral anticoagulant therapy and risk of death over a 3-year follow-up of a contemporary cohort of European patients with atrial fibrillation final report of the EURO observational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) pilot general registry. *Int J Cardiol*. 2018;271:68-74.
 1056. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Dan GA, Kalaruz Z, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. 'Real-world' management and outcomes of patients with paroxysmal vs. non-paroxysmal atrial fibrillation in Europe: the EURO observational Research Programme-Atrial Fibrillation (EORP-AF) general pilot registry. *Europace*. 2016;18:648-657.
 1057. Gulizia MM, Cemin R, Colivicchi F, De Luca L, Di Lenarda A, Boriani G, Di Pasquale G, Nardi F, Scherillo M, Lucci D, Fabbri G, Maggioni AP; BLITZ-AF Investigators. Management of atrial fibrillation in the emergency room and the cardiology ward: the BLITZ AF study. *Europace*. 2019;21:230-238.
 1058. Gonzalez-Pacheco H, Marquez MF, Arias-Mendoza A, Alvarez-Sangabriel A, Eid-Lidt G, Gonzalez-Hermosillo A, Azar-Manzur F, Altamirano-Castillo A, Brisenocruz JL, Garcia-Martinez A, Mendoza-Garcia S, Martinez-Sanchez C. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *J Cardiol*. 2015;66:148-154.
 1059. Krijthe BP, Leening MJ, Heeringa J, Kors JA, Hofman A, Franco OH, Witteman JC, Stricker BH. Unrecognized myocardial infarction and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol*. 2013;168:1453-1457.
 1060. Chao TF, Huang YC, Liu CJ, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Hsieh MH, Lip GY, Chen SA. Acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1: a nationwide cohort study. *Heart Rhythm*. 2014;11:1941-1947.
 1061. Sanclemente C, Yeste M, Suarez C, Coll R, Aguilar E, Sahuquillo JC, Lerma R, Monreal M; FRENA Investigators. Predictors of outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *Intern Emerg Med*. 2014;9:69-77.
 1062. Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, Chen LY, Bengtson L, Zhang ZM, Loehr L, Cushman M, Alonso A. Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the Atherosclerosis Riskin Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2015;131:1843-1850.
 1063. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA, Thacker EL, Judd S, Howard VJ, Howard G, Herrington DM, Cushman M. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern*. 2014;174:107-114.
 1064. Kralev S, Schneider K, Lang S, Suselbeck T, Borggreffe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*. 2011;6:e24964.
 1065. Guimaraes PO, Zakrojsky P, Goyal A, Lopes RD, Kaltenbach LA, Wang TY. Usefulness of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2019;123:12-18.
 1066. Erez A, Goldenberg I, Sabbag A, Nof E, Zahger D, Atar S, Pollak A, Dobrecky-Merye I, Beigel R, Matetzky S, Glikson M, Beinart R. Temporal trends and outcome-associated with atrial fibrillation observed during acute coronary syndrome: real-world data from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS), 2000-2013. *Clin Cardiol*. 2017;40:275-280.
 1067. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165.
 1068. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J,

- Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407–477.
1069. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanillas N, Lettino M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K; ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2019;21:192–193.
1070. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2019;40:3757–3767.
1071. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagnes N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidbuchel H, Lip GYH. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace*. 2020;22:33–46.
1072. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H; AFIRE Investigators. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1103–1113.
1073. Karjalainen PP, Vikman S, Niemela M, Porela P, Ylitalo A, Vaittinen MA, Puurunen M, Airaksinen TJ, Nyman K, Vahlberg T, Airaksinen KE. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment. *Eur Heart J*. 2008;29:1001–1010.
1074. Vranckx P, Leebeek FW, Tijssen JG, Koolen J, Stammen F, Herman JP, de Winter RJ, van THAW, Backx B, Lindeboom W, Kim SY, Kirsch B, van Eickels M, Misselwitz F, Verheugt FW. Peri-procedural use of rivaroxaban in elective percutaneous coronary intervention to treat stable coronary artery disease. The X-PLORER trial. *Thromb Haemostasis*. 2015;114:258–267.
1075. Vranckx P, Verheugt FW, de Maat MP, Ulmans VA, Regar E, Smits P, ten Berg JM, Lindeboom W, Jones RL, Friedman J, Reilly P, Leebeek FW. A randomised study of dabigatran in elective percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease patients. *EuroIntervention*. 2013;8:1052–1060.
1076. Fiedler KA, Maeng M, Mehilil J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1619–1629.
1077. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Milkelsen A, Christensen CB, Lip GY, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:981–989.
1078. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AV, ten Berg JM; for the WOST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107–1115.
1079. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manasse J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513–1524.
1080. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding inpatients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J*. 2016;375:2423–2434.
1081. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J*. 2019;380:1509–1524.
1082. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimtz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goette A. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1335–1343.
1083. Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, Doros G, Qamar A, Ellis SG, Oldgren J, Ten Berg JM, Kimura T, Hohnloser SH, Lip GYH, Bhatt DL. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2018;39:1726–1735.
1084. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, Granger CB, Verheugt FWA, Li J, Ten Berg JM, Sarafoff N, Gibson CM, Alexander JH. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol*. 2019; pii:2735647.
1085. Andreou I, Briasoulis A, Pappas C, Ikonomidis I, Alexopoulos D. Ticagrelor versus clopidogrel as part of dual or triple antithrombotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32:287–294.
1086. Fu A, Singh K, Abunassar J, Malhotra N, Le May M, Labina M, Glover C, Marquis JF, Froeschl M, Dick A, Hibbert B, Chong AY, So DY; CAPITAL Investigators. Ticagrelor in triple antithrombotic therapy: predictors of ischemic and bleeding complications. *Clin Cardiol*. 2016;39:19–23.
1087. Jackson LR, 2nd, Ju C, Zettler M, Messenger JC, Cohen DJ, Stone GW, Baker BA, Efron M, Peterson ED, Wang TY. Outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention receiving an oral anticoagulant and dual antiplatelet therapy: a comparison of clopidogrel versus prasugrel from the TRANSLATE-ACS study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1880–1889.
1088. Sarafoff N, Martischni A, Wealer J, Mayer K, Mehilil J, Sibbing D, Kastrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2060–2066.
1089. Verlinden NJ, Coons JC, Isabella CJ, Kane-Gill SL. Triple antithrombotic therapy with aspirin, P2Y12 inhibitor, and warfarin after percutaneous coronary intervention: an evaluation of prasugrel or ticagrelor versus clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22:546–551.
1090. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haessler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330–1393.
1091. Pikiya S, Sztrihai LK, Sebastian Mutzenbach J, Golaszewski SM, Sellner J. Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute ischemic stroke receiving alteplase: a systematic review of the available evidence. *CNS Drugs*. 2017;31:747–757.
1092. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudstaal PJ. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2001;32:2333–2337.
1093. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke*. 1983;14:688–693.
1094. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet*. 2000;355:1205–1210.
1095. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant-treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2007;38:423–430.
1096. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, Truettner KM, Majoie CB, Marquering HA, Mazyra MV, San Roman L, Saver JL, Strbian D, Whiteley W, Hacke W. The Heidelberg Bleeding Classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke*. 2015;46:2981–2986.
1097. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, Caso V, Micheli S, Bertolani L, Venti M, Palmerini F, Biagini S, Comi G, Previdi P, Silvestrelli G. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39:2249–2256.
1098. Kablau M, Kreisel SH, Sauer T, Binder J, Szabo K, Hennerici MG, Kern R. Predictors and early outcome of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32:334–341.
1099. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, Engelter ST, Fischer U, Norrving B. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2019;18:117–126.
1100. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsvigoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, Chondrogianni M, Bovi P, Carletti M, Cappellari M, Zedde M, Ntaios G, Karagkiozi E, Athanasakis G, Makaritis K, Silvestrelli G, Lanari A, Ciccone A, Putaala J, Tomppo L, Tatlisumak T, Abdul-Rahim AH, Lees KR, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Becattini C, Mosconi MG, Cimini LA, Soloperto R, Masotti L, Vannucchi V, Lorenzini G, Tassi R, Guideri F, Acampa M, Martini G, Sohn SI, Marcheselli S, Mumoli N, De Lodovici ML, Bono G, Furie KL, Tadi P, Yaghi S, Toni D, Letteri F, Tassinari T, Kargiotis O, Lotti EM, Flomin Y, Mancuso M, Maccarrone M, Giannini N, Bandini F, Pezzini A, Poli L, Padovani A, Scoditti U, Denti L, Consoli D, Galati F, Sacco S, Carolei A, Tiseo C, Gourel V, Orlandi G, Giuntini M, Chiti A, Giorli E, Gialdini G, Corea F, Ageno W, Bellesini M, Colombo G, Monaco S, Maimone Baronello M, Karapanayiotides T, Caso V. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
1101. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, Hert L, Peters N, Lyrer P, Engelter ST, Bonati LH, De Marchis GM. Early start of DOAC after ischemic stroke: risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology*. 2016;87:1856–1862.
1102. Arihiro S, Todo K, Koga M, Furui E, Kinoshita N, Kimura K, Yamagami H, Terasaki T, Yoshimura S, Shiokawa Y, Kamiyama K, Takizawa S, Okuda S, Okada Y, Nagakane Y, Kameda T, Hasegawa Y, Shibuya S, Ito Y, Nakashima T, Takamatsu K, Nishiyama K, Matsuki T, Homma K, Takasugi J, Tokunaga K, Sato S, Kario K, Kitazono T, Toyoda K; SAMURAI Study Investigators. Three-month risk-benefit

- profile of anticoagulation after Stroke with atrial fibrillation: the SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke*. 2016;11:565–574.
1103. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, Lee JS, Kim YJ, Song TJ, Kim YD, Park MS, Kim EG, Cha JK, Sung SM, Yoon BW, Bang OY, Seo WK, Hwang YH, Ahn SH, Kang DW, Kang HG, Yu KH. Phase 2 exploratory clinical study to assess the effects of xarelto versus warfarin on ischemia B, hospital stay in acute cerebral infarction patients with non-valvular atrial fibrillation study G. Rivaroxaban vs warfarin sodium in the ultra-early period after atrial fibrillation-related mild ischemic Stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2017;74:1206–1215.
 1104. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K antagonist anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous Stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2017;12:589–596.
 1105. Gonzalez ME, Klein FR, Riccio PM, Cassara FP, Munoz Giacomelli F, Racosta JM, Roberts ES, Sposato LA. Atrial fibrillation detected after acute ischemic Stroke: evidence supporting the neurogenic hypothesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:e486–491.
 1106. Sposato LA, Cerasuolo JO, Cipriano LE, Fang J, Fridman S, Paquet M, Saposnik G. Atrial fibrillation detected after Stroke is related to a low risk of ischemic Stroke recurrence. *Neurology*. 2018;90:e924–e931.
 1107. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Allen LA, Ansell J, Chan PS, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Freeman JV, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, Naccarelli GV, Reiffel JA, Singer DE, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) II Investigators. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II (the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007633.
 1108. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Bereczki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamanesh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;378:2191–2201.
 1109. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmunzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K; RESPECTESUS Steering Committee Investigators. Dabigatran for prevention of Stroke after embolic Stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2019;380:1906–1917.
 1110. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, Eckstein J, Mundl H, Epstein AE, Haeusler KG, Mikulik R, Kasner SE, Toni D, Arauz A, Ntaios G, Hankey GJ, Perera K, Pagola J, Shuaib A, Lutsep H, Yang X, Uchiyama S, Endres M, Coutts SB, Karlinski M, Czlonkowska A, Molina CA, Santo G, Berkowitz SD, Hart RG, Connolly SJ. Recurrent Stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATEESUS randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2019.
 1111. Geisler T, Poli S, Meisner C, Schrieck J, Zuern CS, Nagele T, Brachmann J, Jung W, Gahn G, Schmid E, Baezner H, Keller T, Petzold GC, Schrickel JW, Liman J, Wachter R, Schon F, Schabert M, Lindner A, Ludolph AC, Kimmig H, Jander S, Schlegel U, Gawaz M, Ziemann U. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): rationale and study design. *Int J Stroke*. 2017;12:985–990.
 1112. Li Y-G, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Grammatico-Guillon L, Joung B, Wang Y-T, Lip GYH, Fauchier L. C2HEST score and prediction of incident atrial fibrillation in post stroke patients: a French nationwide study. *J Am Heart*. 2019;8:e012546.
 1113. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Cote R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M; EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2014;370:2467–2477.
 1114. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J; CRYSTALAF Investigators. Cryptogenic Stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478–2486.
 1115. Wachter R, Groschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, Seegers J, Wasser K, Schulte A, Juries F, Messerschmid A, Behnke N, Groschel S, Uphaus T, Grings A, Ibis T, Klimpe S, Wagner-Heck M, Arnold M, Protsenko E, Heuschmann PU, Conen D, Weber-Kruger M; Find-AF (randomised) Investigators and Coordinators. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic Stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:282–290.
 1116. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Kohrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchhof P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic Stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44:3357–3364.
 1117. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic Stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520–526.
 1118. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after Stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:377–387.
 1119. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, Diener HC, Di Lazzaro V, Rymer MM, Hogge L, Rogers TB, Ziegler PD, Assar MD. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: results from CRYSTAL AF. *Neurology*. 2016;86:261–269.
 1120. Levin LA, Husberg M, Sobocinski PD, Kull VF, Friberg L, Rosenqvist M, Davidson T. A cost-effectiveness analysis of screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace*. 2015;17:207–214.
 1121. Yong JH, Thavorn K, Hoch JS, Mamdani M, Thorpe KE, Dorian P, Sharma M, Laupacis A, Gladstone DJ; on behalf of the EMBRACE Steering Committee. Potential cost-effectiveness of ambulatory cardiac rhythm monitoring after cryptogenic stroke. *Stroke*. 2016;47:2380–2385.
 1122. Shen AY, Yao JF, Brar SS, Jorgensen MB, Chen W. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:309–315.
 1123. Wilson D, Ambler G, Lee KJ, Lim JS, Shiozawa M, Koga M, Li L, Lovelock C, Chabriat H, Hennerici M, Wong YK, Mak HKF, Prats-Sanchez L, Martinez-Domeno A, Inamura S, Yoshifujii K, Arsva EM, Horstmann S, Purrucker J, Lam BYK, Wong A, Kim YD, Song TJ, Schrooten M, Lemmens R, Eppinger S, Gattringer T, Uysal E, Tanriverdi Z, Bornstein NM, Assayag EB, Halleivi H, Tanaka J, Hara H, Coutts SB, Hert L, Polymeris A, Seiffge DJ, Lyrer P, Algra A, Kappelle J, Al-Shahi Salman R, Jager HR, Lip GYH, Mattle HP, Panos LD, Mas JL, Legrand L, Karayiannis C, Phan T, Gunkel S, Christ N, Abrijo J, Leung T, Chu W, Chappell F, Makin S, Hayden D, Williams DJ, Kooi ME, van Dam-Nolen DHK, Barbato C, Browning S, Wiegertjes K, Tuladhar AM, Maaijwee N, Guevarra C, Yatawara C, Mendyk AM, Delmaire C, Kohler S, van Oostenbrugge R, Zhou Y, Xu C, Hilal S, Gyanwali B, Chen C, Lou M, Staals J, Bordet R, Kandiah N, de Leeuw FE, Simister R, van der Lugt A, Kelly PJ, Wardlaw JM, Soo Y, Fluri F, Srikanth V, Calvet D, Jung S, Kwa VIH, Engelter ST, Peters N, Smith EE, Yakushiji Y, Orken DM, Fazekas F, Thijs V, Heo JH, Mok V, Veltkamp R, Ay H, Imaizumi T, Gomez-Anson B, Lau KK, Jouvent E, Rothwell PM, Toyoda K, Bae HJ, Marti-Fabregas J, Werring DJ. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic Stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol*. 2019;18:653–665.
 1124. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, Navi BB, Mandava P, Iadecola C, Sheth KN, Hanley DF, Ziai WC, Kamel H. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017;48:1594–1600.
 1125. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or Stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:1157–1163.
 1126. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, Alings M, Goto S, Lewis BS, Rosenqvist M, Hanna M, Mohan P, Alexander JH, Diener HC; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous Stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012;11: 503–511.
 1127. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Calif RM, Fox KA, Hacke W; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11:315–322.
 1128. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Crompton AE, Norden AD, Silverman S, Singhal AB, Nicolau JC, SomaRaju B, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E. Outcomes with edoxaban versus warfarin in patients with previous cerebrovascular events: findings from ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke*. 2016;47:2075–2082.
 1129. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, O'Donnell M, Hohnloser SH, Hankey GJ, Shestakovska O, Yusuf S. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous Stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:225–231.
 1130. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor Stroke. EAFAT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*. 1993;342:1255–1262.
 1131. Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:241–247.
 1132. Salmonson T, Dogne JM, Janssen H, Garcia Burgos J, Blake P. Non-vitamin-Koral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:42–47.
 1133. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1790–1798.
 1134. Anderson I, Cifu AS. Management of bleeding in patients taking oral anticoagulants. *JAMA*. 2018;319:2032–2033.
 1135. Milling TJ, Refaai MA, Sarode R, Lewis B, Mangione A, Durn BL, Harman A, Lee ML, Goldstein JN. Safety of a four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for vitamin K antagonist reversal: an integrated analysis of two phase IIb clinical trials. *Acad Emerg Med*. 2016;23:466–475.

1136. Pollack CVJ, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431–441.
1137. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr; ANNEXA Investigators. Full study report of and exanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380:1326–1335.
1138. Levi M, Moore KT, Castillejos CF, Kubitzka D, Berkowitz SD, Goldhaber SZ, Raghoebar M, Patel MR, Weitz JI, Levy JH. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1428–1436.
1139. Nagalla S, Thomson L, Oppong Y, Bachman B, Chervoneva I, Kraft WK. Reversibility of apixaban anticoagulation with a four-factor prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. *Clin Transl Sci*. 2016;9:176–180.
1140. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Ma JF, Dishy V, Lomeli B, Feussner A, Feng W, He L, Grosso MA, Lanz HJ, Antman EM. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation*. 2015;131:82–90.
1141. Isnard R, Bauer F, Cohen-Solal A, Damy T, Donal E, Galinier M, Hagege A, Jourdain P, Leclercq C, Sabatier R, Trochu JN, Cohen A. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109:641–650.
1142. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1192–1200.
1143. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GV, Rajda M, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayan A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Frenes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, LeBlanc MH, Masoudi FA, Ross HJ, Roussin A, Sussex B. 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol*. 2017;33:1342–1433.
1144. Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, Driscoll A, MacDonald PS, Hopper I, Kistler PM, Briffa T, Wong J, Abhayaratna W, Thomas L, Audehm R, Newton P, O'Loughlin J, Branagan M, Connell C. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the prevention, detection, and management of heart failure in Australia 2018. *Heart Lung Circ*. 2018;27:1123–1208.
1145. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyanopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
1146. Kelly JP, DeVore AD, Wu J, Hammill BG, Sharma A, Cooper LB, Felker GM, Piccini JP, Allen LA, Heidenreich PA, Peterson ED, Yancy CW, Fonarow GC, Hernandez AF. Rhythm control versus rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction: insights from Get With The Guidelines-Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011560.
1147. Filippatos G, Farmakis D. How to use beta-blockers in heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2897–2900.
1148. Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Lip GY. Beta-blockers in atrial fibrillation patients with or without heart failure: association with mortality in a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002597.
1149. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG. Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005–1011.
1150. Barbash IM, Minha S, Ben-Dor I, Dvir D, Torguson R, Aly M, Bond E, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Predictors and clinical implications of atrial fibrillation in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85:468–477.
1151. Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, Tanaka K, Tohbaru T, Iguchi N, Mitsu K, Asano R, Nagayama M, Sumiyoshi T, Kasegawa H, Hosoda S. Pre-operative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J*. 2005;26:1866–1872.
1152. Maan A, Heist EK, Passeri J, Inglessis I, Baker J, Ptaszek L, Vlahakes G, Ruskin JN, Palacios I, Sundt T, Mansour M. Impact of atrial fibrillation on outcomes in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 2015;115:220–226.
1153. Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, Sundt 3rd TM, Mullany CJ, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA. Prognostic implications of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement: is there an argument for concomitant arrhythmia surgery? *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1392–1399.
1154. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Sundt T.M 3rd. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg*. 2007;84:434–442.
1155. Lim E, Barlow CW, Hosseinpour AR, Wisbey C, Wilson K, Pidgeon W, Charman S, Barlow JB, Wells FC. Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation*. 2001;104:159–63.
1156. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D, Angoulvant D, Lip GY, Fauchier L. Prognostic value of CHA2DS2-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J*. 2015;36:1822–1830.
1157. Lip GYH, Jensen M, Melgaard L, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Stroke and bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: evaluating 'avaluar heart disease' in a nationwide cohort study. *Europace*. 2019;21:33–40.
1158. Szekely P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J*. 1964;1:1209–1212.
1159. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Angoulvant D, Babuty D, Lip GY, Fauchier L. Oral anticoagulation. Stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation and valve bioprosthesis. The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost*. 2016;115:1056–1063.
1160. Siontis KC, Yao X, Gersh BJ, Noseworthy PA. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease other than significant mitral stenosis and mechanical valves: a meta-analysis. *Circulation*. 2017;135:714–716.
1161. Kim JY, Kim SH, Myong JP, Kim YR, Kim TS, Kim JH, Jang SW, Oh YS, Lee MY, Rho TH. Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1123–1131.
1162. Bisson A, Bodin A, Clementy N, Bernard A, Babuty D, Lip GYH, Fauchier L. Stroke, thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation according to the EHRA valvular heart disease classification. *Int J Cardiol*. 2018;260:93–98.
1163. Seeger J, Gonska B, Rodewald C, Rottbauer W, Wöhrle J. Apixaban in patients with atrial fibrillation after transfemoral aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:66–74.
1164. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, Sondergaard L, Gilard M, Mollmann H, Makkar RR, Herrmann HC, Giustino G, Baldus S, De Backer O, Guimaraes AHC, Gullestad L, Kini A, von Lewinski D, Mack M, Moreno R, Schafer U, Seeger J, Tchetché D, Thomitzek K, Valgimigli M, Vranckx P, Welsh RC, Wildgoose P, Volkl AA, Zazula A, van Amsterdam RGM, Mehran R, Windecker S; for the GALILEO Investigators. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J*. 2020;382:120–129.
1165. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoon ML, Van de Werf F; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206–1214.
1166. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:337–351.
1167. Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:1329–1336.
1168. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625–635.
1169. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurtry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol*. 2013;29:S71–78.
1170. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3816–3822.
1171. Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, Andres CR, Taillandier S, Halimi JM, Lip GYH. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*. 2014;145:1370–1382.
1172. Fauchier L, Bisson A, Clementy N, Vourc'h P, Angoulvant D, Babuty D, Halimi JM, Lip GYH. Changes in glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2018;198:39–45.
1173. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, Braunwald E. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation*. 2016;134:24–36.
1174. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129:961–970.
1175. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32:2387–2394.
1176. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanan F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33:2821–2830.
1177. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, Baker WL. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and

- severe kidney disease or undergoing hemodialysis. *Am J Med.* 2019;132:1078–1083.
1178. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, Jun M, Toyama T, Gallagher MP, Jardine MJ, Sood MM, Garg AX, Palmer SC, Mark PB, Wheeler DC, Jha V, Freedman B, Johnson DW, Perkovic V, Badve SV. Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019;171:181–189.
1179. Pokorney SD. RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation (RENAL-AF). Presentation at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019). Philadelphia: PA; 16 November 2019.
1180. Violi F, Davi G, Hiatt W, Lip GY, Corazza GR, Perticone F, Proietti M, Pignatelli P, Vestri AR, Basili S; ARAPACIS Study Investigators. Prevalence of peripheral artery disease by abnormal ankle-brachial index in atrial fibrillation: implications for risk and therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2255–2256.
1181. Bruere H, Fauchier L, Bernard Brunet A, Pierre B, Simeon E, Babuty D, Clementy N. History of thyroid disorders in relation to clinical outcomes in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2015;128:30–37.
1182. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, Momotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrototoxic state. *Am J Med.* 1982;72:903–906.
1183. Kristensen SL, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Erichsen R, Lamberts M, Khalid U, Torp-Pedersen C, Nielsen OH, Gislason GH, Hansen PR. Increased risk of atrial fibrillation and Stroke during active stages of inflammatory bowel disease: a nationwide study. *Europace.* 2014;16:477–484.
1184. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;145:105–112.
1185. Caldeira D, Barra M, Ferreira A, Rocha A, Augusto A, Pinto FJ, Costa J, Ferreira JJ. Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:1239–1249.
1186. Kolb JM, Flack KF, Chatterjee-Murphy P, Desai J, Wallentin LC, Ezekowitz M, Connolly S, Reilly P, Brueckmann M, Ilgenfritz J, Aisenberg J. Locations and mucosal lesions responsible for major gastrointestinal bleeding in patients on warfarin or dabigatran. *Dig Dis Sci.* 2018;63:1878–1889.
1187. Chai-Adisaksoha C, Hillis C, Monreal M, Witt DM, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2015;114:819–825.
1188. O'Dea D, Whetteckey J, Ting N. A prospective, randomized, open-label study to evaluate two management strategies for gastrointestinal symptoms in patients newly on treatment with dabigatran. *Cardiol Ther.* 2016;5:187–201.
1189. Lai HC, Chien WC, Chung CH, Lee WL, Wu TJ, Wang KY, Liu CN, Liu TJ. Atrial fibrillation, liver disease, antithrombotics and risk of cerebrovascular events: a population-based cohort study. *Int J Cardiol.* 2016;223:829–837.
1190. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:173–180.
1191. Potpara TS, Lip GY. Drug-induced liver injury with oral anticoagulants: a threat or not? *Heart.* 2017;103:809–811.
1192. Hoolwerf EW, Kraaijpoel N, Buller HR, van Es N. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Thromb.* 2018;170:102–108.
1193. Kubitzka D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, Mueck W. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76:89–98.
1194. Bonde AN, Blanche P, Staerk L, Gerds TA, Gundlund A, Gislason G, Torp-Pedersen C, Lip GYH, Hlatky MA, Olesen JB. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia: an observational cohort study. *Eur Heart J.* 2019.
1195. Arun M, Brauneis D, Doros G, Shelton AC, Sloan JM, Quillen K, Ruberg FL, Sanchorawala V, Varga C. The incidence of atrial fibrillation among patients with AL amyloidosis undergoing high-dose melphalan and stem cell transplantation: experience at a single institution. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:1349–1351.
1196. Yuan M, Tse G, Zhang Z, Han X, Wu WKK, Li G, Xia Y, Liu T. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: a systematic review and meta analysis. *Cardiovasc Ther.* 2018;36:e12475.
1197. Ganatra S, Sharma A, Shah S, Chaudhry GM, Martin DT, Neilan TG, Mahmood SS, Barac A, Groarke JD, Hayek SS, Dani S, Venesy D, Patten R, Nohria A. Ibrutinib-associated atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4:1491–1500.
1198. Boriani G, Corradini P, Cuneo A, Falanga A, Foa R, Gaidano G, Chia PP, Martelli M, Marasca R, Massaia M, Mauro FR, Minotti G, Molica S, Montillo M, Pinto A, Tedeschi A, Vitolo U, Zinzani PL. Practical management of ibrutinib in the real life: focus on atrial fibrillation and bleeding. *Hematol Oncol.* 2018;36:624–632.
1199. Yun S, Vincelle ND, Acharya U, Abraham I. Risk of atrial fibrillation and bleeding diathesis associated with ibrutinib treatment: a systematic review and pooled analysis of four randomized controlled trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17:31–37.e13.
1200. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995;155:469–473.
1201. Lane DA, Skjoth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005155.
1202. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 2006;114:119–125.
1203. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence, and antithrombotic management of atrial fibrillation in elderly Germans. *Europace.* 2013;15:1436–1444.
1204. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Atrial Fibrillation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285:2370–2375.
1205. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Bauersachs R, Breithardt G. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace.* 2013;15:486–493.
1206. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6:213–220.
1207. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:827–837.
1208. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of Stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic, review. *Neurology.* 2007;69:546–554.
1209. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MacCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131:157–164.
1210. Biteker M, Basaran O, Dogan V, Altun I, Ozpamuk Karadeniz F, Tekkesin AI, Cakilli Y, Turkkan C, Hamidi M, Demir V, Gursoy MO, Tek Ozturk M, Aksan G, Seyis S, Balli M, Alici MH, Bozgel S. Real-world clinical characteristics and treatment patterns of individuals aged 80 and older with nonvalvular atrial fibrillation: results from the ReAl-life Multicenter Survey Evaluating Stroke Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65:1684–1690.
1211. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW, Radford MJ. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in Medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke.* 2000;31:822–827.
1212. Ghaswalla PK, Harpe SE, Slattum PW. Warfarin use in nursing home residents: results from the 2004 national nursing home survey. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10:2536.e2.
1213. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchoff P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol.* 2016;203:660–666.
1214. Oqab Z, Pournazari P, Sheldon RS. What is the impact of frailty on prescription of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *J Atr Fibrillation.* 2018;10:1870.
1215. Proietti M, Laroche C, Opolski G, Maggioni AP, Boriani G, Lip GYH; on behalf of the AF Gen Pilot Investigators. 'Real-world' atrial fibrillation management in Europe: observations from the 2-year follow-up of the EUR Observational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Europace.* 2017;19:722–733.
1216. Singh P, Arreval PS, Peterson GM, Bereznicki LR. Evaluation of antithrombotic usage for atrial fibrillation in aged care facilities. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36:166–171.
1217. Annoni G, Mazzola P. Real-world characteristics of hospitalized frail elderly patients with atrial fibrillation: can we improve the current prescription of anticoagulants? *J Geriatr Cardiol.* 2016;13:226–232.
1218. Deandrea S, Bravi F, Turati F, Lucenteforte E, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in older people in nursing homes and hospitals. A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;56:407–415.
1219. Phelan EA, Mahoney JE, Voit JC, Stevens JA. Assessment and management of fall risk in primary care settings. *Med Clin North Am.* 2015;99:281–293.
1220. Donze J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, Aujesky D. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J.* 2012;125:773–778.
1221. Garwood CL, Corbett TL. Use of anticoagulation in elderly patient with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Ann Pharmacother.* 2008;42:523–532.
1222. Hart RG, Pearce LA, Aguilar ML. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing Stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;147:590–592.
1223. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquilo L. Anticoagulation for Stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2009;7:159–166.
1224. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for Stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing.* 2007;36:151–156.
1225. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr.* 2014;62:857–864.
1226. Siu CW, Tse HF. Net clinical benefit of warfarin therapy in elderly Chinese patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:300–306.
1227. Alnsasra H, Haim M, Senderey AB, Reges O, Leventer-Roberts M, Arnsen Y, Leibowitz M, Hoshen M, Avgil-Tsadok M. Net clinical benefit of anticoagulant treatments in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation: experience from the real world. *Heart Rhythm.* 2019;16:31–37.
1228. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P,

- Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RELY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363–2372.
1229. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Singer DE, Becker RC, Hacke W, Paolini JF, Nessel CC, Mahaffey KW, Califf RM, Fox KA; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130:138–146.
1230. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, Granger CB, Hanna M, Held C, Husted S, Hylek EM, Jansky P, Lopes RD, Ruzyllo W, Thomas L, Wallentin L. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35:1864–1872.
1231. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iekushi K, Yamanaka S, Tajiri M; J-ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to age. *Circ*. 2014;78:1349–1356.
1232. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, Nordio F, Murphy SA, Kimura T, Jin J, Lanz H, Mercuri M, Braunwald E, Antman EM. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003432.
1233. Kim IS, Kim HJ, Kim TH, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have better efficacy and equivalent safety compared to warfarin in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiol*. 2018;72:105–112.
1234. Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, Eikelboom JW, Avezum A, Diaz R, Lanus F, Yusuf S, Hart RG. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing*. 2016;45:77–83.
1235. Ruiz Ortiz M, Muniz J, Rana Miguez P, Roldan I, Marin F, Asuncion Esteve-Pastor M, Cequier A, Martinez-Selles M, Bertomeu V, Anguita M; FANTASIA Study Investigators. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in realworld clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace*. 2018;20:1577–1583.
1236. Deitelzweig S, Keshishian A, Li X, Kang A, Dhamane AD, Luo X, Balachander N, Rosenberg L, Mardekian J, Pan X, Nadkarni A, Di Fusco M, Garcia Reeves AB, Yuce H, Lip GYH. Comparisons between oral anticoagulants among older nonvalvular atrial fibrillation patients. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:1662–1671.
1237. Dillinger JG, Aleil B, Cheggour S, Benhamou Y, Bejot Y, Marechaux S, Delluc A, Bertoletti L, Lellouche N. Dosing issues with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the treatment of non-valvular atrial fibrillation: why we should not underdose our patients. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111:85–94.
1238. Nieuwlaat R, Olsson SB, Lip GY, Camm AJ, Breithardt G, Capucci A, Meeder JG, Prins MH, Levy S, Crijns HJ; Euro Heart Survey Investigators. Guideline adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with under treatment in high-risk patients with atrial fibrillation. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2007;153:1006–1012.
1239. Fumagalli S, Said SAM, Laroche C, Gabbai D, Marchionni N, Boriani G, Maggioni AP, Popescu MI, Rasmussen LH, Crijns H, Lip GYH; EORP-AF Investigators. Age-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: the EORP-AF General Pilot Registry (EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation). *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1:326–334.
1240. Paciullo F, Proietti M, Bianconi V, Nobili A, Pirro M, Mannucci PM, Lip GYH, Lupattelli G; REPOSI Investigators. Choice and outcomes of rate control versus rhythm control in elderly patients with atrial fibrillation: a report from the REPOSI Study. *Drugs Aging*. 2018;35:365–373.
1241. Shariff N, Desai RV, Patel K, Ahmed MI, Fonarow GC, Rich MW, Aban IB, Banach M, Love TE, White M, Aronow WS, Epstein AE, Ahmed A. Rate-control versus rhythm-control strategies and outcomes in septuagenarians with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2013;126:887–893.
1242. Purmah Y, Proietti M, Laroche C, Mazurek M, Tahmatzidis D, Boriani G, Novo S, Lip GYH; EORP-AF General Pilot Registry Investigators. Rate vs. rhythm control and adverse outcomes among European patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20:243–252.
1243. Abdin A, Yalin K, Lyan E, Sawan N, Liosis S, Meyer-Saraei R, Elsner C, Lange SA, Heeger CH, Eitel C, Eitel I, Tilz RR. Safety and efficacy of cryoballoon ablation for the treatment of atrial fibrillation in elderly patients. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:167–174.
1244. Bhargava M, Marrouche NF, Martin DO, Schweikert RA, Saliba W, Saad EB, Bash D, Williams-Andrews M, Rossillo A, Erciyes D, Khaykin Y, Burkhardt JD, Joseph G, Tchou PJ, Natale A. Impact of age on the outcome of pulmonary vein isolation for atrial fibrillation using circular mapping technique and cooled-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:8–13.
1245. Bulava A, Hanis J, Dusek L. Clinical outcomes of radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians-10-year experience of a one high-volume center. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14:575–581.
1246. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Lappe DL, Muhlestein JB, Nelson J, Day JD. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33:146–152.
1247. Heeger CH, Bellmann B, Fink T, Bohnen JE, Wissner E, Wohlmuth P, Rottner L, Sohns C, Tilz RR, Mathew S, Reissmann B, Lemes C, Maurer T, Luker J, Sultan A, Plenge T, Goldmann B, Ouyang F, Kuck KH, Metzner I, Metzner A, Steven D, Rillig A. Efficacy and safety of cryoballoon ablation in the elderly: a multicenter study. *Int J Cardiol*. 2019;278:108–113.
1248. Kis Z, Noten AM, Martirosyan M, Hendriks AA, Bhagwandien R, Szili-Torok T. Comparison of long-term outcome between patients aged <65 years vs. >= 65 years after atrial fibrillation ablation. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14:569–574.
1249. Lim T, Day D, Weiss P, Crandall BG, May HAT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Lappe DL, Mahapatra S, Bunch TJ. More aggressive left atrial ablation in elderly patients does not increase procedural complications. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2011;2:206–211.
1250. Lin T, Du X, Bai R, Chen YW, Yu RH, Long DY, Tang RB, Sang CH, Li SN, Ma CS, Dong JZ. Long-term results of single-procedure catheter ablation for atrial fibrillation in pre- and post-menopausal women. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11:120–125.
1251. Lioni L, Letsas KP, Efremidis M, Vlachos K, Giannopoulos G, Kareliotis V, Deftereos S, Sideris A. Catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11:291–295.
1252. Metzner I, Wissner E, Tilz RR, Rillig A, Mathew S, Schmidt B, Chun J, Wohlmuth P, Deiss S, Lemes C, Maurer T, Fink T, Heeger C, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Ablation of atrial fibrillation in patients >= 75 years: long-term clinical outcome and safety. *Europace*. 2016;18:543–549.
1253. Santangeli P, Di Biase L, Mohanty P, Burkhardt JD, Horton R, Bai R, Mohanty S, Pump A, Gibson D, Coutis L, Hongo R, Beheiry S, Natale A. Catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians: safety and outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:687–693.
1254. Tan HW, Wang XH, Shi HF, Yang GS, Zhou L, Gu JN, Jiang WF, Liu X. Efficacy, safety and outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Int J Cardiol*. 2010;145:147–148.
1255. Zado E, Callans DJ, Riley M, Hutchinson M, Garcia F, Bala R, Lin D, Cooper J, Verdino R, Russo AM, Dixit S, Gerstenfeld E, Marchlinski FE. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:621–626.
1256. Abugattas JP, Iacopino S, Moran D, De Regibus V, Takarada K, Mugnai G, Stroker E, Coutino-Moreno HE, Choudhury R, Storti C, De Greef Y, Paparella G, Brugada P, de Asmundis C, Chierchia GB. Efficacy and safety of the second generation cryoballoon ablation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients over 75 years: a comparison with a younger cohort. *Europace*. 2017;19:1798–1803.
1257. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Jacobs V, Crandall BG, Cutler M, Weiss JP, Mallender C, Osborn JS, Anderson JL, Day JD. The impact of age on 5-year outcomes after atrial fibrillation catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:141–146.
1258. Guiot A, Jongnarangsin K, Chugh A, Suwanagool A, Latchamsetty R, Myles JD, Jiang Q, Crawford T, Good E, Pelosi FJ, Bogun F, Morady F, Oral H. Anticoagulant therapy and risk of cerebrovascular events after catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:36–43.
1259. Kusumoto F, Prussak K, Wiesinger M, Pullen T, Lynady C. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in older patients: outcomes and complications. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;25:31–35.
1260. Liu Y, Huang H, Huang C, Zhang S, Ma C, Liu X, Yang Y, Cao K, Wu S, Wang F; National Atrial Fibrillation Working Group of Chinese Society of Pacing and Electrophysiology. Catheter ablation of atrial fibrillation in Chinese elderly patients. *Int J Cardiol*. 2011;152:266–267.
1261. Shah RU, Freeman JV, Shilane D, Wang PJ, Go AS, Hlatky MA. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:143–149.
1262. Spragg DD, Dalal D, Cheema A, Scherr D, Chilukuri K, Cheng A, Henrikson CA, Marine JE, Berger RD, Dong J, Calkins H. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:627–631.
1263. Srivatsa UN, Danielsen B, Anderson I, Amsterdam E, Pezeshkian N, Yang Y, White RH. Risk predictors of stroke and mortality after ablation for atrial fibrillation: the California experience 2005–2009. *Heart Rhythm*. 2014;11:1898–1903.
1264. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:453–460.
1265. Jacobs V, Woller SC, Stevens S, May HT, Bair TL, Anderson JL, Crandall BG, Day JD, Johanning K, Long Y, Mallender C, Olson JL, Osborn JS, Weiss JP, Bunch TJ. Time outside of the therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm*. 2014;11:2206–2213.
1266. Jacobs V, Woller SC, Stevens SM, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler M, Day JD, Weiss JP, Osborn JS, Mallender C, Anderson JL, Bunch TJ. Percent time with a supratherapeutic INR in atrial fibrillation patients also using an antiplatelet agent is associated with long-term risk of dementia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:1180–1186.
1267. Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, Mallender C, Osborn JS, Stevens SM, Weiss JP, Woller SC, Bunch TJ. Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;118:210–214.
1268. Zhang C, Gu ZC, Shen L, Pan MM, Yan YD, Pu J, Liu XY, Lin HW. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and cognitive impairment in atrial fibrillation: insights from the meta-analysis of over 90,000 patients of randomized controlled trials and real-world studies. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:258.
1269. Sogaard M, Skjoth F, Jensen M, Kjaeldgaard JN, Lip GYH, Larsen TB, Nielsen PB. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrilla-

- tion patients and risk of dementia: a nationwide propensity-weighted cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011358.
1270. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and Stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart.* 2019;40:2327–2335.
1271. Okuno J, Yanagi H, Tomura S. Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57:589–594.
1272. Salas M, In't Veld BA, van der Linden PD, Hofman A, Breteler M, Stricker BH. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: the Rotterdam Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70:561–566.
1273. Jensen AS, Idorn L, Norager B, Vejstrup N, Sondergaard L. Anticoagulation in adults with congenital heart disease: the who, the when and the how? *Heart.* 2015;101:424–429.
1274. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R, Non-vitamin K. antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1363–1371.
1275. Caldeira D, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ, Non-vitamin K. antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018;4:111–118.
1276. Ammash NM, Phillips SD, Hodge DO, Connolly HM, Grogan MA, Friedman PA, Warnes CA, Asirvatham SJ. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2012;154:270–274.
1277. Feltes TF, Friedman RA. Transesophageal echocardiographic detection of atrial-thrombi in patients with nonfibrillation atrial tachyarrhythmias and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1365–1370.
1278. Roos-Hesselink J, Meijboom F, Spitaels S, van Domburg R, van Rijen E, Utens E, Bogers A, Simoons M, Simoons ML. Excellent survival and low incidence of arrhythmias. Stroke and heart failure long-term after surgical ASD closure at young age. A prospective follow-up study of 21–33 years. *Eur Heart J.* 2003;24:190–197.
1279. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquiza C, Bejot Y, Vuillier F, Detante O, Guidoux C, Canaple S, Vaduva C, Dequatre-Ponchelle N, Sibon I, Garnier P, Ferrier A, Timsit S, Robinet-Borgomano E, Sablot D, Lacour JC, Zuber M, Favrole P, Pinel JF, Apoil M, Reiner P, Lefebvre C, Guerin P, Piot C, Rossi R, Dubois-Rande JL, Eicher JC, Meneveau N, Lussion JR, Bertrand B, Schleich JM, Godart F, Thambo JB, Leborgne L, Michel P, Pierard L, Turc G, Barthelet M, Charles-Nelson A, Weimar C, Moulin T, Juliard JM, Chatellier G, CLOSE Investigators. Patentforamen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1011–1021.
1280. Gutierrez SD, Earing MG, Singh AK, Tweddell JS, Bartz PJ. Atrial tachyarrhythmias and the Cox-maze procedure in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2013;8:434–439.
1281. Kobayashi J, Yamamoto F, Nakano K, Sasako Y, Kitamura S, Kosakai Y. Maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Circulation.* 1998;98:II399–402.
1282. Shim H, Yang JH, Park PW, Jeong DS, Jun TG. Efficacy of the maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;46:98–103.
1283. Sherwin ED, Triedman JK, Walsh EP. Update on interventional electrophysiology in congenital heart disease: evolving solutions for complex hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:1032–1040.
1284. Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2008;5:704–709.
1285. Zellerhoff S, Pistulli R, Monnig G, Hinterseer M, Beckmann BM, Kobe J, Steinbeck G, Kaab S, Haverkamp W, Fabritz L, Gradaus R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Bocker D, Kirchhof P. Atrial arrhythmias in long-QT syndrome under daily life conditions: a nested case control study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:401–407.
1286. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, Grossi S, Richiardi E, Borggrefe M, Short QT. syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation.* 2003;108:965–970.
1287. Borggrefe M, Wolpert C, Antzelevitch C, Veltmann C, Giustetto C, Gaita F, Schimpf R. Short QT syndrome. Genotype-phenotype correlations. *J Electrocardiol.* 2005;38:75–80.
1288. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, Leone G, Maury P, Anttonen O, Haissaguerre M, Gaita F. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart.* 2006;27:2440–2447.
1289. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, Probst V, Blanc JJ, Sbragia P, Dalmasso P, Borggrefe M, Gaita F. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:587–595.
1290. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:802–812.
1291. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, Cai X, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2004;25:879–884.
1292. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, Morita H, Nishii N, Watanabe A, Tada T, Murakami M, Miyaji K, Hiramatsu S, Nakagawa K, Tanaka M, Miura A, Kimura H, Fuke S, Sumita W, Sakuragi S, Urakawa S, Iwasaki J, Ohe T. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1169–1175.
1293. Francis J, Antzelevitch C. Atrial fibrillation and Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1149–1153.
1294. Rodriguez-Manero M, Namdar M, Sarkozy A, Casado-Arroyo R, Ricciardi D, de Asmundis C, Chierchia GB, Wauters K, Rao JY, Bayrak F, Van Malderen S, Brugada P. Prevalence, clinical characteristics and management of atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Am J Cardiol.* 2013;111:362–367.
1295. Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, Marquie C, Rosa A, Diallo A, Cassagneau R, Loizeau C, Martins R, Field ME, Derval N, Miyazaki S, Denis A, Nogami A, Ritter P, Gourraud JB, Ploux S, Rollin A, Zemmoura A, Lamaison D, Bordachar P, Pierre B, Jais P, Pasquie JL, Hocini M, Legal F, Defaye P, Boveda S, Ilesaka Y, Mabo P, Haissaguerre M. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study – part 2. *Circulation.* 2013;128:1739–1747.
1296. Hernandez-Ojeda J, Arbelo E, Borrás R, Berne P, Tolosana JM, Gomez-Juanatey A, Berruzo A, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Mont L, Brugada R, Brugada J. Patients with Brugada syndrome and implanted cardioverter defibrillators: long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1991–2002.
1297. Sumitomo N, Sakurada H, Taniguchi K, Matsumura M, Abe O, Miyashita M, Kanamaru H, Karasawa K, Ayusawa M, Fukamizu S, Nagaoka I, Horie M, Harada K, Hiraoka M. Association of atrial arrhythmia and sinus node dysfunction in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ J.* 2007;71:1606–1609.
1298. Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Leong-Sit P, Gow RM, Green MS, Birnie DH, Krahn AD. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2011;8:864–871.
1299. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001002.
1300. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart.* 2014;100:465–472.
1301. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, Abt P, Gionfriddo W, Wang W, Rastegar H, Estes NAM, Maron MS, Maron BJ. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2017;136:2420–2436.
1302. Rowin EJ, Orfanos A, Estes NAM, Wang W, Link MS, Maron MS, Maron BJ. Occurrence and natural history of clinically silent episodes of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2017;119:1862–1865.
1303. van Velzen HG, Theuns DA, Yap SC, Michels M, Schinkel AF. Incidence of device-detected atrial fibrillation and long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2017;119:100–105.
1304. Klopotoski M, Kwapiszewska A, Kukula K, Jamiolkowski J, Dabrowski M, Derejko P, Oreziak A, Baranowski R, Spiewak M, Marczak M, Klisiewicz A, Szepletowska B, Chmielak Z, Witkowski A. Clinical and echocardiographic parameters as risk factors for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2018;41:1336–1340.
1305. Choi YJ, Choi EK, Han KD, Jung JH, Park J, Lee E, Choe W, Lee SR, Cha MJ, Lim WH, Oh S. Temporal trends of the prevalence and incidence of atrial fibrillation and Stroke among Asian patients with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol.* 2018;273:130–135.
1306. Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 2010;106:720–722.
1307. Camm CF, James CA, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, te Riele AS, Judge DP, Tandri H, Calkins H. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2013;10:1661–1668.
1308. Saguner AM, Ganahl S, Kraus A, Baldinger SH, Medeiros-Domingo A, Saguner AR, Mueller-Burri SA, Wolber T, Haegeli LM, Krasniqi N, Tanner FC, Steffel J, Brunckhorst C, Duru F. Clinical role of atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circ J.* 2014;78:2854–2861.
1309. Bourfiss M, Te Riele AS, Mast TP, Cramer MJ, Van Der Heijden JF, Van Veen TA, Loh P, Dooijes D, Hauer RN, Velthuis BK. Influence of genotype on structural atrial abnormalities and atrial fibrillation or flutter in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27:1420–1428.
1310. Mussigbrodt A, Knopp H, Efimova E, Weber A, Bertagnoli L, Hilbert S, Kosiuk J, Dinov B, Bode K, Kircher S, Dages N, Richter S, Sommer P, Husser D, Bollmann A, Hindricks G, Arya A. Supraventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associate with long-term outcome after catheter ablation of ventricular tachycardias. *Europace.* 2018;20:1182–1187.
1311. Tonet JL, Castro-Miranda R, Iwa T, Poulain F, Frank R, Fontaine GH. Frequency of supraventricular tachyarrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol.* 1991;67:1153.
1312. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, Edvardsen T, Haugaa KH. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J.* 2018;39:853–860.
1313. van Rijsingen IA, Nannenber EA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, van den Berg MP, Grasso M, Serio A, Jenkins S, Rowland C, Richard P, Wilde AA, Perrot A, Pankuweit S, Zwinderman AH, Charron P, Christiaans I, Pinto YM. Genderspecific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:376–384.
1314. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sella JM, Androulakis AF, Waintraub X, Charron P, Rollin A, Richard P, Stevenson WG, Macintyre CJ, Ho CY, Thompson T, Vohra JK, Kalman JM, Zeppenfeld K, Sacher F, Tedrow UB, Lakkala NK. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2299–2307.

1315. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, Mannarino S, Gambarin F, Favalli V, Grasso M, Agozzino M, Campana C, Gavazzi A, Febo O, Marini M, Landolina M, Mortara A, Piccolo G, Viganò M, Tavazzi L, Arbustini E. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1250-1260.
1316. Stollberger C, Blazek G, Winkler-Dworak M, Finsterer J. Atrial fibrillation in left ventricular noncompaction with and without neuromuscular disorders is associated with a poor prognosis. *Int J Cardiol*. 2009;133:41-45.
1317. Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, Ozeke O, Yildiz A, Topaloglu S, Devenci B, Sahin O, Kisacik HL, Korkmaz S. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail*. 2006;12:726-733.
1318. Li S, Zhang C, Liu N, Bai H, Hou C, Wang J, Song L, Pu J. Genotype-positivestatus is associated with poor prognoses in patients with left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009910.
1319. Pappone C, Radinovic A, Manguso F, Vicedomini G, Sala S, Sacco FM, Ciconte G, Saviano M, Ferrarini M, Sommariva E, Sacchi S, Ciccio C, Kallergis EM, Santinelli V. New-onset atrial fibrillation as first clinical manifestation of latent Brugada syndrome: prevalence and clinical significance. *Eur Heart J*. 2009;30:2985-2992.
1320. Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, Brugada R, Short QT. syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:394-396.
1321. Peters S. Atrial arrhythmias in arrhythmogenic cardiomyopathy: at the beginning or at the end of the disease story? *Circ J*. 2015;79:446.
1322. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, Atherton J, Vidaillet HJ, Jr, Spudich S, De Girolami U, Seidman JG, Seidman C, Muntoni F, Muehle G, Johnson W, McDonough B. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction system disease. *N Engl J Med*. 1999;341:1715-1724.
1323. Olesen MS, Yuan L, Liang B, Holst AG, Nielsen N, Nielsen JB, Hedley PL, Christiansen M, Olesen SP, Haunso S, Schmitt N, Jespersen T, Svendsen JH. High prevalence of long QT syndrome-associated SCN5A variants in patients with early-onset lone atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:450-459.
1324. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, Scrocco C, Castagno D, Richiardi E, Giachino D, Bianchi F, Barbonaglia L, Ferraro A. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis. *Heart Rhythm*. 2014;11:259-265.
1325. Conte G, Dewals W, Seira J, de Asmundis C, Ciconte G, Chierchia GB, Di Giovanni G, Baltogiannis G, Saitoh Y, Levinstein M, La Meir M, Wellens F, Pappaert G, Brugada P. Drug-induced Brugada syndrome in children: clinical features, device-based management, and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2272-2279.
1326. Lee SE, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2017;103:1496-1501.
1327. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104:2517-2524.
1328. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, Graham KJ, Burton DA, Cecchi F. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related-death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*. 2000;102:858-864.
1329. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, Monteforte N, Memmi M, Gambelli P, Novelli V, Bloise R, Catalano O, Moro G, Tibollo V, Morini M, Bellazzi R, Napolitano C, Bagnardi V, Priori SG. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical course and predictors of arrhythmic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2540-2550.
1330. Pizzale S, Gollob MH, Gow R, Birnie DH. Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:1319-1321.
1331. Roses-Noguer F, Jarman JW, Clague JR, Till J. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2014;11:58-66.
1332. van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguer F, Aiba T, Wada Y, Ingles J, Leren IS, Rudic B, Schwartz PJ, Maltret A, Sacher F, Skinner JR, Krahn AD, Roston TM, Tfelt-Hansen J, Swan H, Robyns T, Ohno S, Roberts JD, van den Berg MP, Kammeraad JA, Probst V, Kannankeril PJ, Blom NA, Behr ER, Borggrefe M, Haugaa KH, Semsarian C, Horie M, Shimizu W, Till JA, Leenhardt A, Ackerman MJ, Wilde AA. Implantable cardioverter defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. *Eur Heart J*. 2019;40:2953-2961.
1333. Sugiyasu A, Oginosawa Y, Nogami A, Hata Y. A case with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia unmasked after successful ablation of atrial tachycardias from pulmonary veins. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:e21-24.
1334. Veltmann C, Kuschyk J, Schimpf R, Streitner F, Schoene N, Borggrefe M, Wolpert C. Prevention of inappropriate ICD shocks in patients with Brugada syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2010;99:37-44.
1335. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J*. 1979;301:1080-1085.
1336. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Deftereos SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorenek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, SuwalSKI P, Zaza A; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41:655-720.
1337. Morady F, DiCarlo LA, Jr., Baerman JM, De Buitelir M. Effect of propafenone on ventricular rate during atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1987;10:492-496.
1338. Sellers TD Jr, Bashore TM, Gallagher JJ. Digitalis in the pre-excitation syndrome. Analysis during atrial fibrillation. *Circulation*. 1977;56:260-267.
1339. Glatzer KA, Dorostkar PC, Yang Y, Lee RJ, Van Hare GF, Keung E, Modin G, Scheinman MM. Electrophysiological effects of ibutilide in patients with accessory pathways. *Circulation*. 2001;104:1933-1939.
1340. Ludmer PL, McGowan NE, Antman EM, Friedman PL. Efficacy of propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome: electrophysiological findings and longterm follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:1357-1363.
1341. Boahene KA, Klein GJ, Yee R, Sharma AD, Fujimura O. Termination of acute atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome by procainamide and propafenone: importance of atrial fibrillatory cycle length. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:1408-1414.
1342. Crijsns HJ, den Heijer P, van Wijk LM, Lie KI. Successful use of flecainide in atrial fibrillation with rapid ventricular rate in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J*. 1988;115:1317-1321.
1343. Simonian SM, Lotfipour S, Wall C, Langdorf MI. Challenging the superiority of amiodarone for rate control in Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation. *Intern Emerg Med*. 2010;5:421-426.
1344. Vaidya VR, Arora S, Patel N, Badheka AO, Patel N, Agnihotri K, Billimoria Z, Turakhia MP, Friedman PA, Madhavan M, Kapa S, Noseworthy PA, Cha YM, Gersh B, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ. Burden of arrhythmia in pregnancy. *Circulation*. 2017;135:619-621.
1345. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, van Dijk AP, Vliegen HW, Yap SC, Moons P, Ebels T, van Veldhuisen DJ, Zahara Investigators. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2303-2311.
1346. Opatowsky AR, Siddiqi OK, D'Souza B, Webb GD, Fernandes SM, Landzberg MJ. Maternal cardiovascular events during childbirth among women with congenital heart disease. *Heart*. 2012;98:145-151.
1347. Lee MS, Chen W, Zhang Z, Duan L, Ng A, Spencer HT, Kwan DM, Shen AY. Atrial fibrillation and atrial flutter in pregnant women - a population-based study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003182.
1348. Li JM, Nguyen C, Joglar JA, Hamdan MH, Page RL. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service. *Clin Cardiol*. 2008;31:538-541.
1349. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39:3165-3241.
1350. Wang YC, Chen CH, Su HY, Yu MH. The impact of maternal cardioversion on fetal haemodynamics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;126:268-269.
1351. Moore JS, Teeffey P, Rao K, Berlowitz MS, Chae SH, Yankowitz J. Maternal arrhythmia: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol*. 2012;67:298-312.
1352. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart*. 1995;130:871-876.
1353. Barnes EJ, Eben F, Patterson D. Direct current cardioversion during pregnancy-should be performed with facilities available for fetal monitoring and emergency caesarean section. *BJOG*. 2002;109:1406-1407.
1354. Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, Hindricks G, Jais P, Josephson ME, Keegan R, Kim YH, Knight BP, Kuck KH, Lane DA, Lip GYH, Malmberg H, Oral H, Pappone C, Themistoclakis S, Wood KA, Blomstrom-Lundqvist C. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardiaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Eur Heart*. 2018;39:1442-1445.
1355. Kockova R, Kocka V, Kiernan T, Fahy GJ. Ibutilide-induced cardioversion of atrial fibrillation during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:545-547.
1356. Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol*. 1997;79:1436-1438.
1357. Heidbuchel H, Anne W, Willems R, Adriaenssens B, Van de Werf F, Ector H. Endurance sports is a risk factor for atrial fibrillation after ablation for atrial-flutter. *Int J Cardiol*. 2006;107:67-72.
1358. Calvo N, Ramos P, Montserrat S, Guasch E, Coll-Vinent B, Domenech M, Bisbal F, Hevia S, Vidorreta S, Borrás R, Falces C, Embid C, Montserrat JM, Berrueto A, Coca A, Sitges M, Brugada J, Mont L. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study. *Europace*. 2016;18:57-63.
1359. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Height, weight, and aerobic fitness level in relation to the risk of atrial fibrillation. *Am J Epidemiol*. 2018;187:417-426.
1360. Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R, Pare C, Azqueta M, Sanz G. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart*. 2002;23:477-482.
1361. Mont L, Tamborero E, Elosua R, Molina I, Coll-Vinent B, Sitges M, Vidal B, Scalise A, Teixeira A, Berrueto A, Brugada J; GIRAFA Investigators. Physical activity,

- height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace*. 2008;10:15–20.
1362. Guasch E, Mont L. Diagnosis, pathophysiology, and management of exercise induce darrhythmias. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:88–101.
1363. Stein R, Medeiros CM, Rosito GA, Zimmerman LI, Ribeiro JP. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1033–1038.
1364. Calvo N, Mont L, Tamborero D, Beruete A, Viola G, Guasch E, Nadal M, Andreu D, Vidal B, Sitges M, Brugada J. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace*. 2010;12:30–36.
1365. Koopman P, Nuyens D, Garweg C, La Gerche A, De Buck S, Van Casteren L, Alzand B, Willems R, Heidbuchel H. Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:1386–1393.
1366. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2009;103:1572–1577.
1367. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2008;118:800–807.
1368. Thelle DS, Selmer R, Gjesdal K, Sakshaug S, Jugessur A, Graff-Iversen S, Tverdal A, Nystad W. Resting heart rate and physical activity as risk factors for lone atrial fibrillation: a prospective study of 309,540 men and women. *Heart*. 2013;99:1755–1760.
1369. O'Brien B, Burrage PS, Ngai JY, Prutkin JM, Huang CC, Xu X, Chae SH, Bollen BA, Piccini JP, Schwann NM, Mahajan A, Ruel M, Body SC, Sellke FW, Mathew J, Muehlschlegel JD. Society of Cardiovascular Anesthesiologists/European Association of Cardiothoracic Anaesthetists practice advisory for the management of perioperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33:12–26.
1370. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, Schnabel RB, Walkey AJ, Magnani JW, Rahman F, McManus DD, Tadros TM, Levy D, Vasan RS, Larson MG, Ellinor PT, Benjamin EJ. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2015;131:1648–1655.
1371. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:417–436.
1372. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:793–801.
1373. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, Ailawadi G, Kirkwood KA, Perrault LP, Parides MK, Smith 2nd RL, Kern JA, Dussault G, Hackmann AE, Jeffries NO, Miller MA, Taddei-Peters WC, Rose EA, Weisel RD, Williams DL, Mangusan RF, Argenziano M, Moquete EG, O'Sullivan KL, Pellerin M, Shah KJ, Gammie JS, Mayer ML, Voisine P, Gelijns AC, O'Gara PT, Mack MJ. CTSN. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:1911–1921.
1374. Amar D. Postthoracotomy atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20:43–47.
1375. Philip I, Berroeta C, Leblanc I. Perioperative challenges of atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27:344–352.
1376. Lowres N, Mulcahy G, Jin K, Gallagher R, Neubeck L, Freedman B. Incidence of postoperative atrial fibrillation recurrence in patients discharged in sinus rhythm after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26:504–511.
1377. Lee SH, Kang DR, Uhm JS, Shim J, Sung JH, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am Heart J*. 2014;167:593–600.e1.
1378. Konstantinov Y, Zelnik Yovel D, Friger MD, Sahar G, Knyazzer B, Amit G. Postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery predicts long-term atrial fibrillation and Stroke. *Isr Med Assoc*. 2016;18:744–748.
1379. Lin MH, Kamel H, Singer DE, Wu YL, Lee M, Ovbiagele B. Perioperative/postoperative atrial fibrillation and risk of subsequent Stroke and/or mortality. *Stroke*. 2019;50:1364–1371.
1380. Alturki A, Marafi M, Proietti R, Cardinale D, Blackwell R, Dorian P, Bessissow A, Vieira L, Greiss I, Essebag V, Healey JS, Huynh T. Major adverse cardiovascular events associated with postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e007437.
1381. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT; Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004;291:1720–1729.
1382. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:742–748.
1383. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Salvatici M, Tedeschi I, Bacchiani G, Beggiato M, Meroni CA, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Veglia F, Casiraghi M, Spaggiari L, Venturino M, Cipolla CM. Prevention of Atrial Fibrillation in High-risk Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: the PRESAGE Trial. *Ann Surg*. 2016;264:244–251.
1384. Ojima T, Nakamori N, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, Kato T, Kitadani J, Tabata H, Takeuchi A, Yamaue H. Randomized clinical trial of landleol hydrochloride for the prevention of atrial fibrillation and postoperative complications after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*. 2017;104:1003–1009.
1385. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, Whitlock RP. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD003611.
1386. Ozaydin M, Icli A, Yucel H, Akcay S, Peker O, Erdogan D, Varol E, Dogan A, Okutan H. Metoprolol vs. carvedilol or carvedilol plus N-acetyl cysteine on post-operative atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2013;34:597–604.
1387. O'Neal JB, Billings FT, Liu X, Shotwell MS, Liang Y, Shah AS, Ehrenfeld JM, Wanderer JP, Shaw AD. Effect of preoperative beta-blocker use on outcomes following cardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2017;120:1293–1297.
1388. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1839–1847.
1389. Zhu J, Wang C, Gao D, Zhang C, Zhang Y, Lu Y, Gao Y. Meta-analysis of amiodarone versus beta-blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. *Intern Med*. 2012;42:1078–1087.
1390. Auer J, Weber T, Berent R, Puschmann R, Hartl P, Ng CK, Schwarz C, Lehner E, Strasser U, Lassnig E, Lamm G, Eber B. Study of Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation. A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot study of prevention of postoperative atrial fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2004;147:636–643.
1391. Buckley MS, Nolan Jr PE, Slack MK, Tisdale JE, Hilleman DE, Copeland JG. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy*. 2007;27:360–368.
1392. Riber LP, Christensen TD, Jensen HK, Hoejsgaard A, Pilegaard HK. Amiodarone significantly decreases atrial fibrillation in patients undergoing surgery for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:339–344; discussion 345–346.
1393. Tisdale JE, Wroblewski HA, Wall DS, Rieger KM, Hammoud ZT, Young JV, Kesler KA. A randomized trial evaluating amiodarone for prevention of atrial fibrillation after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:886–893; discussion 894–895.
1394. Yuan X, Du J, Liu Q, Zhang L. Defining the role of perioperative statin treatment in patients after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review of 20 randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2017;228:958–966.
1395. Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *J Crit Care*. 2017;42:69–77.
1396. Tabbalat RA, Hamad NM, Alhaddad IA, Hammoudeh A, Akasheh BF, Khader Y. Effect of Colchicine on the Incidence of atrial fibrillation in open heart surgery patients: END-AF trial. *Am Heart J*. 2016;178:102–107.
1397. Ali-Hasan-Al-Saegh S, Mirhosseini SJ, Liakopoulos O, Sabashnikov A, Dehghan HR, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Ghaffari N, Vahabzadeh V, Aghabagheri M, Mozayan MR, Popov AF. Posterior pericardiectomy in cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23:354–362.
1398. Hu XL, Chen Y, Zhou ZD, Ying J, Hu YH, Xu GH. Posterior pericardiectomy for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016;215:252–256.
1399. Wang W, Mei YQ, Yuan XH, Feng XD. Clinical efficacy of epicardial application of drug-releasing hydrogels to prevent postoperative atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151:80–85.
1400. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis C, Schepp RM, Boer C, Moons KG, van Herwerden LA, Tijssen JG, Numan SC, Kalkman CJ, van Dijk D. Dexamethasone for Cardiac Surgery Study Group. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1761–1767.
1401. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, Paparella D, Sessler DL, Karthikeyan G, Villar JC, Zuo Y, Avezum A, Quantz M, Tagarakis GI, Shah PJ, Abbasi SH, Zheng H, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S; SIRS Investigators. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1243–1253.
1402. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). *Am J Cardiol*. 2012;109:219–225.
1403. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz A, Henderson WG, Tarazi R, Shroyer AL, Sethi GK, Grover FL, Hammermeister KE. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg*. 1997;226:501–511; discussion 511–513.
1404. Gialdini G, Nearing K, Bhavne PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, Kamel H. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic Stroke. *JAMA*. 2014;312:616–622.
1405. Horwich P, Buth KJ, Legare JF. New onset postoperative atrial fibrillation is associated with a long-term risk for Stroke and death following cardiac surgery. *J Card Surg*. 2013;28:8–13.
1406. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:1353–1359.

1407. Rubin DA, Nieminski KE, Reed GE, Herman MV. Predictors, prevention, and long-term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94:331-335.
1408. Butt JH, Xian Y, Peterson ED, Olsen PS, Rorth R, Gundlund A, Olesen JB, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Kober L, Fosbol EL. Long-term thromboembolic risk in patients with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery and patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2018;3:417-424.
1409. Butt JH, Olesen JB, Havers-Borgersen E, Gundlund A, Andersson C, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Kober L, Fosbol EL. Risk of thromboembolism associated with atrial fibrillation following noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2027-2036.
1410. POISE Study group., Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Effects of extended release-metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac, surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1839-1847.
1411. Leonardi M, Bissett J. Prevention of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2005;20:417-423.
1412. Roberts JD, Dewland TA, Glidden DV, Hoffmann TJ, Arking DE, Chen LY, Psaty BM, Olgin JE, Alonso A, Heckbert SR, Marcus GM. Impact of genetic variants on the upstream efficacy of renin-angiotensin system inhibitors for the prevention of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2016;175:9-17.
1413. Pena JM, MacFadyen J, Glynn RJ, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. *Eur Heart J.* 2012;33:531-537.
1414. Maggioni AP, Fabbri G, Lucci D, Marchioli R, Franzosi MG, Latini R, Nicolosi GL, Porcu M, Cosmi F, Stefanelli S, Tognoni G, GISSI-HF Investigators. Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-HF trial. *Eur Heart J.* 2009;30:2327-2336.
1415. Zhou X, Du JL, Yuan J, Chen YQ. Statin therapy is beneficial for the prevention of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Pharmacol.* 2013;707:104-111.
1416. Fang WT, Li HJ, Zhang H, Jiang S. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74:744-756.
1417. Macfarlane PW, Murray H, Sattar N, Stott DJ, Ford I, Buckley B, Jukema JW, Westendorp RG, Shepherd J. The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. *Europace.* 2011;13:634-639.
1418. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, Davis BR, Massie BM, Einhorn PT, Williard A; ALLHAT Collaborative Research Group. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2023-2031.
1419. Schwartz GG, Chaitman BR, Goldberger JJ, Messig M. High-dose atorvastatin and risk of atrial fibrillation in patients with prior stroke or transient ischemic attack: analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Am Heart J.* 2011;161:993-999.
1420. Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Statin therapy and atrial fibrillation: systematic review and updated meta-analysis of published randomized controlled trials. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28:7-18.
1421. Yang Q, Qi X, Li Y. The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:99.
1422. Martino A, Pezzi L, Magnano R, Salustri E, Penco M, Calo L. Omega 3 and atrial fibrillation: where are we? *World J Cardiol.* 2016;8:114-119.
1423. Linde C, Bongioni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furukawa T, Gillis AM, Haugaa KH, Lip GYH, Van Gelder I, Malik M, Poole J, Potpara T, Savelieva I, Sarkozy A; ESC Scientific Document Group. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2018;20:1565.
1424. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, Stankovic GR, Seferovic PM, Ostojic FMC, Lip GY. Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. *Int J Cardiol.* 2012;161:39-44.
1425. Potpara TS, Blomstrom-Lundqvist C. Sex-related differences in atrial fibrillation: can we discern true disparities from biases? *Heart.* 2017;103:979-981.
1426. Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, Gersh B, Hylek E, Kowey PR, Reiffel JA, Naccarelli GV, Chan PS, Spertus JA, Peterson ED; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators and Patients. Differences in clinical and functional outcomes of atrial fibrillation in women and men: two-year results from the ORBIT-AF registry. *JAMA Cardiol.* 2016;1:282-291.
1427. Lang C, Seyfang L, Ferrari J, Gattringer T, Greisenegger S, Willeit K, Toell T, Krebs S, Brainin M, Kiechl S, Willeit J, Lang W, Knoflach M; Austrian Stroke Registry Collaborators. Do women with atrial fibrillation experience more severe strokes? Results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke.* 2017;48:778-780.
1428. Sullivan RM, Zhang J, Zamba G, Lip GY, Olshansky B. Relation of genderspecific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM). *Am J Cardiol.* 2012;110:1799-1802.
1429. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, Rancho AV, Veeger NJ, Crijns HJ, Van Gelder IC; RACE Investigators. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1298-1306.
1430. Lehmann MH, Timothy KW, Frankovich D, Fromm BS, Keating M, Locati EH, Taggart RT, Towbin JA, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM. Age-gender influence on the rate-corrected QT interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:93-99.
1431. Zylla MM, Brachmann J, Lewalter T, Hoffmann E, Kuck KH, Andresen D, Willems S, Eckardt L, Tebbenjohanns J, Spitzer SG, Schumacher B, Hochadel M, Senges J, Katus HA, Thomas D. Sex-related outcome of atrial fibrillation ablation: insights from the German Ablation Registry. *Heart Rhythm.* 2016;13:1837-1844.
1432. Patel N, Deshmukh A, Thakkar B, Coffey JO, Agnihotri K, Patel A, Ainani N, Nalluri N, Patel N, Patel N, Patel N, Badheka AO, Kowalski M, Hendel R, Viles-Gonzalez J, Noseworthy PA, Asirvatham S, Lo K, Myerburg RJ, Mitrani RD. Gender, race, and health insurance status in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2016;117:1117-1126.
1433. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Odutayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2016;532:h7013.
1434. Lip GY, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Dan GA, Kalarus Z, Crijns HJ, Oliveira MM, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace.* 2015;17:1777-1786.
1435. Proietti M, Nobili A, Raparelli V, Napoleone L, Mannucci PM, Lip GY; REPOSI Investigators. Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOSI study. *Clin Res Cardiol.* 2016;105:912-920.
1436. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace.* 2014;16:6-14.
1437. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, Darabantiu D, Crijns HJ, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme - Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J.* 2014;35:3365-3376.
1438. Jortveit J, Pripp AH, Langorgen J, Halvorsen S. Poor adherence to guideline recommendations among patients with atrial fibrillation and acute myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol.* 2019. 2047487319841940.
1439. Potpara TS, Dan GA, Trendafilova E, Goda A, Kusljagic Z, Manola S, Music L, Musetescu R, Badila E, Mitic G, Papatrivo V, Dimitrova ES, Polovina MM, Petranov SL, Djergo H, Loncar D, Bijedic A, Brusich S, Lip GY; Balkan-AF Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation and 'real world' adherence to guidelines in the Balkan region: the BALKAN-AF Survey. *Sci Rep.* 2016;6:20432.
1440. Kim H, Kim TH, Cha MJ, Lee JM, Park J, Park JK, Kang KW, Shim J, Uhm JS, Kim J, Park HW, Choi EK, Kim JB, Kim C, Lee YS, Joung B. A prospective survey of atrial fibrillation management for real-world guideline adherence: Comparison study of Drugs for symptom control and complication prevention of Atrial Fibrillation (CODE-AF) Registry. *Korean Circ.* 2017;47:877-887.
1441. Miyazawa K, Li YG, Rashed WA, Al Mahmeed W, Shehab A, Zubaid M, Lip GYH. Secondary stroke prevention and guideline adherent antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation: insights from the Gulf Survey of Atrial Fibrillation events (Gulf SAFE). *Int J Cardiol.* 2019;274:126-131.
1442. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand JP, Berge E, Cools F, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Kayani G, Koretsune Y, Mantovani LG, Misselwitz F, Oh S, Turpie AG, Verheugt FW, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103:307-314.
1443. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Gersh BJ, Goldhaber S, Haas S, Hacke W, Kowey PR, Ansell J, Mahaffey KW, Naccarelli G, Reiffel JA, Turpie A, Verheugt F, Piccini JP, Kakkar A, Peterson ED, Fox KAA, Garfield AF; ORBIT-AF Investigators. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J.* 2017;194:132-140.
1444. Leef GC, Perino AC, Askari M, Fan J, Ho PM, Olivier CB, Longo L, Mahaffey KW, Turakhia MP. Appropriateness of direct oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation: insights from the Veterans Health Administration. *J Pharm Pract.* 2019.
1445. Dupree L, DeLosSantos M, Smotherman C. Evaluation of adherence to guideline-directed antithrombotic therapy for atrial fibrillation at hospital discharge. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23:502-508.
1446. Heidebuchel H, Dagues N, Antz M, Kuck KH, Lazure P, Murray S, Carrera C, Hindricks G, Vahanian A. Major knowledge gaps and system barriers to guideline implementation among European physicians treating patients with atrial fibrillation: a European Society of Cardiology international educational needs assessment. *Europace.* 2018;20:1919-1928.
1447. Desteghe L, Germeys J, Vijgen J, Koopman P, Dilling-Boer D, Schurmans J, Delesie M, Dendale P, Heidebuchel H. Effectiveness and usability of an online tailored education platform for atrial fibrillation patients undergoing a direct current cardioversion or pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol.* 2018;272:123-129.

1448. Marquez-Contreras E, Martell-Claros N, Marquez-Rivero S, Hermida-Campa E, Gracia-Diez C, Sanchez-Lopez E, Gil-Guillen V; Compliance and Inertia Working Group, Spanish Society of Hypertension (SEH-LELHA). Strategies for improving dabigatran adherence for Stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: education and drug intake reminders (FACILITA study). *Curr Med Res Opin.* 2018;34:1301–1308.
1449. Piccini JP, Xu H, Cox M, Matsouaka RA, Fonarow GC, Butler J, Curtis AB, Desai N, Fang M, McCabe PJ, Page II RL, Turakhia M, Russo AM, Knight BP, Sidhu M, Hurwitz JL, Ellenbogen KA, Lewis WR. Get With The Guidelines-AFIB Clinical Working Group and Hospitals. Adherence to guideline-directed stroke prevention therapy for atrial fibrillation is achievable. *Circulation.* 2019;139:1497–1506.
1450. Richardson KM, Singh J, Munoz D, Damp JB, Mendes LA. Improving practice-guideline adherence through peer feedback: impact of an ambulatory cardiology curriculum. *Teach Learn Med.* 2018;30:328–336.
1451. Ferguson C, Hickman LD, Phillips J, Newton PJ, Inglis SC, Lam L, Bajorek BV. An mHealth intervention to improve nurses' atrial fibrillation and anticoagulation knowledge and practice: the EVICOAG study. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2019;18:7–15.
1452. Siebenhofer A, Ulrich LR, Mergenthaler K, Berghold A, Pregartner G, Kemperdick B, Schulz-Rothe S, Rauck S, Harder S, Gerlach FM, Petersen JJ. Primary care management for patients receiving long-term antithrombotic treatment: a cluster-randomized controlled trial. *PLoS One.* 2019;14:e0209366.
1453. Heidenreich PA, Solis P, Estes 3rd NAM, Fonarow GC, Jurgens CY, Marine JE, McManus DD, McNamara RL. 2016 ACC/AHA clinical performance and quality measures for adults with atrial fibrillation or atrial flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on performance measures. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:525–568.
1454. Lewis WR, Piccini JP, Turakhia MP, Curtis AB, Fang M, Suter RE, Page 2nd RL, Fonarow GC. Get With The Guidelines AFIB: novel quality improvement registry for hospitalized patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7:770–777.
1455. Friedman DJ, Al-Khatib SM. Measuring quality in electrophysiology. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;47:5–10.
1456. Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3:692–694.
1457. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8:202–204.
1458. Diederichsen SZ, Haugan KJ, Brandes A, Lannig MB, Graff C, Krieger D, Kronborg C, Holst AG, Kober L, Højberg S, Svendsen JH. Natural history of subclinical atrial fibrillation detected by implanted loop recorders. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2771–2781.
1459. Swiryn S, Orlov MV, Benditt DG, DiMarco JP, Lloyd-Jones DM, Karst E, Qu F, Slawsky MT, Turkel M, Waldo AL; RATE Registry Investigators. Clinical implications of brief device-detected atrial tachyarrhythmias in cardiac rhythm management device population: results from the Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes. *Circulation.* 2016;134:1130–1140.
1460. Pastori D, Miyazawa K, Li Y, Szekeley O, Shahid F, Farcomeni A, Lip GYH. Atrial high-rate episodes and risk of major adverse cardiovascular events in patients with cardiac implantable electronic devices. *Clin Res Cardiol.* 2020;109:96–102.
1461. Gonzalez M, Keating RJ, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, Ip JE, Lerman BB, Cheung JW. Newly detected atrial high rate episodes predict long-term mortality outcomes in patients with permanent pacemakers. *Heart Rhythm.* 2014;11:2214–2221.
1462. Gorenec BC, Bax J, Boriani G, Chen SA, Dagres N, Glotzer TV, Healey JS, Israel CW, Kudaiberdieva G, Levin LA, Lip GYH, Martin D, Okumura K, Svendsen JH, Tse HF, Botto GLC-C; ESC Scientific Document Group. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management – an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardiaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace.* 2017;19:1556–1578.
1463. Nasir JM, Pomeroy W, Marler A, Hann M, Baykaner T, Jones R, Stoll R, Hursey K, Meadows A, Walker J, Kindsvatser S. Predicting determinants of atrial fibrillation or flutter for therapy elucidation in Patients at Risk for Thromboembolic Events (PREDATE AF) study. *Heart Rhythm.* 2017;14:955–961.
1464. Reiffel JA, Verma A, Kowey PR, Halperin JL, Gersh BJ, Wachter R, Poulout E, Ziegler PD; REVEAL AF Investigators. Incidence of previously undiagnosed atrial fibrillation using insertable cardiac monitors in a high-risk population: the REVEAL AF study. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1120–1127.
1465. Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, Sarkar S, Zweibel S, Passman RS. Stroke risk as a function of atrial fibrillation duration and CHA2DS2-VASc score. *Circulation.* 2019;140:1639–1646.
1466. Celikyurt U, Knecht S, Kuehne M, Reichlin T, Muehl A, Spies F, Osswald S, Sticherling C. Incidence of new-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation for atrial flutter. *Europace.* 2017;19:1776–1780.
1467. Bertaglia E, Bonso A, Zoppo F, Proclemer A, Verlati R, Coro L, Mantovan R, Themistoclakis S, Raviele A, Paschetto P. North-Eastern Italian Study on Atrial-Flutter Ablation Investigators. Different clinical courses and predictors of atrial fibrillation occurrence after transisthmus ablation in patients with preablation lone atrial flutter, coexistent atrial fibrillation, and drug induced atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27:1507–1512.
1468. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, van Mechelen R, Wellens HJ. Class IC antiarrhythmic drug induced atrial flutter: electrocardiographic and electrophysiological findings and their importance for long term outcome after right atrial isthmus ablation. *Heart.* 2001;85:424–429.
1469. Enriquez A, Sarrías A, Villuendas R, Ali FS, Conde D, Hopman WM, Redfeard DP, Michael K, Simpson C, De Luna AB, Bayes-Genis A, Baranchuk A. New-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: identification of advanced interatrial block is key. *Europace.* 2015;17:1289–1293.
1470. Maskoun W, Pino MI, Ayoub K, Llanos OL, Almomani A, Nairooz R, Hakeem A, Miller J. Incidence of atrial fibrillation after atrial flutter ablation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2:682–690.
1471. Reithmann C, Hoffmann E, Spitzlberger G, Dorwarth U, Gerth A, Remp T, Steinbeck G. Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2000;21:565–572.
1472. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshøj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen FTB. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart.* 2015;101:1446–1455.
1473. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol.* 1991;68:41–46.
1474. Gillis AM, Unterberg-Buchwald C, Schmidinger H, Massimo S, Wolfe K, Kavaney DJ, Otterness MF, Hohnloser SH; GEM III AT Worldwide Investigators. Safety and efficacy of advanced atrial pacing therapies for atrial tachyarrhythmias in patients with a new implantable dual chamber cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1653–1659.
1475. Crijns HJ, Van Gelder IC, Kingma JH, Dusselmann PH, Gosselink AT, Lie KI. Atrial flutter can be terminated by a class III antiarrhythmic drug but not by a class IC drug. *Eur Heart J.* 1994;15:1403–1408.
1476. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, Sager PT, Wesley RC Jr, Meissner MC, Zoble RG, Wakefield LK, Perry KT, Vanderlugt JT. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:130–136.
1477. Falk RH, Pollak A, Singh SN, Friedrich T. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. Intravenous Dofetilide Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:385–390.
1478. Singh S, Zoble RG, Yellen L, Brodsky MA, Feld GK, Berk M, Billing CB Jr. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation.* 2000;102:2385–2390.
1479. Crozier IG, Ikram H, Kenealy M, Levy L. Flecainide acetate for conversion of acute supraventricular tachycardia to sinus rhythm. *Am J Cardiol.* 1987;59:607–609.
1480. Murdock CJ, Kyles AE, Yeung-Lai-Wah JA, Qi A, Vorderbrugge S, Kerr CR. Atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with propafenone. *Am J Cardiol.* 1990;66:755–757.
1481. Da Costa A, Thevenin J, Roche F, Romeyer-Bouchard C, Abdellaoui L, Messier M, Denis L, Faure E, Gonthier R, Kruszynski G, Pages JM, Bonjoly S, Lamaison D, Defaye P, Barthelemy JC, Gouttard T, Isaaz K; Loire-Ardèche-Drôme-Puy-de-Dôme Trial of Atrial Flutter Investigators. Results from the Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme (LADIP) trial on atrial flutter, multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radiofrequency ablation after the first episode of symptomatic atrial flutter. *Circulation.* 2006;114:1676–1681.
1482. Schwartzman D, Callans DJ, Gottlieb CD, Dillon SM, Movsowitz C, Marchlinski FE. Conduction block in the inferior vena caval-tricuspid valve isthmus: association with outcome of radiofrequency ablation of type I atrial flutter. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1519–1531.
1483. Wasmer K, Monnig G, Bittner A, Decherer D, Zellerhoff S, Milberg P, Kober J, Eckardt L. Incidence, characteristics, and outcome of left atrial tachycardias after circumferential antral ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2012;9:1660–1666.
1484. Satomi K, Bansch D, Tiltz R, Chun J, Ernst S, Antz M, Greten H, Kuck KH, Ouyang F. Left atrial and pulmonary vein macroreentrant tachycardia associated with double conduction gaps: a novel type of man-made tachycardia after circumferential pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm.* 2008;5:43–51.
1485. Chugh A, Oral H, Lemola K, Hall B, Cheung P, Good E, Tamirisa K, Han J, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F. Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2005;2:464–471.
1486. Goette A, Auricchio A, Boriani G, Braunschweig F, Terradellas JB, Burri H, Camm AJ, Crijns H, Dagres N, Deharo JC, Dobrev D, Hatala R, Hindricks G, Hohnloser SH, Leclercq C, Lewalter T, Lip GYH, Merino JL, Mont L, Prinzen F, Proclemer A, Purerfellner H, Savelieva I, Schilling R, Steffel J, van Gelder IC, Zeppenfeld K, Zupan I, Heidebuchel H. EHRA White Paper: knowledge gaps in arrhythmia management – status 2019. *Europace.* 2019;21:993–994.
1487. De With RR, Marcos EG, Dudink E, Spronk HM, Crijns H, Rienstra M, Van Gelder IC. Atrial fibrillation progression risk factors and associated cardiovascular outcome in well-phenotyped patients: data from the AF-RISK study. *Europace.* 2020;22:352–360.
1488. Andrade JG, Deyell MW, Lee AY, Macle L. Sex differences in atrial fibrillation. *Canadian J Cardiol.* 2018;34:429–436.
1489. Potpara TS, Ferro C, Lip GYH, Dan GA, Lenarczyk R, Mallamaci F, Ortiz A, Sarafidis P, Ekart R, Dagres N. Management of atrial fibrillation in patients with chronic

- kidney disease in clinical practice: a joint European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Renal Association/European Dialysis and Transplantation Association (ERA/EDTA) physician-based survey. *Europace*. 2020;22:496–505.
1490. Al-Khatib SM, Benjamin EJ, Buxton AE, Calkins H, Chung MK, Curtis AB, Desvigne-Nickens P, Jais P, Packer DL, Piccini JP, Rosenberg Y, Russo AM, Wang PJ, Cooper LS, Go AS, Workshop C. Research needs and priorities for catheter ablation of atrial fibrillation: a report from a National Heart, Lung, and Blood Institute Virtual Workshop. *Circulation*. 2020;141:482–492.
1491. Nielsen JC, Lin YJ, de Oliveira Figueiredo MJ, Sepehri Shamloo A, Alfie A, Boveda S, Dagres N, Di Toro D, Eckhardt LL, Ellenbogen K, Hardy C, Ikeda T, Jaswal A, Kaufman E, Krahn A, Kusano K, Kutiyifa V, Lim HS, Lip GYH, Nava-Townsend S, Pak HN, Rodríguez Diez G, Sauer W, Saxena A, Svendsen JH, Vanegas D, Vaseghi M, Wilde A, Bunch TJ, Scientific Document Group ESC, Buxton AE, Calvimontes G, Chao TF, Eckardt L, Estner H, Gillis AM, Isa R, Kautzner J, Maury P, Moss JD, Nam GB, Olshansky B, Pava Molano LF, Pimentel M, Prabhu M, Tzou WS, Sommer P, Swampillai J, Vidal A, Deneke T, Hindricks G, Leclercq C. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. *Europace*. 2020;22:1147–1148.
1492. Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Domanovits H, Schlager O, Wildner B, Kammler J, Steinwender C. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 23;9:CD013435.