

desarrollo.⁵⁴⁸ En 2020, se esperan pruebas importantes sobre el efecto de la terapia de control temprano del ritmo en los resultados clínicos del ensayo en curso EAST (Early treatment of Atrial fibrillation for Stoke Prevention Trial).⁵⁴⁹

Recomendaciones generales sobre la participación activa del paciente informado en la toma de decisiones compartida (sección 9) también solicite estrategias de control del ritmo. Se deben aplicar los mismos principios en pacientes con FA, mujeres y hombres, cuando se considere la terapia de control del ritmo.⁵⁵⁰

Recomendaciones para el control del ritmo

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
Se recomienda la terapia de control del ritmo para mejorar los síntomas y la CdV en pacientes sintomáticos con FA. 551553	yo	UN

FA = fibrilación auricular; QoL = calidad de vida.
un Clase de recomendación.
segundo Nivel de evidencia.

© ESC 2020

10.2.2.2 Cardioversión

10.2.2.2.1 Cardioversión inmediata / cardioversión electiva. Agudo

El control del ritmo se puede realizar como una cardioversión de emergencia en un paciente con FA hemodinámicamente inestable o en una situación que no sea de emergencia. La cardioversión eléctrica sincronizada con corriente continua es la opción preferida en pacientes con FA comprometida hemodinámicamente, ya que es más eficaz que la cardioversión farmacológica y da como resultado la restauración inmediata del ritmo sinusal.⁵⁵⁴ En pacientes estables, se puede intentar cardioversión farmacológica o cardioversión eléctrica; La cardioversión farmacológica es menos eficaz pero no requiere sedación. Es de destacar que el pretratamiento con DAA puede mejorar la eficacia de la cardioversión eléctrica electiva.⁵⁵⁶ Un ECA mostró que la cardioversión eléctrica de energía fija máxima era más efectiva que una estrategia de escalada de energía.⁵⁵⁷

En un ECA, un enfoque de esperar y observar con medicación para el control de la frecuencia solamente y cardioversión cuando fue necesario dentro de las 48 h del inicio de los síntomas fue tan seguro y no inferior a la cardioversión inmediata de la FA paroxística, que a menudo se resuelve espontáneamente en 24 h.⁵⁵⁸

La cardioversión electiva se refiere a la situación en la que la cardioversión se puede planificar más allá de las horas más cercanas. Datos de observación²⁴³

demostraron que la cardioversión no dio como resultado una mejora de la calidad de vida relacionada con la FA ni detuvo la progresión de la FA, pero muchos de estos pacientes no recibieron terapias complementarias de control del ritmo.²⁴⁵ Otros estudios informaron una mejora significativa de la calidad de vida en pacientes que mantienen el ritmo sinusal después de la cardioversión eléctrica y la única variable asociada de forma independiente con un tamaño del efecto de moderado a grande fue el ritmo sinusal a los 3 meses.²³²

Los factores asociados con un mayor riesgo de recurrencia de FA después de la cardioversión electiva incluyen edad avanzada, sexo femenino, cardioversión previa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal, cardiopatía estructural, índice de volumen de LA más grande e insuficiencia cardíaca.^{164, 559, 560} Se debe considerar el tratamiento de afecciones potencialmente modificables antes de la cardioversión para facilitar el mantenimiento del ritmo sinusal (Figura 15).²⁴⁵ En caso de recurrencia de la FA después de la cardioversión en pacientes con FA persistente, una recardioversión temprana puede prolongar la duración posterior del ritmo sinusal.⁵⁶¹

La cardioversión que no es de emergencia está contraindicada en presencia de un trombo LA conocido. Se debe evaluar el riesgo tromboembólico perioperatorio y se debe considerar el uso de ACO perioperatorio y a largo plazo independientemente del modo de cardioversión (es decir, cardioversión farmacológica o cardioversión eléctrica) (sección 10.2.2.6). Un diagrama de flujo para la toma de decisiones sobre cardioversión se muestra en Figura dieciséis .

10.2.2.2.2 Cardioversión eléctrica. La cardioversión eléctrica se puede realizar de forma segura en pacientes sedados tratados con midazolam iv y / o propofol o etomidato.⁵⁶² La monitorización de la PA y la oximetría durante el procedimiento deben utilizarse de forma rutinaria. Ocasionalmente se pueden observar quemaduras en la piel. Debe disponerse de atropina o isoproterenol por vía intravenosa, o marcapasos transcutáneos temporales, en caso de bradicardia posterior a la cardioversión. Los desfibriladores bifásicos son estándar debido a su eficacia superior en comparación con los desfibriladores monofásicos.^{563, 564} Las posiciones de los electrodos anteroposterior restauran el ritmo sinusal de forma más eficaz,^{554, 555} mientras que otros informes sugieren que la posición específica de la almohadilla eléctrica no es de importancia crítica para una cardioversión exitosa.⁵⁶⁵

10.2.2.2.3 Cardioversión farmacológica (incluida la "píldora en el bolsillo").

La cardioversión farmacológica a ritmo sinusal es un procedimiento electivo indicado en pacientes hemodinámicamente estables. Su verdadera eficacia está sesgada por la restauración espontánea del ritmo sinusal dentro de las 48 h de la hospitalización en el 76-83% de los pacientes con FA de inicio reciente (10-18% dentro de las primeras 3 h, 55-66% dentro de las 24 h y 69% dentro de las 48 h).^{566 568}

Por lo tanto, se puede considerar una estrategia de " esperar y observar " (generalmente durante <24 h) en pacientes con FA de inicio reciente como una alternativa no inferior a la cardioversión temprana.⁵⁵⁸

La elección de un fármaco específico se basa en el tipo y la gravedad de la cardiopatía asociada (Mesa 14), y la cardioversión farmacológica es más eficaz en la FA de reciente aparición. La flecaínida (y otros agentes de clase Ic), indicada en pacientes sin hipertrofia del VI (HVI) significativa, disfunción sistólica del VI o cardiopatía isquémica, produce resultados rápidos (3-5 h) y seguros.⁵⁶⁹ restauración del ritmo sinusal en> 50% de los pacientes,^{570 574} mientras que la amiodarona iv, indicada principalmente en pacientes con IC, tiene un efecto limitado y retardado, pero puede ralentizar la frecuencia cardíaca en 12 h.^{570,575 577} El vernakalant intravenoso es el fármaco de cardioversión más rápida, incluidos los pacientes con insuficiencia cardíaca leve y cardiopatía isquémica, y es más eficaz que la amiodarona.^{578 583} o flecaínida.⁵⁸⁴

La dofetilida no se usa en Europa y rara vez se usa fuera de Europa. La ibutilida es eficaz para convertir el aleteo auricular (AFL) en ritmo sinusal.⁵⁸⁵

En pacientes ambulatorios seleccionados con episodios raros de FA paroxística, una dosis oral autoadministrada de flecaínida o propafenona es ligeramente menos efectiva que la cardioversión farmacológica intrahospitalaria, pero puede ser preferible (permitiendo una conversión más temprana), siempre que la seguridad y eficacia del fármaco se haya establecido previamente en el entorno hospitalario.⁵⁸⁶ Debe instituirse un fármaco bloqueador de los ganglios auriculoventriculares en pacientes tratados con AAD de clase Ic (especialmente flecaínida) para evitar la transformación a AFL con conducción 1: 1.⁵⁸⁷

10.2.2.2.4 Seguimiento después de la cardioversión. Los objetivos del seguimiento después de la cardioversión se muestran en Mesa 15 . Al evaluar la eficacia de una estrategia de control del ritmo, es importante equilibrar los síntomas y los efectos secundarios de la DAA. Los pacientes deben ser revisados después de la cardioversión para detectar si se necesita una estrategia alternativa de control del ritmo, incluida la ablación con catéter de FA, o un enfoque de control de la frecuencia en lugar del tratamiento actual.

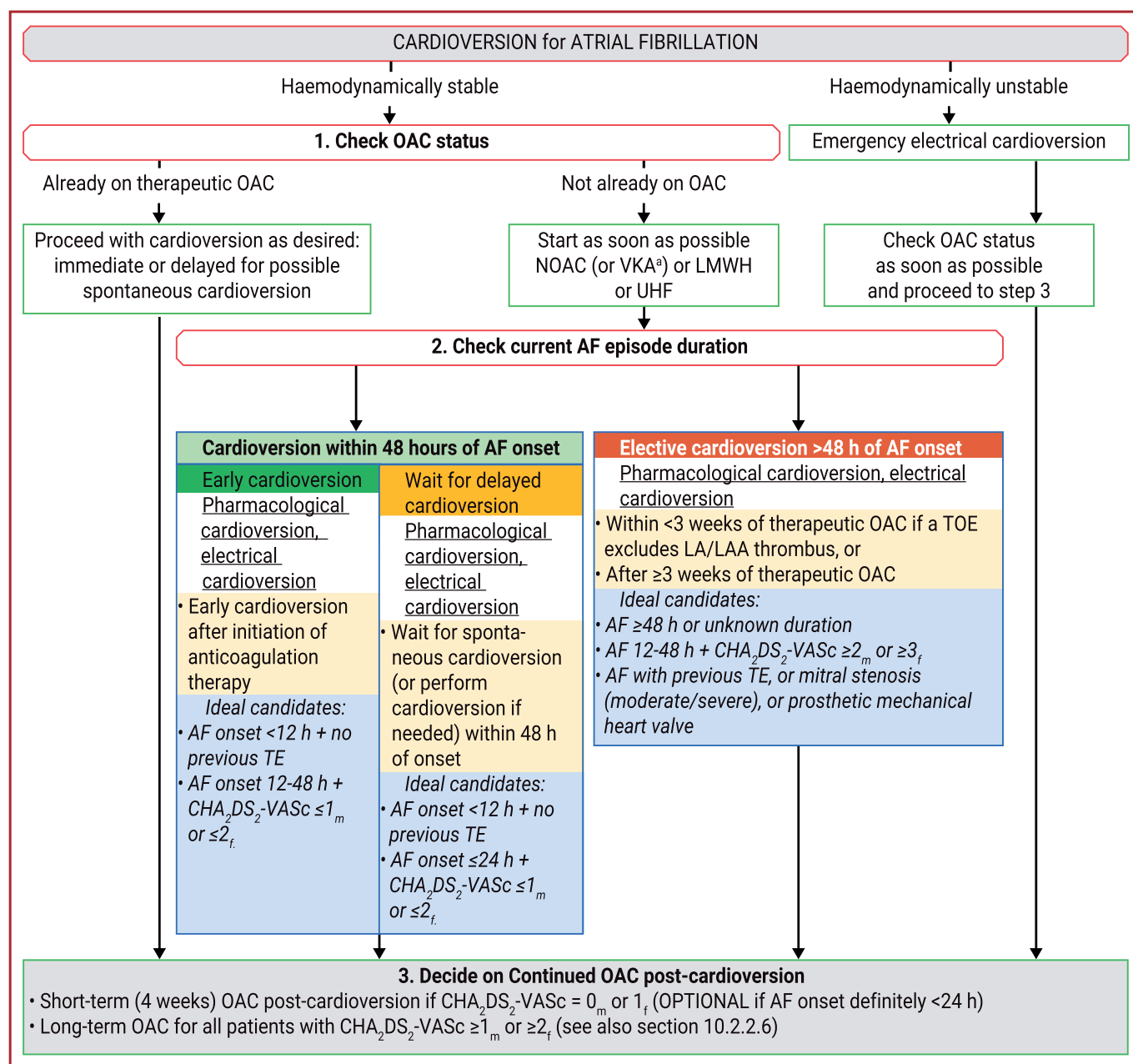


Figura 16 Diagrama de flujo para la toma de decisiones sobre la cardioversión de la FA en función de la presentación clínica, el inicio de la FA, la ingesta de anticoagulación oral y los factores de riesgo

por accidente cerebrovascular. FA = fibrilación auricular; CHA_2DS_2-VASc = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, categoría de sexo (mujer); cardioversión = cardioversión; ECV = cardioversión eléctrica; h = hora; LA = aurícula izquierda; LAA = apéndice auricular izquierdo;

LMWH = heparina de bajo peso molecular; NOAC = anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K; OAC = anticoagulante oral; TE = tromboembolismo; TOE = ecocardiografía transesofágica; UHF = heparina no fraccionada; VKA = antagonista de la vitamina K.

Table 14 Antiarrhythmic drugs used for restoration of sinus rhythm

Drug	Administration route	Initial dose for cardioversion	Further dosing for cardioversion	Acute success rate and expected time to sinus rhythm	Contraindications/precautions/comments
Flecainide ^a	Oral ^b i.v.	200-300 mg 2 mg/kg over 10 min	-	Overall: 59-78% (51% at 3 h, 72% at 8 h)	- Should not be used in ischaemic heart disease and/or significant structural heart disease - May induce hypotension, AFL with 1:1 conduction (in 3.5 - 5.0% of patients) - Flecainide may induce mild QRS complex widening - Do NOT use for pharmacological cardioversion of AFL
Propafenone ^a	Oral ^b i.v.	450-600 mg 1.5 - 2 mg/kg over 10 min	-	Oral: 45-55% at 3 h, 69-78% at 8 h; i.v.: 43-89% Up to 6 h	- Should not be used in patients with arterial hypotension (SBP <100 mmHg), recent ACS (within 1 month), NYHA III or IV HF, prolonged QT, or severe aortic stenosis - May cause arterial hypotension, QT prolongation, QRS widening, or non-sustained ventricular tachycardia
Vernakalant ^c	i.v.	3 mg/kg over 10 min	2 mg/kg over 10 min (10 - 15 min after the initial dose)	<1 h (50% conversion within 10 min)	- May cause phlebitis (use a large peripheral vein, avoid i.v. administration >24 hours and use preferably volumetric pump) - May cause hypotension, bradycardia/atrioventricular block, QT prolongation
Amiodarone ^a	i.v.	5 - 7 mg/kg over 1 - 2 h	50 mg/h (maximum 1.2 g for 24 h)	44% (8-12 h to several days)	Only if no other options in patients with hyperthyroidism (risk of thyrotoxicosis)
Ibutilide ^c	i.v.	1 mg over 10 min 0.01 mg/kg if body weight <60 kg	1 mg over 10 min (10 - 20 min after the initial dose)	31-51% (AF) 63-73% (AFL) 1 h	- Effective for conversion of AFL - Should not be used in patients with prolonged QT, severe LVH, or low LVEF - Should be used in the setting of a cardiac care unit as it may cause QT prolongation, polymorphic ventricular tachycardia (torsades de pointes) - ECG monitoring for at least 4 hours after administration to detect a proarrhythmic event

AAD = antiarrhythmic drug; ACS = acute coronary syndrome; AF = atrial fibrillation; AFL = atrial flutter; b.i.d. = twice a day; CCI = creatinine clearance; CYP2D6 = cytochrome P450 2D6; ECG = electrocardiogram; EHRA = European Heart Rhythm Association; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; HF = heart failure; i.v. = intravenous; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = LV hypertrophy; NYHA = New York Heart Association; QRS = QRS interval; QT = QT interval; SA = sinoatrial; SBP = systolic blood pressure; VKA = vitamin K antagonist.

^a Most frequently used for cardioversion of AF, available in most countries.

^b May be self-administered by selected outpatients as a 'pill-in-the-pocket' treatment strategy.

^c Not available in some countries.

For more details regarding pharmacokinetic or pharmacodynamic properties refer to EHRA AADs clinical use and clinical decision making; a consensus document. [see](#)

Mesa 15 Objetivos de seguimiento tras cardioversión de FA

Metas
Reconocimiento precoz de la recurrencia de FA mediante el registro de ECG después de la cardioversión Evaluación de la
eficacia del control del ritmo mediante la evaluación de los síntomas
Monitoreo del riesgo de proarritmia mediante el control regular de los intervalos PR, QRS y QTc en pacientes en AAD de Clase I o III Evaluación del equilibrio entre los
síntomas y los efectos secundarios de la terapia considerando la CdV y los síntomas
Evaluación de las morbilidades relacionadas con la FA y los efectos secundarios relacionados con la AAD sobre las condiciones cardiovasculares concomitantes y la función del VI
Optimización de las condiciones para el mantenimiento del ritmo sinusal, incluida la gestión del riesgo cardiovascular (control de la PA, tratamiento de la IC, aumento de la aptitud cardiorrespiratoria y otras medidas, consulte sección 11).

AAD = fármaco antiaritmico; FA = fibrilación auricular; BP = presión arterial; ECG = electrocardiograma; HF = insuficiencia cardíaca; LV = ventricular izquierdo; PR = intervalo PR; QoL = calidad de vida; QRS = intervalo QRS; QTc = intervalo QT corregido.

Recomendaciones para cardioversión

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
Para la cardioversión farmacológica de la FA de reciente aparición, se recomienda vernakalant iv (excluidos los pacientes con SCA reciente o IC grave) o fl ecanidina o propafenona (excluidos los pacientes con cardiopatía estructural grave).	yo	UN
recomendado. 569 , 573 , 579 , 582 , 588 590		
Se recomienda la amiodarona intravenosa para la cardioversión de la FA en pacientes con IC o cardiopatía estructural, si el retraso de la cardioversión es compatible con la situación clínica. 515 , 591 , 592	yo	UN
Se recomienda la cardioversión de la FA (eléctrica o farmacológica) en pacientes sintomáticos con FA persistente como parte de la terapia de control del ritmo. 232 , 233 , 593 , 594	yo	segundo
La cardioversión farmacológica de la FA está indicada solo en un paciente hemodinámicamente estable, después de considerar el riesgo tromboembólico. 595	yo	segundo
Se debe considerar el pretratamiento con amiodarona, fl ecanidina, ibutilida o propafenona para facilitar el éxito de la cardioversión. 556 , 596 599	Ila	segundo
En pacientes seleccionados con FA poco frecuente y de reciente aparición y sin cardiopatía isquémica o estructural significativa, se debe considerar una sola dosis oral autoadministrada de fl ecanidina o propafenona (enfoque de "píldora en el bolsillo") para la cardioversión dirigida por el paciente, pero solo después de la eficacia y evaluación de la seguridad. 574 , 586 , 600 , 601	Ila	segundo
Para pacientes con síndrome del seno enfermo, alteraciones de la conducción auriculoventricular o QTc prolongado (> 500 ms), no debe intentarse la cardioversión farmacológica a menos que se hayan considerado los riesgos de proarritmia y bradicardia.	III	C

© ESC 2020

SCA = síndrome coronario agudo; FA = fibrilación auricular; HF = insuficiencia cardíaca; ms = milisegundos; iv = intravenoso; QTc = intervalo QT corregido. Nota: Para cardioversión en diversas condiciones específicas y poblaciones de FA, consulte [sección 11](#) .

un. Clase de recomendación.

segundo Nivel de evidencia.

10.2.2.3 Ablación con catéter de fibrilación auricular

La ablación con catéter de FA es un tratamiento bien establecido para la prevención de las recurrencias de FA. [1](#) , [602](#) [604](#) Cuando la realizan operadores debidamente capacitados, la ablación con catéter de FA es una alternativa segura y superior a los DAA para el mantenimiento del ritmo sinusal y la mejora de los síntomas. [165](#) , [235](#) [242](#) , [246](#) , [247](#) , [605](#) [618](#) Se recomienda discutir la eficacia y las tasas de complicaciones de la ablación con catéter de FA y los DAA con el paciente una vez que se ha seleccionado el control del ritmo como manejo a largo plazo.

10.2.2.3.1 Indicaciones. En la siguiente sección, se presentan las indicaciones para la ablación con catéter de FA para FA paroxística y persistente en pacientes con y sin factores de riesgo de recurrencia de FA posablación. Se omitió la diferenciación de FA persistente y persistente de larga duración porque esta última solo expresa la duración de FA persistente por encima de un punto de corte arbitrario y artificial a los 12 meses de duración. La importancia de un límite como medida única nunca se ha probado sustancialmente.

Se han identificado varios factores de riesgo de recurrencia de la FA después de la ablación de la FA, como el tamaño de la AI, la duración de la FA, la edad del paciente, la disfunción renal y la visualización del sustrato mediante resonancia magnética. [619](#) [625](#) Revisiones sistemáticas recientes sobre modelos de predicción de la recurrencia de FA después de la ablación con catéter mostraron los beneficios potenciales de las predicciones de riesgo, pero es deseable una evaluación más sólida de tales modelos. [167](#) , [626](#) Las variables del modelo se pueden medir antes de la ablación; por lo tanto, los modelos podrían usarse antes del procedimiento para predecir la probabilidad de recurrencia. [627](#) [635](#) Sin embargo, actualmente no se ha identificado una puntuación única como consistentemente superior a otras. Por lo tanto, en la actualidad, para una indicación de ablación mejorada y más equilibrada en pacientes con FA persistente y factores de riesgo de recurrencia, se deben considerar los predictores de riesgo evaluados más intensamente (incluida la duración de la FA) y ajustarlos a la situación individual del paciente, incluyendo su preferencias. En particular, los pacientes también deben ser informados explícitamente sobre la importancia de tratar los factores de riesgo modificables para reducir el riesgo de recurrencia.

alquiler AF. [621](#) [636](#) [652](#)

Las indicaciones para la ablación con catéter de FA se resumen en [Figura 17](#) . La ablación con catéter de FA es eficaz para mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA paroxística y persistente. [165](#) , [235](#) [242](#) , [605](#) [618](#) El principal beneficio clínico de la ablación con catéter de FA es la reducción de los síntomas relacionados con las arritmias. [246](#) , [247](#) , [603](#) , [604](#) , [607](#) , [617](#) , [653](#) , [654](#) Esto tiene

se ha confirmado en un ECA reciente que muestra que la mejora en la calidad de vida fue significativamente mayor en el grupo de ablación versus tratamiento médico,

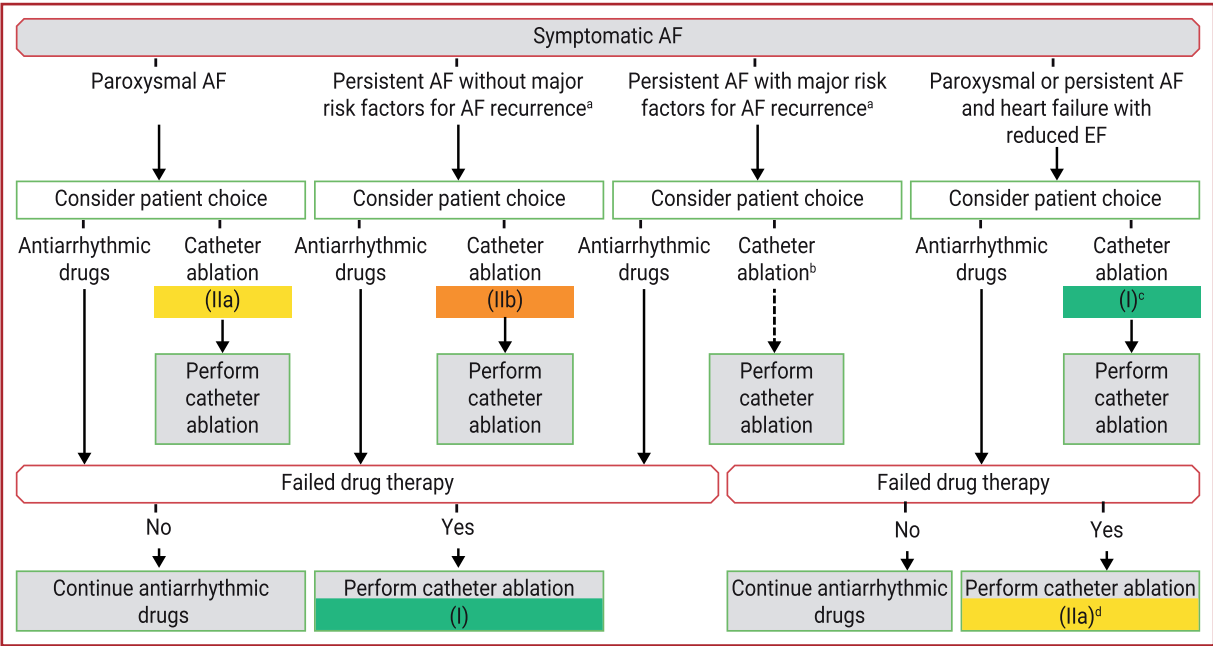


Figura 17 Indicaciones de ablación con catéter de FA sintomática. Las flechas de la AAD a la ablación indican que la farmacoterapia falló. AAD = fármaco antiarrítmico; FA = fibrilación auricular; EF = fracción de eyección; LA = aurícula izquierda. ^a Volumen de AI significativamente aumentado, edad avanzada, larga duración de FA, disfunción renal y otros factores de riesgo cardiovascular. ^b En raras circunstancias individuales, la ablación con catéter puede considerarse cuidadosamente como terapia de primera línea. ^c Recomendado para revertir la disfunción del VI cuando la taquicardiomiopatía es muy probable. ^d Mejorar la supervivencia y reducir la hospitalización.

al igual que la reducción asociada en la carga de FA.²⁴⁶ La mejoría de los síntomas también se ha confirmado en el reciente gran ECA CABANA (catéter ablación frente a antiarrítmico farmacológico para la fibrilación auricular),⁶⁵⁵ pero el ensayo mostró que la estrategia de ablación con catéter de FA no redujo significativamente el resultado compuesto primario de muerte, accidente cerebrovascular incapacitante, hemorragia grave o paro cardíaco en comparación con el tratamiento médico.⁶¹⁷ Como ningún ECA ha demostrado aún una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas, accidente cerebrovascular o hemorragia mayor con ablación con catéter de FA en la población con FA ‘general’, las indicaciones del procedimiento no se han ampliado más allá del alivio de los síntomas.⁶¹⁷ y la ablación con catéter de FA generalmente no está indicada en pacientes asintomáticos. Se esperan más pruebas importantes sobre el impacto de la ablación en los principales eventos cardiovasculares del ensayo EAST.⁶⁵⁶

En pacientes seleccionados con IC y FEVI reducida, dos ECA han mostrado una reducción de la mortalidad por todas las causas y las hospitalizaciones con ablación con catéter de FA,^{611, 657} aunque la mortalidad combinada y la hospitalización por IC fue un criterio de valoración principal solo en el ensayo CASTLE-AF (ablación con catéter frente a tratamiento convencional estándar en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo y fibrilación auricular).⁶⁵⁷ La generalización del ensayo se ha evaluado recientemente en una gran población de pacientes con IC.⁶⁵⁸ Este análisis mostró que solo un pequeño número de pacientes cumplió con los criterios de inclusión del ensayo (<10%) y los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de CASTLE-AF tuvieron un beneficio significativo del tratamiento como se demostró en el ensayo.⁶⁵⁸ El ECA más pequeño AMICA (Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation), que incluyó a pacientes con HFrEF más avanzada, no mostró los beneficios obtenidos con la ablación con catéter de FA al año de seguimiento.⁶⁵⁹

Considerando que un análisis reciente de subgrupos de CABANA apoyó los beneficios de la ablación con catéter de FA en pacientes con HFrEF, mostrando una significativa

reducción del criterio de valoración principal del estudio (muerte, accidente cerebrovascular, hemorragia, paro cardíaco) y reducción de la mortalidad en el grupo de ablación.^{617, 660}

En general, la ablación con catéter de FA en pacientes con HFrEF da como resultado tasas más altas de ritmo sinusal preservado y una mayor mejora en la FEVI, el rendimiento del ejercicio y la CdV en comparación con la DAA y el control de la frecuencia.^{611,657,661 671} En consecuencia, se debe considerar la ablación en pacientes con HFrEF que han sido seleccionados para un tratamiento de control del ritmo para mejorar la calidad de vida y la función del VI, y para reducir la hospitalización por IC y, potencialmente, la mortalidad.

Cuando se sospecha una miocardiopatía inducida por taquicardia mediada por FA (es decir, disfunción ventricular secundaria a una contracción miocárdica rápida y / o asincrónica / irregular, revertida parcial o completamente después del tratamiento de la arritmia causante), se recomienda la ablación con catéter de FA para restaurar la función del VI.^{672 676}

La ablación se recomienda, en general, como terapia de segunda línea después del fracaso (o intolerancia) de los DAA de clase I o III. Esta recomendación se basa en los resultados de múltiples ECA que muestran la superioridad de la ablación con catéter de FA frente a los DAA con respecto a la ausencia de arritmias recurrentes o la mejora de los síntomas, la capacidad de ejercicio,

y QoL después medicamento fracaso.^{235 239, 246, 247, 605 607, 609, 611, 613 617}

Los ensayos clínicos que consideran la ablación con catéter de FA antes de cualquier DAA sugieren que la ablación con catéter de FA es más eficaz para mantener el ritmo sinusal, con tasas de complicaciones comparables en centros experimentados.^{240 242, 614} El seguimiento de 5 años en el ensayo MANTRA-PAF (Tratamiento médico antiarrítmico o ablación por radiofrecuencia en la fibrilación auricular paroxística) mostró una carga de FA significativamente menor en el brazo de ablación que, sin embargo, no se tradujo en una mejor calidad de vida en comparación con el tratamiento con AAD.⁶¹⁵ mientras que el CAPTAF (ablación con catéter en comparación con farmacológico

Therapy for Atrial Fibrillation) mostró que, en los pacientes con FA, en su mayoría sin experiencia en AAD de clase I y III, la mayor mejora en la CdV en el brazo de ablación se asoció directamente con una mayor reducción de la carga de FA en comparación con el brazo de AAD.²⁴⁶ Con base en estos estudios y las preferencias de los pacientes, se debe considerar la ablación con catéter de FA antes de un ensayo de DAA en pacientes con episodios de FA paroxística (clase IIa), o se puede considerar en pacientes con FA persistente sin factores de riesgo de recurrencia (clase IIb).

10.2.2.3.2 Técnicas y tecnologías. La piedra angular de la ablación con catéter de FA es el aislamiento completo de las venas pulmonares mediante lesiones lineales alrededor de su anillo, ya sea mediante radiofrecuencia punto por punto.

ablación O un solo tiro ablación
dispositivos.^{235, 237, 239, 607 609, 612, 613, 654, 677 686} Desafortunadamente, persistente ..

El aislamiento eléctrico de la vena pulmonar es difícil de lograr (se informan tasas de reconexión de la vena pulmonar > 70%^{683, 687 697}, pero podría ser significativamente menor con la nueva generación de catéteres^{698 700}).

Particularmente en la FA persistente y de larga duración, se ha recomendado una ablación más extensa. Esto puede incluir lesiones lineales en las aurículas, aislamiento de la LAA o de la vena cava superior, ablación de electrogramas fraccionados complejos, rotores, focos no pulmonares o plexos ganglionares, voltaje guiado por fibrosis y / o mapeo de MRI, o ablación de sitios de frecuencia dominante.^{701 710}

Sin embargo, aún no se ha confirmado el beneficio adicional frente al aislamiento de la vena pulmonar (PVI) solo, que justifica su uso durante el primer procedimiento.^{677, 680, 711 730} Los datos basados en un ECA sugieren un mejor resultado con la focalización en focos extrapulmonares (particularmente el LAA) y la ablación selectiva de áreas de bajo voltaje como complemento de PVI.^{708, 725} En pacientes con aleteo dependiente del istmo cavotricuspidé (CTI) documentado sometidos a ablación con catéter de FA, se puede considerar la ablación del istmo derecho.^{731 734} En caso de taquicardia auricular no dependiente de CTI, la técnica de ablación depende del mecanismo subyacente y del circuito o foco de taquicardia.^{1, 614}

Varios ECA y estudios observacionales han comparado punto por punto la ablación por radiofrecuencia y criobalón, principalmente en el primer procedimiento para la FA paroxística.^{612, 681, 735 755} Informaron una supervivencia sin arritmias muy similar y complicaciones generales con cualquiera de las técnicas, con una duración del procedimiento ligeramente más corta pero más larga

tiempo de fluoroscopia con ablación con criobalón.^{612, 681, 735 755} Sin embargo, algunos estudios mostraron una reducción de la hospitalización y menores tasas de complicaciones con la ablación con criobalón.^{746, 756, 757} La elección de la fuente de energía puede depender de la disponibilidad del centro, la preferencia / experiencia del operador y la preferencia del paciente. Se han desarrollado diseños de catéteres alternativos y fuentes de energía en un intento por simplificar el procedimiento de ablación y mejorar los resultados.^{613, 755, 758 761} pero mas lejos

Se requiere evidencia antes de cambiar las recomendaciones actuales.

10.2.2.3.3 Complicaciones. Los datos prospectivos basados en registros muestran que aproximadamente entre el 4% y el 14% de los pacientes sometidos a ablación con catéter de FA experimentan complicaciones, de las cuales entre el 2% y el 3% son potencialmente mortales.^{602 604, 762 765} En el reciente ensayo CABANA, que incluyó principalmente a centros experimentados de alto volumen, las complicaciones ocurrieron en el rango más bajo de estas tasas.⁶¹⁷ Las complicaciones ocurren principalmente dentro de las primeras 24 h después del procedimiento, pero algunas pueden aparecer de 1 a 2 meses después de la ablación.^{1, 602 604} (Mesa **dieciséis** y Cuadro complementario 10). La muerte periprocedimiento es rara (<0,2%) y suele estar relacionada con problemas cardíacos.
taponamiento.^{603, 604, 766 770}

10.2.2.3.4 Resultado de la ablación con catéter de FA e impacto de los factores de riesgo modificables. Múltiples ECA han comparado los DAA con el abla-
ción utilizando diferentes tecnologías / fuentes de energía, ya sea como terapia de 'primera línea' o después de un fallo de la DAA, lo que demuestra la superioridad de la ablación con catéter de FA en la supervivencia libre de arritmias.^{165, 235 242, 605 616} Sin embargo, muchos pacientes requieren varios procedimientos y las recurrencias tardías no son
infrecuente.^{248, 639, 772 780}

Los resultados clave incluyen CdV, HF, accidente cerebrovascular y mortalidad.^{539 541, 608, 781, 782} En comparación con los DAA, la ablación con catéter de FA se asoció con una mejora significativa y sostenida en las puntuaciones de calidad de vida
en varios ECA y metanálisis.^{1, 235, 239 242, 246, 247, 539 541, 783, 784}

Hasta la fecha, no existe ningún ECA lo suficientemente grande para evaluar adecuadamente un reducción del ictus mediante ablación con catéter.

Varios factores, incluso AF tipo y
duración,^{235 237, 239, 607, 609, 612, 613, 654, 680, 682, 785} y la presencia de
comorbilidades tal 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} puede influir en el resultado del catéter

Mesa 16 Complicaciones relacionadas con el procedimiento en la ablación con catéter y la ablación toroscópica de la FA⁷⁷¹

Gravedad de la complicación	Tipo de complicación	Complicaciones mortales o potencialmente mortales	
		Ablación con catéter	Ablación toroscópica
Complicaciones potencialmente mortales	Muerte periprocedimiento	<0,1%	<0,1%
	Perforación / fistula esofágica	<0,5%	N / A
	Evento tromboembólico periprocedimiento	<1,0%	<1,5%
	Taponamiento cardíaco	1%	<1,0%
Complicaciones graves	Estenosis de la vena pulmonar	<1,0%	N / A
	Parálisis persistente del nervio frénico	<1,0%	N / A
	Complicaciones vasculares	2-4%	N / A
	Conversión a esternotomía	N / A	<1,7%
	Neumotórax	N / A	<6,5%
Complicaciones moderadas o menores Complicaciones	Varios	1-2%	1-3%
de importancia desconocida	Embolia cerebral asintomática	5 - 15%	N / A

NA = no disponible.

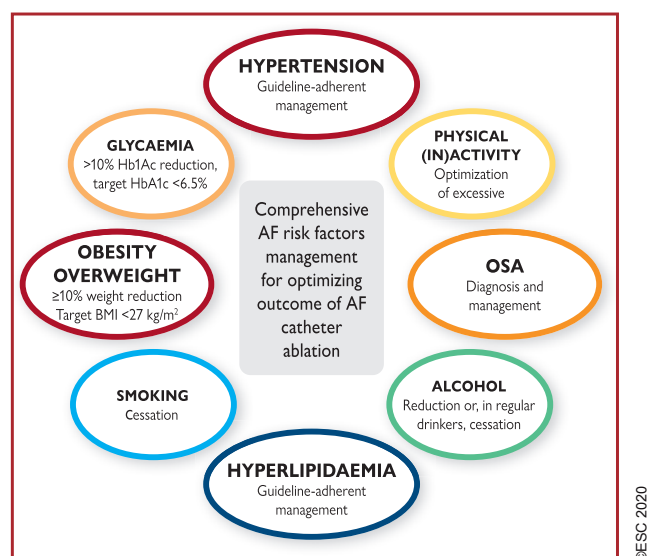


Figura 18 Factores de riesgo de FA que contribuyen al desarrollo de un sustrato anormal que se traduce en peores resultados con las estrategias de control del ritmo. FA = fibrilación auricular; IMC = índice de masa corporal; CPAP = presión positiva continua en la vía aérea; HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}; AOS = apnea obstructiva del sueño. Varios factores de riesgo de FA pueden contribuir a la desarrollo de sustratos de LA y, por lo tanto, afectan el resultado de la ablación con catéter de FA, lo que predispone a una mayor tasa de recurrencia. El control agresivo de los factores de riesgo modificables puede reducir la tasa de recurrencia.

ablación (Figura 18 y Cuadro complementario 2). Cohorte prospectiva

Los estudios sugieren que el control agresivo de los factores de riesgo modificables puede mejorar la supervivencia sin arritmias después de la ablación con catéter.⁶³⁸

10.2.2.3.5 Seguimiento después de la ablación de la fibrilación auricular. Ablación de catéter AF es un procedimiento complejo que puede estar asociado con una variedad de específico postprocedimiento complicaciones (sección 10.2.2.3.3)^{603, 604, 766770}. Aunque en su mayoría raros, potencialmente catastróficos. Las complicaciones estrictas pueden presentarse inicialmente con síntomas inespecíficos. señales y señales con las que los médicos encargados deben estar en sintonía. Llave los problemas en el seguimiento se muestran en Mesa 17.

10.2.2.3.6 Evaluación del riesgo de recurrencia de fibrilación auricular después del cateterismo. La recurrencia de FA después de la ablación con catéter es impulsada por la compleja interacción de varios factores. Estos incluyen aumentar Duración, edad y tamaño de la FA,^{619 624} y factores estructurales como la abundancia de tejido graso epicárdico^{807 810} y la presencia de sustrato auricular como es evidente a partir de marcadores eléctricos o morfológicos.⁸¹¹ Se han evaluado una serie de puntuaciones de predicción de riesgos (para una descripción detallada, consulte Cuadro complementario 11 y Cuadro complementario 2). Mientras que estas puntuaciones solo predicen moderadamente la recurrencia de la FA, uno de los predictores más fuertes es la FA recurrente temprana, lo que indica la necesidad de un mayor refinamiento de estos sistemas de puntuación.⁶²⁹

Cuadro 17 Temas clave en el seguimiento después de la ablación con catéter de FA

Cuestiones clave
Reconocimiento y manejo de complicaciones. Los pacientes deben estar completamente informados sobre los signos y síntomas clínicos de las complicaciones raras pero potencialmente peligrosas relacionadas con la ablación que pueden ocurrir después del alta hospitalaria (por ejemplo, fístula atrioesofágica, estenosis de la vena pulmonar).
Monitoreo de seguimiento: Útil para evaluar el éxito del procedimiento y correlacionar el estado de los síntomas con el ritmo.^{795, 796} Las recurrencias después del primer mes posterior a la ablación generalmente predicen recurrencias tardías,^{797, 798} pero los síntomas recurrentes pueden deberse a latidos ectópicos u otra arritmia no sostenida^{640, 799, 800}; por el contrario, la presencia de FA asintomática tras la ablación está bien descrita.^{801 803} La monitorización se puede realizar con ECG intermitente, Holter, grabaciones de parche, registrador de bucle externo o implantado, o monitor de teléfono inteligente (aunque este último no ha sido validado para tal uso). Los pacientes deben ser revisados por primera vez al menos a los 3 meses y posteriormente anualmente.¹
Manejo de la medicación antiarrítmica y tratamiento de las recurrencias de FA a. La continuación del tratamiento con DAA durante 6 semanas a 3 meses puede reducir las recurrencias tempranas de FA, las rehospitalizaciones y las cardioversiones durante este período.^{797, 804} La práctica clínica con respecto al tratamiento rutinario de la DAA después de la ablación varía y no hay evidencia convincente de que dicho tratamiento sea necesario de forma rutinaria. segundo. Posteriormente, los DAA se pueden destetar, suspender o continuar de acuerdo con los síntomas y el estado del ritmo. Hallazgos recientes sugieren que en los pacientes tratados con AAD que permanecen libres de FA al final del período de cegamiento, la continuación de la AAD más allá del período de cegamiento reduce las recurrencias de arritmias.⁸⁰⁵
Manejo de la terapia de anticoagulación a. En general, la terapia con ACO se continúa durante 2 meses después de la ablación en todos los pacientes.^{1, 806} Más allá de este tiempo, la decisión de continuar con la OAC está determinada principalmente por la presencia de CHA₂DS ≥ 2. Factores de riesgo de accidente cerebrovascular VASc en lugar del estado del ritmo (sección 10.2.2.6).

AAD = fármaco antiarrítmico; FA = fibrilación auricular; CHA₂DS ≥ 2 VASc = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, categoría de sexo (mujer); ECG = electrocardiograma; OAC = anticoagulante oral.

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

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
Recomendaciones generales		
Para la decisión sobre la ablación con catéter de FA, se recomienda tener en cuenta los riesgos del procedimiento y los principales factores de riesgo de recurrencia de FA después del procedimiento y discutirlos con el paciente. 235 237 , 239 , 607 , 609 , 612 , 613 , 636 , 638 , 652 , 654 , 680 , 682 , 785 , 789	yo	segundo
Se deben considerar procedimientos repetidos de PVI en pacientes con recurrencia de FA, siempre que los síntomas del paciente mejoren después del PVI inicial. 812 814	Ila	segundo
Ablación con catéter de FA después del fracaso de la farmacoterapia		
La ablación con catéter de FA para PVI se recomienda para el control del ritmo después de una AAD de clase I o III fallida o intolerante, para mejorar los síntomas	yo	
tomas de recurrencias de FA en pacientes con 235 238 , 247 , 605 609 , 612 , 613 , 615 617 , 654 , 677 , 678 , 680 , 682 , 685 , 758 , 779 , 780 , 815 :		
• FA paroxística, o		UN
• FA persistente sin factores de riesgo importantes de recurrencia de FA, o		UN
• FA persistente con importantes factores de riesgo de recurrencia de FA.		segundo
Se debe considerar la ablación con catéter de FA para PVI para el control del ritmo después de un tratamiento fallido o intolerante al betabloqueante para mejorar los síntomas de las recurrencias de FA en pacientes con FA paroxística y persistente. 246	Ila	segundo
Terapia de primera línea		
La ablación con catéter de FA para PVI debe / puede considerarse como una terapia de control del ritmo de primera línea para mejorar los síntomas en pacientes seleccionados con:		
• Episodios de FA paroxística, 240 242 , 614 , 615 o	Ila	segundo
• FA persistente sin factores de riesgo importantes de recurrencia de FA. 253 255 , 264 , 598 601 , 609 , 610 , 633 , 636 , 641 , 724 , 745 , 746 , 832	Iib	C
como alternativa a la AAD de clase I o III, teniendo en cuenta la elección, el beneficio y el riesgo del paciente. Ablación con catéter		
AF:		
• Se recomienda para revertir la disfunción del VI en pacientes con FA cuando la miocardiopatía inducida por taquicardia es muy probable, independientemente del estado de sus síntomas. 666 , 675 , 676	yo	segundo
• Se debe considerar en pacientes seleccionados con FA con IC y FEVI reducida para mejorar la supervivencia y reducir la IC hospitalización. 612 , 659 , 662 666 , 668 671 , 817 826	Ila	segundo
La ablación con catéter de FA para PVI debe considerarse como una estrategia para evitar el implante de marcapasos en pacientes con bradicardia relacionada con FA o pausa sintomática previa al automatismo después de la conversión de FA teniendo en cuenta la situación clínica. 816 818	Ila	C
Técnicas y tecnologías		
Se recomienda el aislamiento eléctrico completo de las venas pulmonares durante toda la ablación con catéter de FA	yo	UN
procedimientos. 235 237 , 239 , 606 , 608 610 , 613 , 614 , 678 , 679 , 681 , 683 , 684 , 686 , 713 , 731 , 759 , 780		
Si el paciente tiene antecedentes de AFL dependiente de CTI o si se induce un AFL típico en el momento de la ablación de la FA, la administración de una lesión de CTI puede ser considerado. 731 733 , 819 821	Iib	segundo
Se puede considerar el uso de lesiones de ablación adicionales más allá de PVI (áreas de bajo voltaje, líneas, actividad fragmentada, focos ectópicos, rotores y otros), pero no está bien establecido. 677 , 680 , 708 , 711 730	Iib	segundo
Modificación del estilo de vida y otras estrategias para mejorar los resultados de la ablación		
Se recomienda la pérdida de peso en pacientes obesos con FA, especialmente en aquellos que están siendo evaluados para someterse a FA	yo	segundo
ablación. 636 , 638 , 639 , 643 , 646 , 772 , 786 791		
Se recomienda un control estricto de los factores de riesgo y evitar los desencadenantes como parte de una estrategia de control del ritmo. 636 , 637	yo	segundo

AAD = fármaco antiaritmico; FA = fibrilación auricular; AFL = aleteo auricular; CTI = istmo cavotricuspidio; HF = insuficiencia cardíaca; LV = ventricular izquierdo; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PVI = aislamiento de la vena pulmonar.

un Clase de recomendación.

segundo Nivel de evidencia.

10.2.2.4 Cirugía por fibrilación auricular

Con el desarrollo del procedimiento de laberinto para la cura quirúrgica de AF, Timonel et al. abrió una nueva ventana de oportunidades terapéuticas para los pacientes con FA. [822](#) El procedimiento clásico de cortar y coser

Se han desarrollado varias modificaciones y varios procedimientos de ablación quirúrgica basados en dispositivos. [823 , 824](#) Más de 200 publicaciones

documentó la aplicación de estas técnicas y tecnologías en

varios escenarios clínicos. [825](#) La mayoría de los estudios son retrospectivos y / o

observacional, pero también se han publicado algunos ECA y metanálisis. [771 , 826 828](#) Mientras que los efectos de la ablación quirúrgica sobre el ritmo resultó (es decir, restauración del ritmo sinusal / ausencia de FA) demostrado claramente, los efectos sobre los criterios de valoración como la calidad de vida, la hospitalización, el accidente cerebrovascular y la mortalidad no están bien establecidos Lished. [481 , 827 , 829 , 830](#) El único ECA con un seguimiento más prolongado ha mostrado una reducción significativa del riesgo de accidente cerebrovascular a los 5 años y una mayor probabilidad de mantener el ritmo sinusal aunque la prueba no tuvo la potencia suficiente para

evaluación del riesgo de accidente cerebrovascular. ⁸²⁸ El registro más grande publicado, del Servicio Nacional de Salud de Polonia, describe una mejor supervivencia cuando la ablación se realiza concomitantemente con cirugía mitral o coronaria. ^{831, 832}

La estrecha cooperación entre los cirujanos cardíacos y los electrofisiólogos (equipo cardíaco) para la selección adecuada de los pacientes y el tratamiento posoperatorio, especialmente para el tratamiento de las recurrencias de arritmias, parece recomendable para una atención de alta calidad.

10.2.2.4.1 Cirugía concomitante por fibrilación auricular: indicaciones, resultado, complicaciones. La mayoría de los ensayos de ablación concomitante de FA se han realizado basado principalmente en pacientes sometidos a reparación o reemplazo de la válvula mitral. Aunque se ha demostrado que la PVI quirúrgica es eficaz para mantener el ritmo sinusal, ⁸³³ el tratamiento de ablación más eficaz para la FA 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 tricúspide, venas cavas y apéndices) y excluye la AI. La mayor parte de la evidencia respalda las pinzas de radiofrecuencia bipolar y la crioterapia para realizar un laberinto. ⁸³⁴ Para la FA no paroxística, un patrón de lesión biauricular es más efectivo que el del lado izquierdo solamente, realizado mediante esternotomía o técnicas mínimamente invasivas. ⁸³⁶

En general, se han identificado los mismos factores de riesgo preoperatorios para la recurrencia de FA después de la cirugía de FA concomitante que para la ablación con catéter de FA. Estos incluyen el tamaño de la AI, la edad del paciente, la duración de la FA, la IC / FEVI reducida y la disfunción renal. ^{379, 836, 835 841} Los efectos positivos significativos de la ablación quirúrgica concomitante sobre la ausencia de arritmias auriculares están claramente documentados. La mayoría de los ECA con un seguimiento de 1 año no muestran ningún efecto sobre la calidad de vida, el accidente cerebrovascular y la mortalidad. ^{842 845} pero algunos informaron tasas de eventos reducidas. ^{828, 830, 846}

La ablación quirúrgica de la FA concomitante con otras cirugías cardíacas aumenta significativamente la necesidad de implantar un marcapasos en las lesiones biauriculares (pero no del lado izquierdo). ⁸²⁷ siendo reportado de 6.8% a 21.5%, mientras que otras complicaciones no aumentan. ^{827 830, 846, 847}

10.2.2.4.2 Cirugía autónoma de la fibrilación auricular: indicaciones, resultado, complicaciones. Objetivos de ablación por radiofrecuencia toracoscópica las venas pulmonares, la pared posterior de la AI y el cierre de la AI en pacientes con FA sin cardiopatía estructural. La ausencia de FA después del procedimiento está bien documentada, pero solo unos pocos estudios han informado una mejora de la calidad de vida. ^{844, 845, 848 850} Un metaanálisis reciente de tres ECA mostró una ausencia significativamente mayor de taquiarritmia auricular y una menor necesidad de ablaciones repetidas después de la ablación toracoscópica en comparación con la ablación con catéter de FA para la FA paroxística o persistente. ⁸⁵¹ El ensayo FAST asignó al azar a pacientes propensos al fracaso de la ablación con catéter de FA (es decir, ablación previa fallida o dilatación de LA e hipertensión) y notificaron una recurrencia común pero sustancialmente menor después de la ablación toracoscópica en comparación con la ablación con catéter de FA (56% frente a 87%) a largo plazo. seguimiento a término (media de 7 años). ⁸⁴⁹ La hospitalización fue más prolongada y las tasas de complicaciones de la ablación quirúrgica fueron más altas en comparación con la ablación con catéter ⁷⁷¹ (Mesa **dieciséis**). Un análisis de seguridad sistemático de la ablación toracoscópica mostró una tasa de complicaciones a los 30 días del 11,3%, principalmente autolimitadas, mientras que fue significativamente menor (3,6%) en un registro multicéntrico. ⁴⁵⁶ En los ECA, la ablación toracoscópica resultó más eficaz en el control del ritmo que la ablación con catéter; sin embargo, la ablación quirúrgica es más invasiva, con tasas más altas de complicaciones y hospitalización más prolongada. ^{461, 852} Debido a esta relación riesgo-beneficio de cirugía versus catéter

ablación, parece razonable considerar la cirugía toracoscópica preferentemente en pacientes con ablación con catéter fallida previa o con alto riesgo de fracaso de la ablación con catéter. No hay datos convincentes sobre los efectos sobre el accidente cerebrovascular de la ablación quirúrgica como procedimiento independiente o en combinación con la oclusión o exclusión de LAA. Por lo tanto, la terapia con ACO debe continuarse después del procedimiento independientemente del resultado del ritmo en pacientes con FA con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

10.2.2.5 Procedimientos híbridos de ablación quirúrgica / con catéter Los procedimientos híbridos de FA combinan una ablación epicárdica sin esterotomía mínimamente invasiva que no utiliza derivación cardiopulmonar con un abordaje endocárdico percutáneo. Pueden realizarse como una única intervención o secuencialmente, cuando el mapeo del catéter endocárdico y, si es necesario, ablaciones adicionales se realizan dentro de los 6 meses posteriores al procedimiento epicárdico. ⁸⁵³ No hay estudios que comparen estas dos estrategias híbridas.

Una revisión sistemática sobre el resultado del ritmo y las complicaciones con un procedimiento híbrido o ablación con catéter de FA en pacientes con FA persistente o persistente de larga duración mostró que a los 12 meses o más, un procedimiento híbrido logró una tasa significativamente mayor de ausencia de arritmias auriculares con y sin el uso de AAD en comparación con la ablación con catéter de FA. Aunque la tasa general de complicaciones fue baja para ambas estrategias, las ablaciones híbridas tuvieron más complicaciones (13,8% frente a 5,9%). ⁸⁵⁴ La diferencia en el resultado podría explicarse por un aislamiento duradero de las venas pulmonares después del pinzamiento por radiofrecuencia bipolar de las venas pulmonares, el pinzamiento epicárdico de la AAP y la posibilidad adicional de un retoque endocárdico. ^{855, 856}

Recomendaciones para la ablación quirúrgica de la FA

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
Se debe considerar la ablación concomitante de FA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, equilibrando los beneficios de la ausencia de arritmias auriculares y los factores de riesgo de recurrencia (dilatación de la aurícula izquierda, años de FA, edad, disfunción renal y otros factores de riesgo cardiovascular). ^{461, 843, 857 859}	Ila	UN
Los procedimientos toracoscópicos, incluida la ablación quirúrgica híbrida, deben considerarse en pacientes con FA paroxística sintomática o FA persistente refractaria a la terapia con AAD y en los que la ablación percutánea de FA falló, o con factores de riesgo evidentes de fracaso de la ablación con catéter, para mantener el ritmo sinusal a largo plazo. La decisión debe estar respaldada por un equipo experimentado de electrofisiólogos y cirujanos. ^{860, 861}	Ila	segundo
Los procedimientos toracoscópicos, incluida la ablación quirúrgica híbrida, pueden considerarse en pacientes con FA persistente con factores de riesgo de recidiva, que permanecen sintomáticos durante la FA a pesar de al menos un DAA fallido y que prefieren una terapia adicional de control del ritmo.	IIb	C

AAD = fármaco antiarrítmico; FA = fibrilación auricular.
un Clase de recomendación.
segundo: Nivel de evidencia.

10.2.2.6 Gestión del riesgo de accidente cerebrovascular peri procedimiento en pacientes

sometidos a intervenciones de control del ritmo

10.2.2.6.1 Manejo del riesgo de ictus y tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular sometidos a cardioversión. Los pacientes que se someten a cardioversión de la FA tienen mayor riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolismo, especialmente en ausencia de ACO y si la FA ha estado presente durante > 12 h.^{860,862} La duración exacta de un episodio de FA antes de la cardioversión puede ser difícil de determinar, ya que muchos pacientes desarrollan FA de forma asintomática y solo buscan ayuda cuando se presentan síntomas o complicaciones. Si existe incertidumbre sobre el inicio exacto de la FA (es decir, la duración desconocida de la FA), la anticoagulación pericardioversiva se maneja como si la FA fuera > 12 a 24 h. Los mecanismos de mayor propensión a la tromboembolia pericardioversiva incluyen la presencia de un trombo preexistente (especialmente si no está anticoagulado), cambio en la función mecánica auricular con restauración del ritmo sinusal, aturdimiento auricular postcardioversión y un estado protrombótico transitorio.⁸⁶³

Ningún ECA ha evaluado la anticoagulación versus ninguna anticoagulación en pacientes con FA sometidos a cardioversión con una duración definida de FA <48 h. Los datos de observación sugieren que el riesgo de accidente cerebrovascular / tromboembolismo es muy bajo (0 - 0,2%) en pacientes con una

Duración de la FA <12 h y muy bajo riesgo de ictus (CHA₂DS₂ VASc 0 en hombres, 1 en mujeres),^{860,864,865} en quien el beneficio de antico-

La agulación posterior a la cardioversión no está definida y la prescripción de anticoagulantes puede ser opcional, basada en un enfoque individualizado.

La anticoagulación de pericardioversión con un AVK da como resultado una disminución significativa del accidente cerebrovascular y la tromboembolia,⁸⁶³ pero puede resultar difícil conseguir la anticoagulación terapéutica necesaria (INR 2,0 - 3,0) durante un mínimo de 3 semanas antes de la cardioversión. Este período de 3 semanas es arbitrario, basado en el tiempo presuntamente necesario para la endotelización o la resolución de un trombo de FA preexistente. Para acortar este tiempo, se introdujo la cardioversión guiada por TOE. Si no hay trombo auricular en la TOE, la cardioversión se realiza después de la administración de heparina y la OAC se continúa después de la cardioversión.^{866,867}

Como los NOAC actúan rápidamente, la cardioversión se puede programar 3 semanas después del inicio del NOAC, siempre que se informe a los pacientes sobre la necesidad de cumplir con la terapia NOAC.^{868,870} Los NOAC tienen una eficacia y seguridad al menos comparables a la warfarina en pacientes con FA sometidos a cardioversión.^{871,874} Una revisión de los tres ensayos prospectivos más grandes (n = 5203 pacientes) mostró que el resultado primario compuesto

(accidente cerebrovascular / embolia, infarto miocárdico o muerte cardiovascular) se redujo significativamente con NOAC en comparación con AVK.⁸⁷³

La terapia de ACO a largo plazo después de la cardioversión no debe basarse en la restauración exitosa del ritmo sinusal, sino en el pro-
archivo (usando el CHA₂DS₂ Puntuación VASc), equilibrada con el riesgo de hemorragia (por ejemplo, puntuación HAS-BLED).

Para los pacientes en los que se identifica un trombo en la ETE, se recomienda una anticoagulación eficaz durante al menos 3 semanas antes de reevaluar la cardioversión. Se debe considerar una repetición de la TOE para asegurar la resolución del trombo antes de la cardioversión.⁸⁷⁵ El tratamiento antitrombótico para estos pacientes es un desafío y se decide de forma individual en función de la eficacia (o ineficacia) de los tratamientos anteriores.

Recomendaciones para la pericardioversión en el manejo del riesgo de accidente cerebrovascular

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
En pacientes con FA sometidos a cardioversión, se recomiendan los NACO con una eficacia y seguridad al menos similares a la de la warfarina. ^{868,873}	yo	UN
Para la cardioversión de FA / AFL, se recomienda una anticoagulación eficaz durante un mínimo de 3 semanas antes de la cardioversión. ^{866,870}	yo	segundo
Se recomienda TOE para excluir trombos cardíacos como una alternativa a la anticoagulación de 3 semanas antes del procedimiento cuando se requiere cardioversión temprana. planificado. ^{866,868,870,875}	yo	segundo
En pacientes con riesgo de accidente cerebrovascular, se recomienda que el tratamiento con ACO se continúe a largo plazo después de la cardioversión de acuerdo con las recomendaciones de anticoagulación a largo plazo, independientemente del método de cardioversión, el aparente mantenimiento del ritmo sinusal o la caracterización de la FA como primera 'Episodio diagnosticado'. ^{412,872,876}	yo	segundo
Cuando se identifica un trombo en la TOE, se recomienda una anticoagulación eficaz durante al menos 3 semanas antes de la cardioversión de la FA. ⁸⁷⁵	yo	segundo
Se recomienda enfatizar fuertemente a los pacientes la importancia de la adherencia y la persistencia del tratamiento con NOAC tanto antes como después de la cardioversión.	yo	C
La anticoagulación eficaz debe iniciarse lo antes posible antes de cada cardioversión de FA o AFL. ^{866,870}	Ila	segundo
La cardioversión precoz puede realizarse sin ETE en pacientes con una duración de FA <48 h. ⁸⁶⁶	Ila	segundo
En pacientes con FA de duración > 24 h sometidos a cardioversión, anticoagulación terapéutica debe continuarse durante al menos 4 semanas, incluso después de una cardioversión satisfactoria a ritmo sinusal (más allá de las 4 semanas, la decisión sobre el tratamiento con ACO a largo plazo está determinada por la presencia de factores de riesgo de accidente cerebrovascular). ^{860,861}	Ila	segundo
Cuando se identifica un trombo en la TOE, se debe considerar una repetición del TOE para asegurar la resolución del trombo antes de la cardioversión. ⁸⁷⁵	Ila	C
En pacientes con una duración definida de FA < 24 h y un riesgo de accidente cerebrovascular muy bajo (CHA ₂ DS ₂ VASc de 0 en hombres o de 1 en mujeres) puede omitirse la coagulación durante 4 semanas. ^{871,876}	Iib	C

FA = fibrilación auricular; AFL = aleteo auricular; CHA₂DS₂ VASc = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular, 65 a 74 años, categoría de sexo (femenino); NOAC = anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K; OAC = anticoagulante oral; TOE = ecocardiografía transesofágica.

un Clase de recomendación.

segundo Nivel de evidencia.

10.2.2.6.2 Manejo del riesgo de accidente cerebrovascular y terapia anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular sometidos a ablación con catéter de fibrilación auricular.

Aunque existe cierta variabilidad en el manejo de ACO perioperatorio en pacientes sometidos a ablación de FA, más recientemente los operadores han avanzado hacia una estrategia de realizar la ablación bajo tratamiento ininterrumpido con AVK o NOAC, siempre que el INR esté dentro del rango terapéutico. En pacientes no anticoagulados, se puede considerar iniciar la anticoagulación terapéutica 3 a 4 semanas antes de la ablación.¹

En un metanálisis de 12 estudios,⁸⁷⁷ La anticoagulación ininterrumpida con NOAC frente a AVK para la ablación con catéter de FA se asoció con tasas bajas de accidente cerebrovascular / AIT (NOAC, 0,08%; AVK, 0,16%) y tasas similares de eventos embólicos cerebrales silentes (8,0% frente a 9,6%). Sin embargo, el sangrado mayor se redujo significativamente con los NOAC ininterrumpidos (0,9%) en comparación con los AVK (2%).

En el ECA más grande que comparó NOAC perioperatorio frente a warfarina [el ensayo RE-CIRCUIT (Evaluación aleatoria de dabigatrán etexilato en comparación con warfarina en ablación de venas pulmonares: evaluación de diferentes estrategias de anticoagulación periodicales)],⁸⁷⁸ la incidencia de episodios hemorrágicos graves durante y hasta 8 semanas después de la ablación fue significativamente menor con dabigatrán frente a warfarina (1,6% vs.

6,9%). Otros ECA (VENTURE-AF con rivaroxaban,⁸⁷⁹ AXAFA-AF NET 5 con apixaban,⁸⁸⁰ y ELIMINATE-AF con edoxaban⁸⁸¹) también mostraron tasas de eventos similares bajo NOAC ininterrumpidos frente a VKA. En general, los NACO perioperatorios ininterrumpidos se asociaron con una baja incidencia de accidente cerebrovascular / AIT y una reducción significativa de la hemorragia mayor en comparación con los AVK ininterrumpidos en pacientes sometidos a ablación con catéter de FA. Por el contrario, el puenteo de heparina aumenta el riesgo de hemorragia y debe evitarse.

Con frecuencia, el término "ininterrumpido" se utiliza en la práctica clínica para la descripción de regímenes en los que se omiten una o dos dosis de NOAC antes de la ablación, mientras que en los ECA que comparan NOAC ininterrumpidos frente a warfarina, la administración de NOAC antes de la ablación fue realmente ininterrumpida.^{869, 878} Por tanto, no hay razón para recomendar omitir una o dos dosis de NOAC antes de la ablación. Después del procedimiento, la administración de la primera dosis la noche después de la ablación o la mañana siguiente (si corresponde al momento de la siguiente

dosis de acuerdo con el régimen anterior de ACO del paciente) parece ser seguro.^{878, 881}

10.2.2.6.3 Anticoagulación postoperatoria después de una cirugía por fibrilación auricular. Debido al daño endotelial durante la ablación, se recomienda ACO en todos los pacientes después de la cirugía de FA, comenzando lo antes posible (equilibrando el riesgo de sangrado postoperatorio). No hay datos de ECA sobre la interrupción de la ACO a largo plazo. Los estudios no aleatorizados con un seguimiento más prolongado han mostrado una mejor ausencia de accidente cerebrovascular a largo plazo en pacientes con ritmo sinusal persistente, pero no en aquellos con FA a pesar de la exclusión de LAA.⁸²⁴ Por lo tanto, se recomienda ACO a largo plazo en todos los pacientes con riesgo de accidente cerebrovascular a pesar de una exitosa cirugía de laberinto y cierre de apéndices.

Recomendaciones de anticoagulación postoperatoria tras cirugía de FA

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
Se recomienda la terapia de ACO a largo plazo en pacientes después de una cirugía de FA y cierre de apéndices, según el riesgo tromboembólico del paciente. evaluado con la CHA ₂ DS ₂ -Puntuación VASc.	yo	C

FA = fibrilación auricular; CHA₂DS₂-Puntuación VASc = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, sexo categoría (femenino); OAC = anticoagulante oral.
un Clase de recomendación.
segundo Nivel de evidencia.

10.2.2.7 Tratamiento con fármacos antiarrítmicos a largo plazo para el control del ritmo

10.2.2.7.1 Fármacos antiarrítmicos. El objetivo de la terapia AAD es mejorar los síntomas relacionados con la FA.^{484, 882, 883} Por lo tanto, la decisión de iniciar la terapia con DAA a largo plazo debe equilibrar la carga de síntomas, las posibles reacciones adversas al fármaco y las preferencias del paciente. Los principios de la terapia AAD se muestran en Mesas 18 y 19.

En comparación con ninguna terapia, la terapia AAD duplica aproximadamente el mantenimiento del ritmo sinusal,⁸⁸³ pero es difícil sacar firme

Recomendaciones para el manejo del riesgo de accidente cerebrovascular en ablación pericatóter

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
En pacientes con FA con factores de riesgo de accidente cerebrovascular que no toman ACO antes de la ablación, se recomienda que el tratamiento previo al procedimiento del riesgo de accidente cerebrovascular incluya el inicio de la anticoagulación y:	yo	C
- Preferiblemente, ACO terapéutico durante al menos 3 semanas antes de la ablación, o - Alternativamente, el uso de TOE para excluir el trombo de LA antes de la ablación.	Ila	C
Para los pacientes sometidos a ablación con catéter de FA que hayan sido anticoagulados terapéuticamente con warfarina, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán, se recomienda la realización del procedimiento de ablación sin interrupción del ACO. ^{878, 879, 881}	yo	UN
Después de la ablación con catéter de FA, se recomienda que:	yo	C
- La anticoagulación sistémica con warfarina o un NOAC se continúa durante al menos 2 meses después de la ablación, y - La continuación a largo plazo de la anticoagulación sistémica más allá de los 2 meses posteriores a la ablación se basa en el perfil de riesgo de accidente cerebrovascular del paciente y no en el éxito o fracaso aparente del procedimiento de ablación.	yo	C

FA = fibrilación auricular; LA = aurícula izquierda; NOAC = anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K; ACO = terapia con anticoagulantes orales; TOE = ecocardiografía transesofágica.
un Clase de recomendación

segundo Nivel de evidencia

conclusiones de ensayos existentes sobre su eficacia comparativa.⁸⁸⁴ En general, la terapia con AAD es menos eficaz que la ablación con catéter de FA,^{114, 611, 615} pero los AAD que antes eran ineficaces pueden continuarse después de PVI para reducir la FA recurrente.⁸⁰⁵ Una duración más corta de la terapia con AAD probablemente reduciría el riesgo de efectos secundarios^{883, 885} pero pueden ocurrir recurrencias tardías.⁵⁹⁵ La terapia AAD a corto plazo también se usa para prevenir las recurrencias tempranas de FA después de la ablación con catéter⁸⁸⁶ aunque el beneficio aún se debate^{797, 887}; esta estrategia puede ser razonable en pacientes que se considera que tienen un mayor riesgo de efectos secundarios de la DAA o en aquellos con un bajo riesgo percibido de FA recurrente. Manejo concomitante de subyacente

Cuadro 18 Principios de la terapia con medicamentos antiarrítmicos.¹⁴³

Principios
La terapia con AAD tiene como objetivo reducir los síntomas relacionados con la FA La
eficacia de los AAD para mantener el ritmo sinusal es modesta
La terapia de AAD clínicamente exitosa puede reducir en lugar de eliminar las recurrencias de FA
Si un DAA 'falla', otro fármaco puede lograr una respuesta clínicamente aceptable
La proarritmia inducida por fármacos o los efectos secundarios extracardiacos son frecuentes
Las consideraciones de seguridad, más que de eficacia, deben guiar principalmente la elección del DAA.

AAD = fármaco antiarrítmico; FA = fibrilación auricular.

© ESC 2020

Las condiciones cardiovasculares son fundamentales para reducir la carga de síntomas de FA y facilitar el mantenimiento del ritmo sinusal.^{245, 636, 888, 889}

10.2.2.7.1 Fármacos antiarrítmicos disponibles. Se ha demostrado que varios DAA reducen las recurrencias de FA (Mesa 20).⁸⁹⁰ La clase Ia (quinidina y disopiramida) y el sotalol se han asociado con un aumento de la mortalidad general.⁸⁸⁴ Nuevamente, la seguridad debería dictar tanto el inicio como la continuación de los DAA.

Se proporciona un diagrama de flujo para el uso de DAA para el control del ritmo a largo plazo, según la enfermedad subyacente, en Figura 19 .

10.2.2.7.2 Fármacos no antiarrítmicos con propiedades antiarrítmicas. (terapia aguas arriba). Ya sea como resultado o como marcador de estructura remodelado auricular tural, la FA está estrechamente relacionada con la miocardiopatía auricular. Los fármacos que afectan el proceso de remodelación auricular podrían prevenir la FA de nueva aparición actuando como DAA no convencionales (es decir, terapia anterior) (Mesa 21).

Recientemente, el estudio RACE 3²⁴⁵ confirmó la importancia de evaluar las condiciones subyacentes y la terapia dirigida hacia arriba para el control intenso de los factores de riesgo en pacientes con FA con insuficiencia cardíaca leve o moderada en la optimización del control del ritmo. Los resultados mostraron que la terapia dirigida Una variedad de condiciones subyacentes mejora el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA persistente.

Se proporciona una lista de nuevos fármacos antiarrítmicos en investigación en Casilla complementaria 3 .

Mesa 19 Reglas para iniciar fármacos antiarrítmicos para el control del ritmo a largo plazo en la FA

Consideración	Criterios
Indicación de AAD	¿El paciente tiene síntomas? ¿Son los síntomas de FA lo suficientemente graves (clase EHRA) para justificar el uso de AAD? ¿Existen condiciones asociadas que predigan una mala tolerancia a los episodios de FA?
Cuándo comenzar AAD	Por lo general, no para el primer episodio, pero puede mejorar la eficacia de la cardioversión.
Cómo elegir entre AAD	- Minimizar el riesgo proarritmico y la toxicidad orgánica. Evaluar para: - anomalías del ECG basal (duración QRS, PR, QTc) y posible interferencia con la DAA - impacto en la función del VI - interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas importantes (es decir, fármacos antitrombóticos) - Los factores de riesgo de proarritmia pueden ser dinámicos y cambiar con el tiempo
Cómo minimizar el riesgo proarritmico	- Evaluar el ECG después del tratamiento, como se indica en estas Directrices - Evaluar periódicamente la toxicidad orgánica (amiodarona) - Monitoreo Holter a largo plazo y prueba de esfuerzo en casos seleccionados - Evite las combinaciones de AAD
Cómo verificar la eficacia	- Estimar la carga de FA durante el tratamiento (pedir al paciente que anote los episodios) - Si el paciente ya está en AAD y fue eficaz pero se interrumpió debido a intolerancia, elija preferiblemente de la misma clase
Intervenciones adyuvantes y terapia híbrida	- En pacientes con anomalías de la conducción auriculoventricular y / o disfunción del nódulo sinusal, se debe considerar la implantación de marcapasos si se considera necesario el tratamiento con DAA. - La terapia de AAD a corto plazo podría prevenir las recurrencias tempranas después de la ablación de FA

AAD = fármaco antiarrítmico; FA = fibrilación auricular; ECG = electrocardiograma; EHRA = Asociación Europea del Ritmo Cardíaco; LV = ventricular izquierdo; PR = intervalo PR; QRS = intervalo QRS; QTc = intervalo QT corregido.

Mesa 20 Fármacos antiarrítmicos utilizados para el mantenimiento a largo plazo del ritmo sinusal en pacientes con FA ⁸⁹⁰

Droga	Dosis de administración ruta	Contraindicaciones / precauciones / comentarios
Amiodarona ^{233, 506, 891 896}	Oral	3200 mg al día durante 4 semanas, luego 200 mg al día ⁵⁰⁶ - El AAD más efectivo ^{890, 897} - Los ECA mostraron una menor recurrencia de FA en comparación con sotalol y dronedarona ⁸⁸⁴ - También reduce la frecuencia ventricular (de 10 a 12 lpm), seguro en pacientes con HF ^{898 900} - Uso concomitante con otros fármacos que prolongan el intervalo QT con precaución - Uso concomitante con AVK o digital (su dosis debe reducirse) - Mayor riesgo de miopatía cuando se usa con estatinas - Requiere vigilancia regular de toxicidad hepática, pulmonar y tiroidea - Tiene propiedades de ralentización del nódulo auriculoventricular, pero no debe usarse como primera intención para el control de la frecuencia. - La prolongación del intervalo QT es común, pero rara vez se asocia con torsades de pointes (<0,5%) ⁹⁰¹ - Torsades de pointes ocurre con poca frecuencia durante el tratamiento con amiodarona (la precaución de proarritmia requiere intervalo QT y TU-monitoreo de olas) ⁹⁰² - Debe suspenderse en caso de prolongación excesiva del intervalo QT (> 500 ms) - ECG al inicio del estudio, después de 4 semanas - Contraindicado en hipertiroidismo manifiesto - Numerosos y frecuentes efectos secundarios extracardíacos pueden justificar la interrupción de la amiodarona, lo que la convierte en un tratamiento de segunda línea. cuando otras opciones son posibles ^{903 907}
Flecainida Flecainida de liberación lenta ^{896, 908, 909}	Oral	100-200 mg dos veces al día o 200 mg una vez al día (flecainida de liberación lenta) - Eficaz para prevenir la recurrencia de la FA ^{891, 908, 910} - No debe usarse en pacientes con CrCl <35 ml / 1,73 m² y enfermedad hepática significativa - Ambos están contraindicados en pacientes con cardiopatía isquémica o FEVI reducida. ^{911 913} - Debe suspenderse en caso de ensanchamiento del QRS> 25% por encima del valor inicial y en pacientes con bloqueo de rama izquierda o cualquier otra conducción. bloque de ción> 120 ms - Precaución cuando existen alteraciones de la conducción sinoauricular / auriculoventricular un - Los inhibidores de CYP2D6 aumentan la concentración - Puede aumentar la duración del ciclo de AFL, promoviendo así la conducción auriculoventricular 1: 1 y aumentando la frecuencia ventricular. ⁹¹⁴ Este riesgo puede ser reducido por la administración concomitante de un fármaco de bloqueo del nodo auriculoventricular como un betabloqueante o NDCC - En pacientes debidamente evaluados para la propensión a proarritmias, tanto la flecainida como la propafenona se asocian con una baja proarritmia riesgo ⁹¹⁵ - ECG al inicio del estudio, después de 1 a 2 semanas
Propafenona Propafenona lenta lanzamiento ^{895, 896, 916 922}	Oral	150 - 300 mg tres veces al día, o 225-425 mg dos veces al día (propafenona lenta lanzamiento) - No debe utilizarse en pacientes con enfermedad renal o hepática significativa, cardiopatía isquémica, función sistólica del VI reducida o asma. - Debe suspenderse en caso de ensanchamiento del QRS> 25% por encima del valor basal y en pacientes con bloqueo de rama izquierda y cualquier otra conducción. bloque de ción> 120 ms - Precaución cuando existen alteraciones de la conducción sinoauricular / auriculoventricular un - Aumenta la concentración de warfarina / acenocumarina y digoxina cuando se usa en combinación - Puede aumentar la duración del ciclo de AFL, promoviendo así la conducción auriculoventricular 1: 1 y aumentando la frecuencia ventricular - ECG al inicio del estudio y después de 1 a 2 semanas

Continuado

Mesa 20 Continuo

Droga	Dosis de administración ruta	Contraindicaciones / precauciones / comentarios
Dronedrona 923 927	Oral	400 mg dos veces al día - Menos eficaz que la amiodrona en el control del ritmo, pero tiene muy pocos efectos secundarios extracardiacos. 925, 928 930 - Reduce las hospitalizaciones cardiovasculares y la muerte en pacientes con FA paroxística o persistente o AFL y cardiovascular comorbilidad 923, 931 - Asociado a aumento de la mortalidad en pacientes con IC descompensada reciente 927 o FA permanente 932 - La dronedrona tiene los datos de seguridad más sólidos y, por lo tanto, puede ser una primera opción preferible. 933, 934 sin embargo no indicado en pacientes con IC y FA permanente 935, 936 - No debe utilizarse en la clase III o IV de la NYHA o en la insuficiencia cardíaca inestable, en combinación con fármacos que prolongan el intervalo QT o con inhibidores potentes del CYP3A4. (por ejemplo, verapamilo, diltiazem) y en pacientes con CrCl <30 ml / min - El uso concomitante con dabigatrán está contraindicado. - La combinación con digoxina puede aumentar significativamente la concentración sérica de digoxina. - Cuando se usa con digitálicos o betabloqueantes, sus dosis deben reducirse. - Debe suspenderse en caso de prolongación excesiva del intervalo QT (aumento > 500 ms o > 60 ms) - Es común un aumento modesto de la creatinina sérica y refleja una reducción del CrCl inducida por fármacos más que una disminución de la función renal. 937 - Tiene propiedades de ralentización de los ganglios auriculoventriculares - ECG al inicio y después de 4 semanas
Sotalol (d, l racémico mezcla) 233 , 891 , 894 , 895 , 920 , 938 940	Oral	80-160 mg dos veces al día - Solo efectos de clase III si la dosis es > 160 mg al día - Teniendo en cuenta su seguridad y eficacia y las posibles alternativas farmacológicas, el sotalol debe utilizarse con precaución. - No debe utilizarse en pacientes con HFrEF, HVI significativa, QT prolongado, asma, hipopotasemia o CrCl <30 ml / min. - Las torsades de pointes relacionadas con la dosis pueden ocurrir en > 2% de los pacientes 941 - Debe suspenderse en caso de prolongación excesiva del intervalo QT (aumento > 500 ms o > 60 ms) - El efecto bloqueador de los canales de potasio aumenta con el aumento de la dosis y, en consecuencia, el riesgo de proarritmia ventricular (torsades de pointes) aumenta - Los datos de observación y un metaanálisis reciente revelaron una correlación con un aumento de la mortalidad por todas las causas 890, 897, 934, mientras que a nivel nacional El análisis del registro y dos ECA no encontraron evidencia de un aumento de los problemas de seguridad con sotalol. 233, 933, 942, 943 - ECG al inicio del estudio, después de 1 día y después de 1 a 2 semanas
Disopiramida 944 946	Oral	100 - 400 mg dos o tid (máximo 800 mg / 24 h) - Asociado con un aumento significativo de la mortalidad 890, 947, y rara vez se utiliza para el control del ritmo en la FA. 948, 949 No debe usarse en pacientes con una enfermedad cardíaca estructural. Rara vez se utiliza para el control del ritmo en pacientes con FA, debido al aumento de la mortalidad y la intolerancia frecuente a los efectos secundarios. - Puede ser útil en la FA 'vaga' que ocurre en deportistas o durante el sueño 901 - Reduce la obstrucción del flujo de salida del VI y los síntomas en pacientes con MCH 950

AAD = fármaco antiarrítmico; FA = fibrilación auricular; AFL = aleteo auricular; bid = bis in die dos veces al día; bpm = latidos por minuto; CrCl = aclaramiento de creatinina; CYP2D6 = citocromo P450 2D6; CYP3A4 = citocromo 3A4; ECG = electrocardiograma; MCH = miocardiopatía hipertrófica; HF = insuficiencia cardíaca; HFrEF = HF con fracción de eyección reducida; LV = ventricular izquierdo; FEVI = fracción de eyección del VI; LVH = hipertrofia LV; NDCC = bloqueador de los canales de calcio no dihidropiridínico; NYHA = Asociación del Corazón de Nueva York; QRS = intervalo QRS; QT = intervalo QT; ECA = ensayo controlado aleatorio; PAS = presión arterial sistólica; tid = ter in die tres veces al día; VKA = antagonista de la vitamina K.

¹⁰¹ Es necesario tener precaución al utilizar cualquier DAA en pacientes con enfermedad del sistema de conducción (p. Ej., Enfermedad del nodo sinauricular o auriculoventricular).

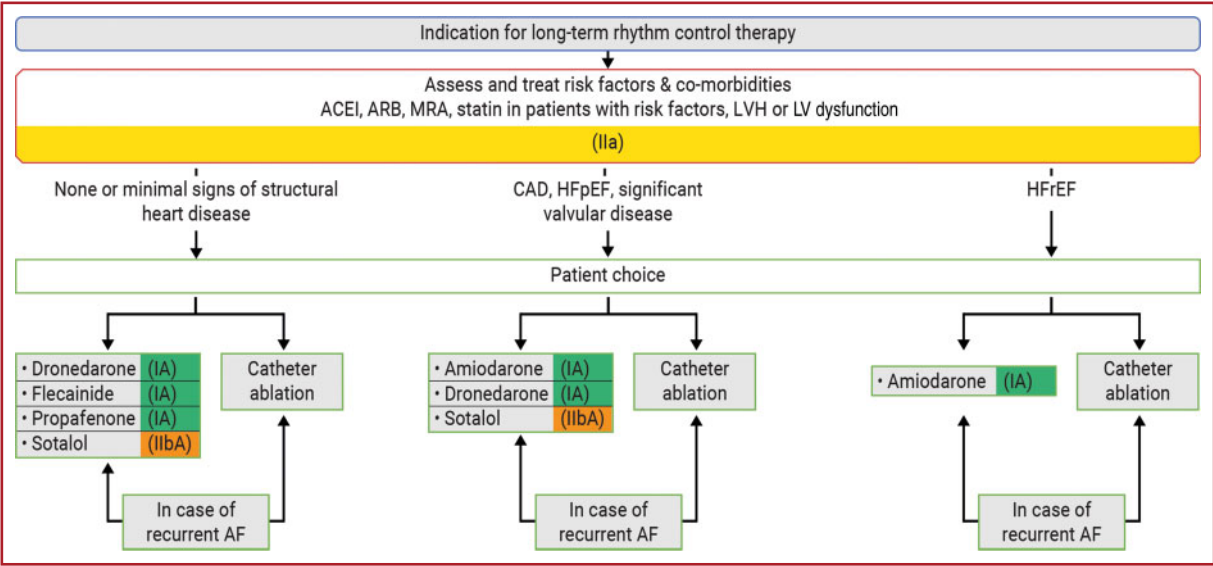


Figura 19 Terapia de control del ritmo a largo plazo. IECA = inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; FA = fibrilación auricular; ARB = bloqueador del receptor de angiotensina; CAD = enfermedad de las arterias coronarias; HFpEF = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; HFrEF = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; LV = ventricular izquierdo; HVI = hipertrofia ventricular izquierda; MRA = antagonista del receptor de mineralocorticoides.

Cuadro 21 Fármacos no antiaritmicos con propiedades antiaritmicas (terapia previa)

Drogas	Comentario
ACEI, ARB	El sistema renina-angiotensina-aldosterona activado está regulado al alza en la FA. ^{951, 952} Los IECA y los BRA mostraron resultados alentadores en la prevención de la FA en estudios preclínicos. ⁹⁵³ Como sugieren los análisis y estudios retrospectivos en los que la FA era un criterio de valoración secundario preespecificado, los IECA / ARA II podrían prevenir la FA de nueva aparición en pacientes con disfunción del VI, HVI o hipertensión. ^{954,961} Como tratamiento inicial, los IECA y los BRA parecen ser superiores a otros regímenes antihipertensivos, ⁹⁶² pero los BRA no redujeron la carga de FA en pacientes sin cardiopatía estructural. ⁹⁶³ A pesar de varios estudios prospectivos positivos a pequeña escala y análisis retrospectivos, los ECA más grandes han mostrado resultados controvertidos y no han podido con fi rmar el papel de los IECA o los ARA en la prevención secundaria (poscardioversión) de la FA. ⁹⁶⁴ Las vías multifactoriales para la promoción de la FA y el diseño del estudio podrían explicar estos resultados negativos y no deberían desalentar el uso de IECA o BRA para la DAA en pacientes con cardiopatía estructural.
ARM	La aldosterona está implicada en la inducibilidad y perpetuación de la FA. ^{965, 967} La evidencia de los ECA mostró que las ARM redujeron las arritmias auriculares de nueva aparición en pacientes con HFrEF en paralelo con la mejora de otros resultados cardiovasculares. ^{968, 969} Recientemente, también se demostró el impacto positivo de las ARM en pacientes con HFpEF ⁹⁷⁰ independientemente del estado basal de FA. Con respecto a otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, no se ha aclarado el papel de los ARM como terapia anterior en la estrategia de control del ritmo para pacientes con IC y FA. Como la FA es un marcador de la gravedad de la IC, el efecto antiaritmico beneficioso podría impulsarse indirectamente mediante la mejora de la IC. Un metaanálisis reciente mostró que las ARM reducían significativamente la FA de nueva aparición y la FA recurrente, pero no la FA posoperatoria. ⁹⁷¹
Bloqueadores beta	Varios estudios pequeños sugirieron una tasa de recurrencia de FA más baja con los betabloqueantes, con una eficacia comparable con el sotalol. ^{939, 972, 973} Sin embargo, la mayoría de las pruebas se oponen al papel significativo de los betabloqueantes en la prevención de la FA. ⁸⁹⁰ El efecto beneficioso observado también podría resultar de la transformación de la FA manifestada clínicamente en FA silenciosa, debido al control de la frecuencia con los betabloqueantes.
Estatinas	Las estatinas son candidatas atractivas para la terapia anterior, ya que el papel de la inflamación en la FA está bien establecido. Sin embargo, en un ECA adecuadamente diseñado, ⁹⁷⁴ las estatinas no mostraron un efecto beneficioso, y su efecto preventivo no se confirmó en otros entornos. ^{975, 976} Los grupos de pacientes específicos en los que las estatinas podrían inducir una remodelación inversa aún no se han identificado, pero los hallazgos del registro CARAF sugirieron que los pacientes con FA que ya toman betabloqueantes podrían beneficiarse de la terapia con estatinas. ⁹⁷⁷ Los ácidos grasos poliinsaturados tampoco demostraron un beneficio convincente en la prevención de la FA. ^{978, 982}

AAD = fármaco antiaritmico; IECA = inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; FA = fibrilación auricular; ARB = bloqueador del receptor de angiotensina; CARAF = Registro Canadiense de Fibrilación Auricular; HF = insuficiencia cardíaca; HFrEF = HF con fracción de eyección reducida; HFpEF = HF con fracción de eyección conservada; LV = ventricular izquierdo; LVH = hipertrofia LV; MRA = antagonista del receptor de mineralocorticoides; ECA = ensayo controlado aleatorio.

Recomendaciones de fármacos antiarrítmicos a largo plazo

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
La amiodarona se recomienda para el control del ritmo a largo plazo en todos los pacientes con FA, incluidos aquellos con HFrEF. Sin embargo, debido a su toxicidad extracardíaca, deben considerarse en primer lugar otros DAA siempre que sea posible. 233 , 570 , 884 , 942 , 983 , 985	yo	UN
La dronedarona se recomienda para el control del ritmo a largo plazo en pacientes con FA con: • Función del VI normal o levemente alterada (pero estable), o • HFpEF, isquémica o VHD. 884, 923, 925, 985	yo	UN
Se recomienda flecaínida o propafenona para el control del ritmo a largo plazo en pacientes con FA con función normal del VI y sin cardiopatía estructural, incluida la HVI significativa e isquemia miocárdica. 594 , 884 , 910 , 942 , 983 , 984	yo	UN
En pacientes con FA tratados con sotalol, se recomienda una estrecha monitorización del intervalo QT, los niveles séricos de potasio, CrCl y otros factores de riesgo de proarritmia. 884 , 942	yo	segundo
En pacientes con FA tratados con flecaínida para el control del ritmo a largo plazo, se debe considerar el uso concomitante de un fármaco bloqueador de los ganglios auriculoventriculares (si se tolera).	IIa	C
Se puede considerar el sotalol para el control del ritmo a largo plazo en pacientes con función normal del VI o con cardiopatía isquémica si se realiza una monitorización estrecha del intervalo QT, los niveles séricos de potasio, CrCl y otros factores de riesgo de proarritmia. 233 , 983	IIb	UN
No se recomienda el tratamiento con AAD en pacientes con FA permanente bajo control de frecuencia y en pacientes con alteraciones avanzadas de la conducción, a menos que se proporcione estimulación antibradicardia.	III	C

AAD = fármaco antiarrítmico; FA = fibrilación auricular; CrCl = aclaramiento de creatinina; HFpEF = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; HFrEF = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; LV = ventricular izquierdo; LVH = hipertrofia LV; VHD = enfermedad cardíaca valvular.
 un Clase de recomendación.
 segundo Nivel de evidencia.

10.2.2.7.3 Evaluación y seguimiento a largo plazo del riesgo de proactividad ritmo con fármacos antiarrítmicos. Una variedad de criterios clínicos, ecocardiográficos y ECG se han asociado con un mayor riesgo de proarritmia. [988](#) El aumento de la edad, el sexo femenino, el deterioro de la función renal y / o hepática y la EAC conocida se han identificado de diversas formas como asociadas con un mayor riesgo. [890](#), [990](#) También se ha implicado el uso concomitante de DAA, hipotatemia o antecedentes familiares de muerte súbita. [990](#) Los eventos proarritmicos tienden a agruparse poco después del inicio del fármaco, especialmente si se prescribe una dosis de carga o un cambio en la dosis habitual. [988](#) Para la quinidina, el riesgo es idiosincrásico independientemente de la dosis. El deterioro de la función del VI y la HVI son marcadores ecocardiográficos de mayor riesgo proarritmico. Sotalol tiene un riesgo proarritmico incluso en ausencia de cardiopatía estructural. En el ECG de 12 derivaciones, el intervalo QT corregido prolongado (QTc), el QRS ampliado y el intervalo PR prolongado se han asociado con proarritmia. [993](#) Se han detectado mutaciones significativas en los canales iónicos sólo en una minoría de casos de torsade inducida por fármacos. [996](#)

El análisis de ECG periódico para detectar signos de proarritmia se ha utilizado con éxito en ensayos recientes de AAD [594](#), [997](#) Específicamente, la monitorización del ECG se utilizó sistemáticamente en los días 1 a 3 en pacientes que recibieron flecaínida, propafenona o sotalol para identificar a aquellos en riesgo de proarritmia. [233](#), [594](#), [998](#)

El papel del uso rutinario de la prueba de esfuerzo en pacientes que comienzan con medicamentos 1C y que no tenían evidencia de enfermedad cardíaca estructural aún es discutible. [815](#), [999](#)

10,3 'C' Factores de riesgo cardiovascular y enfermedades concomitantes: detección y manejo

La carga de factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades, incluidos los factores de estilo de vida y las condiciones límite, afectan significativamente el riesgo de por vida de desarrollar FA (Figura complementaria 5). El continuo de

El estilo de vida poco saludable, los factores de riesgo y las enfermedades cardiovasculares pueden contribuir a la remodelación auricular / miocardiopatía y al desarrollo de FA que comúnmente resulta de un efecto combinado de múltiples factores que interactúan (a menudo sin valores de umbral específicos).

El componente 'C' de la vía ABC incluye la identificación y el manejo de enfermedades concomitantes, factores de riesgo cardiometabólicos y factores de estilo de vida poco saludables. El manejo de los factores de riesgo y la enfermedad cardiovascular complementa la prevención del accidente cerebrovascular y reduce la carga de FA y la gravedad de los síntomas. En un ECA reciente, por ejemplo, la terapia dirigida de enfermedades subyacentes mejoró significativamente el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA e IC persistentes. [245](#)

Mientras que las estrategias sobre la modificación integral de los factores de riesgo y las intervenciones dirigidas a las afecciones subyacentes han demostrado una reducción de la carga y la recurrencia de la FA, los estudios que abordan el manejo aislado de afecciones específicas por sí solo (por ejemplo, hipertensión) arrojaron hallazgos inconsistentes, [1000](#) probablemente porque la condición no fue el único factor que contribuyó a la FA.

10.3.1 Intervenciones en el estilo de vida

10.3.1.1 Obesidad y pérdida de peso

La obesidad aumenta progresivamente el riesgo de FA según el índice de masa corporal. [366](#), [1001](#) También puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, tromboembolismo y muerte en pacientes con FA. [366](#) a pesar de una paradoja de la obesidad en los pacientes con FA, especialmente en lo que respecta a todas las causas y muerte cardiovascular, con una relación inversa entre sobrepeso / obesidad y mejor pronóstico cardiovascular en el seguimiento a largo plazo. [1008](#)

La reducción de peso intensa con el manejo integral de los factores de riesgo cardiovascular concomitantes resultó en menos recurrencias y síntomas de FA que el consejo general en pacientes obesos con FA [636](#), [888](#), [889](#) Alcanzar un peso saludable puede reducir la presión arterial (PA), la dislipidemia y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2.

mejorando así el perfil de riesgo cardiovascular.¹⁰⁰⁷ La obesidad puede aumentar las tasas de recurrencia de FA después de la ablación con catéter de FA (con la AOS como un posible factor de confusión).^{638, 643, 789, 1008} También se ha relacionado con una dosis de radiación más alta y una tasa de complicaciones durante la ablación de FA,^{1009, 1010} mientras que la mejoría de los síntomas después de la ablación con catéter de FA parece comparable en pacientes obesos y con peso normal.¹⁰⁰⁸

Dado el potencial de reducir los episodios de FA mediante la reducción de peso, se debe ofrecer la ablación con catéter de FA a los pacientes obesos junto con modificaciones en el estilo de vida para la reducción de peso (Figura 18).

10.3.1.2 Uso de alcohol y cafeína

El exceso de alcohol es un factor de riesgo de FA incidente^{1011, 1014} y sangrando³⁹⁵ en pacientes anticoagulados (mediada por mala adherencia, enfermedad hepática, hemorragia por varices y riesgo de traumatismo mayor), y la ingesta elevada de alcohol puede estar asociada con tromboembolia o muerte.¹⁰¹⁵ En un ECA reciente, la abstinencia de alcohol redujo la recurrencia de arritmias en bebedores habituales con FA.¹⁰¹⁶

Por el contrario, es poco probable que el consumo de cafeína cause o contribuya a la FA.⁴⁷ El consumo habitual de cafeína puede estar asociado con un menor riesgo de FA, pero la ingesta de cafeína puede aumentar los síntomas de palpitaciones no relacionadas con la FA.

10.3.1.3 Actividad física

Muchos estudios han demostrado los efectos beneficiosos del ejercicio / actividad física moderados sobre la salud cardiovascular.^{1017, 1019} Sin embargo, la incidencia de FA parece estar incrementada entre los atletas de élite, y múltiples estudios pequeños informaron una relación entre FA y actividad física vigorosa, principalmente relacionada con la participación en deportes de resistencia a largo plazo.^{1020, 1021} Parece probable una relación no lineal entre la actividad física y la FA. Con base en estos datos, se debe alentar a los pacientes a realizar ejercicio de intensidad moderada y permanecer físicamente activos para prevenir la incidencia o recurrencia de la FA, pero tal vez evitar el ejercicio de resistencia excesivo crónico (como maratones y triatlones de larga distancia, etc.), especialmente si son de edad avanzada. > 50 años. Debido a los pocos pacientes asignados al azar y los resultados, el efecto de la rehabilitación cardíaca con ejercicios sobre la mortalidad o los eventos adversos graves es incierto.¹⁰²⁴

10.3.2 Factores de riesgo cardiovascular específicos / comorbilidades

10.3.2.1 Hipertensión

La hipertensión es el factor etiológico más común asociado con el desarrollo de FA, y los pacientes con hipertensión tienen un riesgo 1,7 veces mayor de desarrollar FA en comparación con los normotensos.^{26, 1025}

La hipertensión también se suma a las complicaciones de la FA, en particular, el riesgo de accidente cerebrovascular, IC y hemorragia. Los pacientes con FA con hipertensión de mayor duración o niveles de PA sistólica (PAS) no controlados deben clasificarse como "de alto riesgo", y el control estricto de la PA además de la ACO es importante para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico e HIC.

Dada la importancia de la hipertensión como factor desencadenante de la FA, que debe considerarse una manifestación de daño en el órgano diana de la hipertensión, el tratamiento de la hipertensión es coherente con las guías actuales de PA.¹⁰²⁶ Es obligatorio en pacientes con FA, con el objetivo de alcanzar una PA < 130 / 80 mmHg para reducir los resultados adversos.^{338, 1027, 1028} Un ensayo aleatorizado reciente en pacientes con FA paroxística e hipertensión informó menos recurrencias en pacientes sometidos a denervación renal además de PVI en comparación con pacientes sometidos solo a PVI.¹⁰²⁹

Sotalol no debe usarse en presencia de HVI hipertensiva o

insuficiencia renal, debido al riesgo de proarritmia. Existe alguna evidencia del uso de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueador del receptor de angiotensina para mejorar los resultados en la FA o reducir la progresión de la arritmia.^{26, 1025} Otros cambios en el estilo de vida, incluido el control de la obesidad, la reducción del alcohol y la atención a la AOS, también pueden ayudar en pacientes con FA e hipertensión.

10.3.2.2 Insuficiencia cardíaca

Las interacciones entre FA e IC y el manejo óptimo de los pacientes con FA e IC se analizan en [sección 11.6](#).

10.3.2.3 Enfermedad de las arterias coronarias

Las interacciones entre FA y CAD y el manejo óptimo de los pacientes con FA y CAD se analizan en [sección 11.3](#).

10.3.2.4 Diabetes mellitus

Además de los factores de riesgo compartidos (por ejemplo, hipertensión y obesidad),^{1004, 1030} La diabetes es un factor de riesgo independiente de FA, especialmente en pacientes jóvenes.¹⁰³¹ Los episodios de FA silenciosa se ven favorecidos por la disfunción autónoma concurrente,¹⁰³² sugiriendo así una oportunidad para el cribado de rutina de la FA en pacientes con diabetes mellitus. La prevalencia de FA es al menos dos veces mayor en pacientes con diabetes en comparación con personas sin diabetes.¹⁰³³ y la incidencia de FA aumenta al aumentar la gravedad de las complicaciones microvasculares (retinopatía, enfermedad renal).¹⁰³⁴ Tanto la diabetes mellitus tipo 1 como la tipo 2 son los factores de riesgo de accidente cerebrovascular.^{342, 1035}

El control glucémico intensivo no afecta la tasa de FA de nueva aparición,¹⁰³⁶ pero la metformina y la pioglitazona podrían estar asociadas con un menor riesgo a largo plazo de FA en pacientes con diabetes,¹⁰³⁷ aunque esto no se confirmó para la rosiglitazona.¹⁰³⁸ Actualmente no hay evidencia de que los agonistas del péptido 1 similar al glucagón, los inhibidores del cotransportador 2 de glucosa y sodio y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 afecten el desarrollo de la FA.¹⁰³⁹

Los metanálisis anteriores no mostraron una interacción significativa entre la diabetes mellitus y los efectos del NOAC en pacientes con FA,^{423, 1040} pero la mortalidad vascular fue menor en los pacientes con diabetes tratados con NOAC que en los que tomaban warfarina.¹⁰⁴⁰ La reducción del riesgo de hemorragia con los NOAC fue similar en los pacientes diabéticos y no diabéticos, excepto para el apixaban, donde se notificó una reducción menor de las complicaciones hemorrágicas en los pacientes con FA con diabetes en comparación con los pacientes con FA sin diabetes.¹⁰⁴¹ Con respecto a los posibles efectos secundarios de la ACO, no hay evidencia de que el riesgo de hemorragia aumente en pacientes con diabetes y retinopatía.³⁴¹

El control glucémico óptimo en los 12 meses anteriores a la ablación con catéter de FA se asoció con una reducción significativa de la FA recurrente después de la ablación.¹⁰⁴²

10.3.2.5 Apnea del sueño

La forma más común de trastornos respiratorios del sueño, la AOS, es muy prevalente en pacientes con FA, HF e hipertensión, y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad o eventos cardiovasculares importantes.¹⁰⁴³ En un análisis prospectivo, aproximadamente el 50% de los pacientes con FA tenían AOS en comparación con el 32% de los controles.¹⁰⁴⁴ Los mecanismos que facilitan la FA incluyen hipoxemia / hipercapnia nocturna intermitente, cambios de presión intratorácica, desequilibrio simpato-vagal, estrés oxidativo, inflamación y activación neurohumoral.¹⁰⁴⁵

Se ha demostrado que la AOS reduce las tasas de éxito de los DAA, la cardioversión eléctrica y la ablación con catéter en la FA.¹⁰⁴⁵

La presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) es la terapia de elección para la AOS y puede mejorar los efectos de la AOS en las recurrencias de la FA. ^{1046, 1047} Los estudios observacionales y los metanálisis mostraron que el tratamiento adecuado de la AOS con CPAP puede mejorar el control del ritmo en pacientes con FA. ^{648, 649, 1047, 1051}

Parece razonable realizar pruebas de AOS antes del inicio de la terapia de control del ritmo en pacientes con FA sintomática, con el objetivo de reducir las recurrencias de FA sintomática (Figura 18). En el ARREST-AF (Estudio de reducción agresiva de factores de riesgo

Implicación para la FA) y

Estudios LEGACY (Efecto a largo plazo del control de peso dirigido por objetivos en una cohorte de fibrilación auricular: un estudio de seguimiento de 5 años), un programa agresivo de reducción de factores de riesgo centrado en el control de peso, hiperlipidemia, AOS, hipertensión, diabetes, tabaquismo el cese y la reducción de la ingesta de alcohol redujeron significativamente la carga de FA después de PVI. ^{636, 1052} Sin embargo, no está claro cómo y cuándo evaluar la AOS e implementar el manejo de la AOS en el diagnóstico estándar de los pacientes con FA.

Recomendaciones para intervenciones en el estilo de vida y manejo de factores de riesgo y enfermedades concomitantes en pacientes con FA

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
Se recomienda la identificación y el tratamiento de los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes como parte integral del tratamiento en los pacientes con FA. ⁸⁸⁸	yo	segundo
Se recomienda la modificación del estilo de vida poco saludable y la terapia dirigida de afecciones intercurrentes para reducir la carga y los síntomas de la FA gravedad. ^{245, 636, 887, 889, 1016, 1052}	yo	segundo
Se recomienda el cribado oportunista de FA en pacientes hipertensos. ^{26, 172, 222}	yo	segundo
Se recomienda prestar atención a un buen control de la PA en pacientes con FA e hipertensión para reducir las recurrencias de FA y el riesgo de accidente cerebrovascular y hemorragia. ^{26, 1035}	yo	segundo
En pacientes obesos con FA, se debe considerar la pérdida de peso junto con el manejo de otros factores de riesgo para reducir la incidencia de FA, la progresión de FA, las recurrencias de FA y los síntomas. ^{898, 899, 1011}	Ila	segundo
Se debe considerar el asesoramiento y el manejo para evitar el exceso de alcohol para la prevención de la FA y en pacientes con FA considerados para ACO terapia. ^{324, 1012, 1014, 1016}	Ila	segundo
Se debe considerar la actividad física para ayudar a prevenir la incidencia o recurrencia de la FA, con la excepción del ejercicio de resistencia excesivo, que puede promover la FA. ^{1027, 1033, 1063}	Ila	C
Se debe considerar el cribado oportunista de FA en pacientes con AOS. ¹⁷²	Ila	C
Se puede considerar el manejo óptimo de la AOS para reducir la incidencia de FA, la progresión de FA, las recurrencias de FA y los síntomas. ^{650, 651, 1047, 1051}	Iib	C

FA = fibrilación auricular; BP = presión arterial; OAC = anticoagulante oral; AOS = apnea obstructiva del sueño.

un Clase de recomendación.

segundo Nivel de evidencia.

11 La vía ABC en específico entornos clínicos / condiciones / paciente poblaciones

En esta sección, el tratamiento de la FA en poblaciones de pacientes con Se describen las condiciones específicas. Se aplican los principios de la vía ABC en estos entornos también. Además, se dan consideraciones específicas para cada una de estas condiciones y poblaciones especiales.

11.1 Fibrilación auricular con inestabilidad hemodinámica

La inestabilidad hemodinámica aguda (es decir, síncope, edema pulmonar agudo, isquemia miocárdica en curso, hipotensión sintomática o shock cardiogénico) en pacientes con FA que presentan una frecuencia ventricular rápida requiere una intervención inmediata. En pacientes gravemente comprometidos, debe intentarse sin demora la cardioversión eléctrica de emergencia y debe iniciarse la anticoagulación lo antes posible.

En pacientes en estado crítico y aquellos con función sistólica del ventrículo izquierdo gravemente alterada, la FA a menudo se precipita / exacerba por aumento del tono simpático, inótrópos y vasopresores, y el control del ritmo a menudo no tiene éxito. Es importante identificar y corregir los factores precipitantes y las causas secundarias y optimizar el tratamiento de fondo. Debido a su efecto de control de la frecuencia durante el esfuerzo y al aumento del tono simpático, en lugar de solo en reposo, los betabloqueantes se prefieren a los glucósidos digitálicos para el control de la frecuencia ventricular en la FA. ⁴⁹⁰

Los betabloqueantes y los antagonistas del NDCC pueden ejercer un efecto inotrópico negativo (estos últimos están contraindicados en la HFrEF). La digoxina a menudo no tiene éxito debido al aumento del tono simpático en estos pacientes.

Como la terapia convencional a menudo es ineficaz o no se tolera bien, ⁴⁹⁰ La cardioversión eléctrica siempre debe considerarse, incluso como terapia inicial, mientras que la amiodarona intravenosa puede instituirse para el control de la frecuencia (o la posible cardioversión al ritmo sinusal), con o sin cardioversión eléctrica. ^{504, 514, 515} La administración intravenosa de amiodarona puede provocar una disminución adicional de la PA.

Recomendaciones para el manejo de la FA con inestabilidad hemodinámica

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
Se recomienda la cardioversión eléctrica de emergencia en pacientes con FA con inestabilidad hemodinámica aguda o que empeora. ^{1053, 1054}	yo	segundo
En pacientes con FA con inestabilidad hemodinámica, se puede considerar la amiodarona para el control agudo de la frecuencia cardíaca. ^{503, 511, 512}	Iib	segundo

FA = fibrilación auricular.
un Clase de recomendación.

segundo Nivel de evidencia.

11.2 Fibrilación auricular diagnosticada por primera vez (de nueva aparición)

La FA de primer diagnóstico o de aparición reciente es un diagnóstico de trabajo en un paciente sin antecedentes de FA, hasta que se pueda definir más el patrón de FA

precisamente. Aunque el perfil clínico y el resultado de los pacientes con FA diagnosticada por primera vez en los registros de FA fueron menos favorables que aquellos con FA paroxística, más bien se asemejaron a la FA permanente, ^{1055, 1056} Las tasas de prescripción de ACO fueron las más bajas en pacientes con FA diagnosticada por primera vez. ¹⁰⁵⁷ En pacientes con FA diagnosticada por primera vez, la vía ABC debe parecerse a todos los pasos descritos en la Ilustración central.

11.3 Síndromes coronarios agudos, Intervención coronaria percutánea y síndromes coronarios crónicos en pacientes con fibrilación auricular.

La incidencia de FA en los síndromes coronarios agudos (SCA) oscila entre el 2 y el 23%, ¹⁰⁵⁸ el riesgo de FA de nueva aparición aumenta en un 60-77% ¹⁰⁵⁹ en pacientes con infarto de miocardio, y la FA per se puede estar asociada con un mayor riesgo de infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) o SCA sin STEMI. ^{381, 1060 1063} En general, entre el 10 y el 15% de los pacientes con FA se someten a ICP por CAD. ¹⁰⁶⁴ En estudios observacionales, los pacientes con FA y SCA tenían menos probabilidades de recibir una terapia antitrombótica adecuada. ¹⁰⁶⁵ y más probabilidades de experimentar resultados adversos ¹⁰⁶⁶ que los pacientes con SCA sin FA.

El manejo perioperatorio de pacientes con SCA o sometidos a ICP se detalla en las respectivas guías de la ESC sobre revascularización miocárdica. ¹⁰⁶⁷ y síndromes coronarios crónicos (CCS). ¹⁰⁶⁸

Manejo posprocedimiento de pacientes con fibrilación auricular con síndrome coronario agudo y / o intervención coronaria percutánea

En pacientes con FA que tienen un SCA o se someten a ICP, los riesgos concomitantes de accidente cerebrovascular isquémico / embolia sistémica, eventos isquémicos coronarios y hemorragia relacionada con el tratamiento antitrombótico deben sopesarse cuidadosamente al considerar el uso y la duración de la terapia antitrombótica combinada. ¹⁰⁶⁹ En general, terapia antitrombótica dual que incluye OAC (preferiblemente NOAC) y P2Y ₁₂ inhibidor (preferiblemente clopidogrel) se asocia con una hemorragia significativamente menor (e HIC) que triple terapia. Sin embargo, la evidencia disponible sugiere que al menos un ciclo corto de triple terapia (por ejemplo, <_1 semana) sería deseable en algunos pacientes con FA después de un SCA reciente o sometidos a ICP, especialmente en aquellos con mayor riesgo de eventos isquémicos. ^{1070, 1071} (Figura 20).

Recuadro 1 Sobre el manejo posprocedimiento de pacientes con FA y SCA y / o ICP

Cursos más cortos de triple terapia (OAC p DAPT) puede ser seguro en pacientes post-SCA / PCI que requieren ACO. ¹⁰⁷⁶ Datos de observación ¹⁰⁷⁷

y el ensayo WOEST con warfarina (un ECA de seguridad, sin poder estadístico suficiente para los resultados isquémicos) ¹⁰⁷⁸ sugirió una mejor seguridad y eficacia similar con dual (OAC p clopidogrel) frente a la terapia triple.

ECA de NOAC en pacientes con FA tras un SCA / ICP reciente

Cuatro ECA compararon la terapia dual con P2Y ₁₂ inhibidor (principalmente clopidogrel) más un NOAC: dabigatrán 110 mg o 150 mg dos veces al día (RE-PCI DOBLE), ¹⁰⁷⁹ rivaroxabán 15 mg una vez al día (PIONEER AF-PCI), ¹⁰⁸⁰ apixabán 5 mg dos veces al día (AUGUSTUS), ¹⁰⁸¹ o edoxabán 60 mg una vez al día (ENTRUST-AF PCI) ¹⁰⁸² —Vs. triple terapia con un AVK en FA

pacientes con un SCA reciente o sometidos a ICP. El diseño del ensayo AUGUSTUS factorial de dos por dos permitió la comparación de aspirina versus placebo (ver Cuadro complementario 12 para obtener información detallada sobre estos estudios). Los cuatro ensayos tenían una variable principal de seguridad (es decir, hemorragia) y no tenían el poder estadístico suficiente para evaluar los resultados isquémicos.

A pesar de cierta heterogeneidad entre estos ensayos, todos han:

- Incluyó una proporción de pacientes con SCA / PCI (37 - 52%); no obstante, los pacientes de mayor riesgo (por ejemplo, trombosis bosis o una PCI compleja con colocación de stent en stent) estuvieron en gran parte infrarrepresentados;
- Se usó triple terapia durante la ICP y hasta la aleatorización (1 a 14 días después de la ICP);
- El P2Y más utilizado ¹² inhibidor clopidogrel (en general, > 90%); y
- Informó una reducción significativa de hemorragia mayor / clínicamente significativa, tasas comparables de accidente cerebrovascular isquémico, similar o no significativa Tasas significativamente más altas de infarto de miocardio y trombosis del stent, y un efecto neutral sobre los eventos cardiovasculares adversos mayores definidos por el ensayo y la mortalidad por todas las causas con doble (NOAC p P2Y ¹² contra triple (VKA p P2Y ¹² p aspirina) terapia.

En AUGUSTUS, ¹⁰⁸¹ los regímenes de placebo (frente a aspirina) y apixabán (frente a AVK) se asociaron con una reducción significativa del sangrado, y apixabán (frente a AVK) se asoció con tasas significativamente más bajas de accidente cerebrovascular, muerte u hospitalización.

Metanálisis de ECA

- Resultados de sangrado: Metaanálisis ^{1070, 1071, 1083, 1084} mostró consistentemente una reducción significativa en el sangrado mayor con doble vs. terapias basadas en ple y NOAC versus VKA (los tratamientos basados en NOAC también se asociaron con una reducción significativa de la HIC).
- Eventos isquémicos: Las tasas de accidente cerebrovascular fueron similares en todos los grupos de tratamiento, pero las tasas de infarto de miocardio y stent la trombosis fue numéricamente más alta con la terapia dual frente a la triple. En dos metanálisis ^{1070, 1071} La trombosis del stent aumentó de forma estadísticamente significativa con la terapia dual (es decir, sin aspirina) frente a la triple. Además, el riesgo de infarto de miocardio o trombosis del stent fue ligeramente mayor con dabigatrán 110 mg pero no con dabigatrán 150 mg.
- Los eventos cardiovasculares adversos mayores definidos por el ensayo y las tasas de mortalidad fueron similares en todos los brazos de tratamiento, lo que sugiere que El beneficio de una hemorragia mayor y la reducción de la HIC se contrarrestan con un mayor riesgo de eventos isquémicos coronarios (principalmente relacionados con el stent) con la terapia dual.

SCA = síndromes coronarios agudos; FA = fibrilación auricular; bid = bis en morir (dos veces al día); DAPT = terapia antiplaquetaria dual; ENTRUST-AF PCI = tratamiento con edoxabán frente a antagonista de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular sometidos a intervención coronaria percutánea; HIC = hemorragia intracraneal; NOAC = anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K; OAC = anticoagulante oral; od = omni morir una vez al día); PCI = intervención coronaria percutánea; PIONEER AF-PCI = (estudio abierto, aleatorizado, controlado, multicéntrico que explora dos estrategias de tratamiento de rivaroxabán y una estrategia de tratamiento con antagonista de vitamina K oral ajustada a la dosis en sujetos con fibrilación auricular que se someten a una intervención coronaria percutánea; ECA = ensayo controlado aleatorizado; RE-DUAL PCI = Evaluación aleatoria de la terapia antitrombótica dual con dabigatrán frente a la terapia triple con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a intervención coronaria percutánea; AVK = antagonista de la vitamina K; WOEST = ¿Cuál es la terapia antiplaquetaria y anticoagulante óptima en pacientes con anticoagulación y punción coronaria.

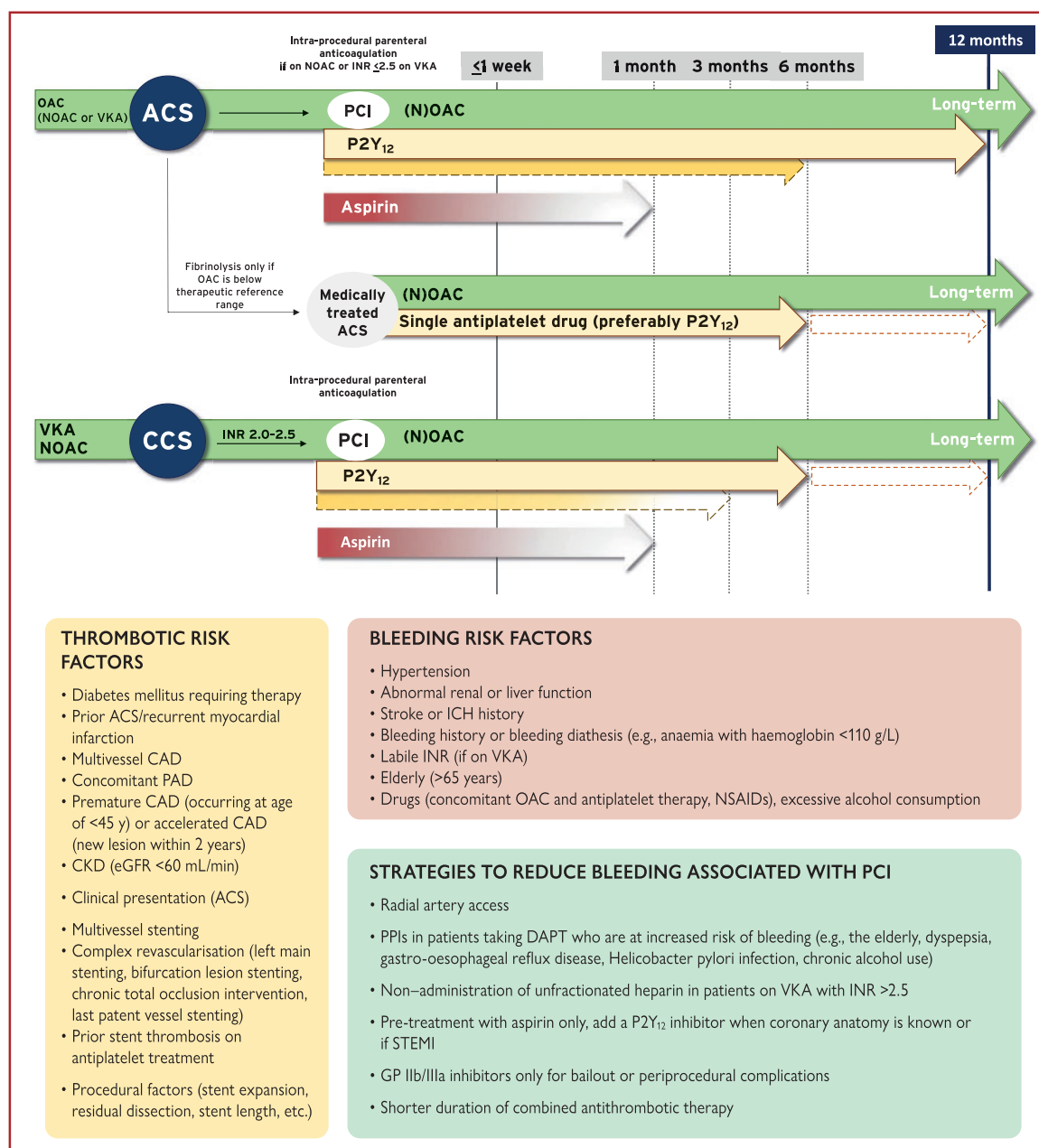


Figura 20 Manejo posterior al procedimiento de pacientes con FA y SCA / ICP (las flechas de contorno completo representan una estrategia predeterminada; las flechas graduadas / discontinuas muestran modificaciones del tratamiento según los riesgos de isquemia y hemorragia de cada paciente).

Pretratamiento con P2Y₁₂ se recomienda el inhibidor en pacientes con STEMI o cuando se conoce la anatomía coronaria; en caso de SCA sin STEMI, debe suspenderse hasta el momento de la angiografía coronaria en caso de una estrategia invasiva temprana dentro de las 24 horas. Los estudios observacionales indican que PCI en AVK ininterrumpidos es generalmente seguro en comparación con la interrupción de OAC y la terapia puente de heparina, ¹⁰⁷³ particularmente con acceso a la arteria radial; por el contrario, los estudios sobre los NOAC son contradictorios y desalientan predominantemente una ICP en la terapia con NOAC completamente ininterrumpida. ^{1074, 1075} Si se necesita una ICP urgente, se sugiere la administración de un anticoagulante parenteral (HNF, HBPM o bivalirudina), con suspensión temporal de NOAC al menos durante el período inicial posterior al procedimiento (p. Ej., 24 h) dependiendo del perfil de riesgo trombótico y hemorrágico del paciente. . Cuando se considere la trombólisis en un paciente con IAMCEST, el paso inicial debe ser evaluar el estado de anticoagulación (p. Ej., INR en un paciente que toma AVK; con un NOAC, evaluando, por ejemplo, el tiempo de tromboplastina parcial activada con dabigatán o antifactor Xa actividad sobre inhibidores del factor Xa). La terapia trombolítica puede estar asociada con un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con anticoagulación sistémica, especialmente si se coadministran heparina parenteral y fármacos antiplaquetarios. Un equilibrio entre el beneficio potencial (p. Ej. gran infarto de miocardio anterior) y daño (p. ej., HIC), así como la reevaluación del traslado urgente a un centro de ICP. Si el paciente supuestamente anticoagulado no tiene evidencia de un efecto anticoagulante terapéutico (por ejemplo, INR <2.0 con warfarina; o no se detecta efecto anticoagulante NOAC), se puede considerar la trombólisis sistémica si no es posible el acceso a la ICP primaria.

SCA = síndromes coronarios agudos; ASA = ácido acetilsalicílico; CAD = enfermedad de las arterias coronarias; CCS = síndromes coronarios crónicos; ERC = enfermedad renal crónica; DAPT = terapia antitrombótica dual; eGFR = tasa de filtración glomerular estimada; HIC = hemorragia intracraneal; INR = razón internacional normalizada; LMWH = heparina de bajo peso molecular; MI = infarto de miocardio; NOAC = anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K; AINE = fármaco antiinflamatorio no esteroideo; OAC = anticoagulante oral; PAD = enfermedad arterial periférica; PCI = intervención coronaria percutánea; PPI = inhibidor de la bomba de protones; STEMI = infarto de miocardio con elevación del segmento ST; UFH = heparina no fraccionada; VKA = antagonista de la vitamina K.

Cualquiera que sea el plan de tratamiento inicial elegido, se recomienda la terapia dual con ACO y un fármaco antiplaquetario (preferiblemente clopidogrel) durante los primeros 12 meses después de la ICP para el SCA, o 6 meses después de la ICP en pacientes con CCS.¹⁰⁶⁷ A partir de entonces, la monoterapia con ACO debe continuarse (independientemente del tipo de stent) siempre que no haya eventos isquémicos recurrentes en el interin. En pacientes con FA sin complicaciones (es decir, "estable") durante un año con EAC y sin ICP, también se recomienda la monoterapia con ACO.¹⁰⁷²

El uso de prasugrel o ticagrelor se ha asociado con un mayor riesgo de hemorragia mayor en comparación con clopidogrel.^{1085 1086} y debe evitarse en pacientes con SCA con FA. En el ensayo RE-DUAL PCI (Evaluación aleatoria de la terapia antitrombótica dual con dabigatrán frente a la terapia triple con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a intervención coronaria percutánea), el 12% de los pacientes recibieron ticagrelor con dabigatrán, pero la experiencia con ticagrelor o prasugrel fue mínimo en PIONEER-AF (estudio abierto, aleatorizado, controlado y multicéntrico que explora dos estrategias de tratamiento de rivaroxabán y una estrategia de tratamiento oral con antagonista de la vitamina K ajustada a la dosis en sujetos con fibrilación auricular que se someten a

Intervención coronaria percutánea), AUGUSTUS y ENTRUSTAF PCI (tratamiento con edoxabán versus antagonista de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular sometidos a intervención coronaria percutánea). En pacientes con riesgo potencial de hemorragia gastrointestinal, es razonable el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones.¹⁰⁸⁴

En pacientes con FA tratados con revascularización coronaria quirúrgica, se debe reanudar la ACO tan pronto como se controle la hemorragia, posiblemente en Se debe evitar la combinación con clopidogrel y la terapia triple.

Un control deficiente de la frecuencia ventricular durante la FA puede exacerbar los síntomas de isquemia miocárdica y precipitar o empeorar la IC. El tratamiento apropiado puede incluir un betabloqueante o un antagonista del calcio limitante de la velocidad. En la inestabilidad hemodinámica, puede estar indicada la cardioversión aguda. Vernakalant, flecainida y propafenona no deben usarse para el control del ritmo en pacientes con EAC conocida (sección 10.2.2).

En todos los pacientes con FA con SCA / SCC se necesita un manejo optimizado de los factores de riesgo y estrategias de prevención cardiovascular como un buen control de la PA,³³⁸ manejo de lípidos y otras intervenciones de prevención cardiovascular.¹⁰⁶⁷ debe implementarse según sea necesario, una vez que se establece la presentación aguda.

Recomendaciones para pacientes con FA y SCA, ICP o CCS¹⁰⁶⁸

Recomendaciones generales para pacientes con FA e indicación de tratamiento antiplaquetario concomitante	Clase un	Nivel segundo
En pacientes con FA elegibles para NOAC, se recomienda utilizar un NOAC c con preferencia a un AVK en combinación con antiagregantes plaquetarios terapia. ^{1079 , 1081}	yo	UN
En pacientes con alto riesgo de hemorragia (HAS-BLED> _3), se debe considerar rivaroxaban 15 mg una vez al día en lugar de rivaroxaban 20 mg. od durante la duración del tratamiento concomitante único o DAPT, para mitigar el riesgo de hemorragia. ¹⁰⁸⁰	Ila	segundo
En pacientes con alto riesgo de hemorragia (HAS-BLED> _3), se debe considerar dabigatrán 110 mg dos veces al día en lugar de dabigatrán 150 mg. pujar por la duración de la concomitante único o DAPT, para mitigar el riesgo de hemorragia. ¹⁰⁷⁹	Ila	segundo
En pacientes con FA con indicación de AVK en combinación con terapia antiplaquetaria, la dosis de AVK debe regularse cuidadosamente con un INR objetivo de 2,0 - 2,5 y TTR> 70%. ^{1084 , 1095 , 1104 , 1105}	Ila	segundo
Recomendaciones para pacientes con FA con SCA		
En pacientes con FA con SCA sometidos a una ICP sin complicaciones, cese temprano (<_1 semana) de aspirina y continuación de la terapia dual con un OAC y P2Y ₁₂ Se recomienda un inhibidor (preferiblemente clopidogrel) durante un máximo de 12 meses si existe riesgo de trombosis del stent. ^{re} es bajo o si hay preocupaciones sobre el riesgo de hemorragia ^{mi} prevalecer sobre las preocupaciones sobre el riesgo de trombosis del stent, ^{re} independientemente del tipo de stent utilizado. ^{1090 , 1092 1095}	yo	UN
Triple terapia con aspirina, clopidogrel y OAC f durante más de 1 semana después de un SCA cuando el riesgo de trombosis del stent ^{re} supera el riesgo de hemorragia, ^{mi} con la duración total (<_1 mes) decidida de acuerdo con la evaluación de estos riesgos, y el plan de tratamiento debe especificarse claramente al alta hospitalaria.	Ila	C
Recomendaciones en pacientes con FA y CCS sometidos a ICP		
Después de una ICP sin complicaciones, se recomienda el cese temprano (<_1 semana) de aspirina y la continuación de la terapia dual con ACO hasta por 6 meses y clopidogrel si existe riesgo de trombosis del stent. ^{re} es bajo o si hay preocupaciones sobre el riesgo de hemorragia ^{mi} prevalecer sobre las preocupaciones sobre el riesgo de trombosis del stent, ^{re} independientemente del tipo de stent utilizado. ^{1076 , 1078 1081}	yo	UN
Triple terapia con aspirina, clopidogrel y OAC f durante más de 1 semana cuando el riesgo de trombosis del stent ^{re} supera el riesgo de hemorragia, ^{mi} con la duración total (<_1 mes) decidida de acuerdo con la evaluación de estos riesgos, y el plan de tratamiento debe especificarse claramente al alta hospitalaria.	Ila	C

SCA = síndrome coronario agudo; FA = fibrilación auricular; bid = bis in die dos veces al día; CCS = síndrome coronario crónico; ERC = enfermedad renal crónica; DAPT = Terapia antiplaquetaria dual; HAS-BLED = hipertensión, función renal / hepática anormal, accidente cerebrovascular, antecedentes o predisposición hemorrágica, INR lábil, ancianos (> 65 años), drogas / alcohol concomitante; INR = razón internacional normalizada; NOAC = anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K; od = omni morir una vez al día; OAC = anticoagulante oral; PCI = intervención coronaria percutánea; TTR = tiempo en rango terapéutico; VKA = antagonista de la vitamina K.

un Clase de recomendación.

segundo Nivel de evidencia.

c Consulte el resumen de las características del producto para conocer las dosis reducidas o las contraindicaciones de cada NOAC en pacientes con ERC, peso corporal <60 kg, edad> 75 - 80 años y / o interacciones medicamentosas.

^{re} El riesgo de trombosis del stent comprende: (i) riesgo de trombosis y (ii) riesgo de muerte si se produce una trombosis del stent, ambos relacionados con características anatómicas, de procedimiento y clínicas. Los factores de riesgo para los pacientes con CCS incluyen: colocación de un stent en el vástago principal izquierdo o la última arteria permeable restante; despliegue de stent subóptimo; longitud del stent> 60 mm; diabetes mellitus; ERC; bifurcación con dos stents implantados; tratamiento de la oclusión total crónica; y trombosis del stent previa con tratamiento antitrombótico adecuado.

^{mi} El riesgo de hemorragia en pacientes con FA puede evaluarse mediante la puntuación HAS-BLED (sección 10.1.2), que llama la atención sobre los factores de riesgo de hemorragia modificables; aquellos con alto riesgo (puntuación> _3) pueden tener una revisión y un seguimiento más frecuentes o tempranos. El riesgo de hemorragia es muy dinámico y no permanece estático, y depender únicamente de factores de riesgo de hemorragia modificables es una estrategia inferior para evaluar el riesgo de hemorragia.³⁸⁹

^f Cuando se usa dabigatrán en terapia triple, se pueden usar 110 mg dos veces al día de dabigatrán en lugar de 150 mg dos veces al día, pero la evidencia es insuficiente.

11.4 Accidente cerebrovascular agudo o hemorragia intracraneal 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 en pacientes con FA está fuera del alcance de ... faltan. Desde la perspectiva cardiológica, la ACO debe ser este documento. En pacientes con FA que se presentan con isquemia aguda ... (re) iniciado tan pronto como se considere posible desde el neurológico

accidente cerebrovascular mientras toma ACO, la terapia aguda depende del tratamiento ... régimen e intensidad de la anticoagulación. Pacientes en AVK con un INR <1,7 son elegibles para trombólisis según la indicación neurológica (si se presenta con un déficit neurológico clínicamente relevante dentro de la ventana de tiempo apropiada y la HIC se excluye con imágenes cerebrales). En pacientes que toman NOAC, la medición del tiempo de tromboplastina parcial activada o del tiempo de trombina (para dabigatrán) o los niveles del antifactor Xa (para inhibidores del factor Xa) proporcionará información sobre si el paciente está anticoagulado sistémicamente. Siempre que sea posible, se debe aclarar el momento en que se tomó la última dosis de NOAC (generalmente, la trombólisis se considera segura en pacientes con una última ingesta de NOAC > 48 h, asumiendo una función renal normal). ¹⁰⁹⁰

Si el paciente está anticoagulado sistémicamente, no se debe realizar trombólisis debido al riesgo de hemorragia y se debe considerar el tratamiento endovascular. En pacientes que toman dabigatrán, se puede realizar una trombólisis sistémica después de que idarucizumab revierta la acción del dabigatrán. ¹⁰⁹¹

La prevención secundaria de accidente cerebrovascular / embolia sistémica en pacientes después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo relacionado con FA o AIT incluye

prevención del accidente cerebrovascular isquémico recurrente en las 2 semanas posteriores a la evento índice y la prevención a largo plazo a partir de entonces.

Mientras que el tamaño del infarto / la gravedad del accidente cerebrovascular se utiliza clínicamente para orientar ing de la iniciación de OAC, ¹⁰⁹⁰ la utilidad de tal enfoque en la estimación apareamiento, el beneficio neto del tratamiento temprano puede ser limitado. Datos robustos para informar el momento óptimo para (re) iniciar la ACO después de un accidente cerebrovascular agudo

perspectiva (en la mayoría de los casos dentro de las primeras 2 semanas). Se considera apropiado un enfoque multidisciplinario con la participación de especialistas en accidentes cerebrovasculares, cardiólogos y pacientes.

En los pacientes con FA que presentaron un accidente cerebrovascular isquémico agudo a pesar de tomar ACO, la optimización del tratamiento con ACO es de importancia clave: si reciben AVK, optimice el TTR (idealmente > 70%) o cambie a un NOAC; si toma NOAC, asegúrese de una dosis adecuada y una buena adherencia al tratamiento. La subdosificación inadecuada de NOAC utilizando dosis más bajas o reducidas de NOAC específicos se ha asociado con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular / embolia sistémica, hospitalización y muertes sin una reducción apreciable de las hemorragias graves. ¹¹⁰⁷

11.4.2 Accidente cerebrovascular criptogénico / accidente cerebrovascular embólico con fuente indeterminada

Evidencia actualmente disponible que incluye dos ECA completados recientemente ¹¹⁰⁸ . ¹¹⁰⁹ no soporta rutina Uso de ACO en pacientes con ictus isquémico agudo de etiología incierta (ictus criptogénico) o ictus embólico agudo de origen indeterminado en pacientes sin FA documentada ([Casilla complementaria 4](#)). Destacado, subgrupo

Recuadro 2 Sobre el ictus isquémico agudo en pacientes con FA

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos relacionados con la FA suelen ser fatales o incapacitantes ¹⁰⁸, con mayor riesgo de recurrencia temprana en 48 h ¹⁰⁹² a 2 semanas, ¹⁰⁹² ¹⁰⁹⁵ o transformación hemorrágica, ¹⁰⁹⁶ especialmente en los primeros días después de grandes lesiones cardioembólicas y terapia de recanalización aguda. ¹⁰⁹⁷, ¹⁰⁹⁸ En particular, la HIC se asocia generalmente con una mayor mortalidad y morbilidad que el accidente cerebrovascular isquémico recurrente.

Momento del (re) inicio de OAC después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo

- La anticoagulación precoz tras un ictus isquémico agudo puede provocar hemorragia parenquimatosa, con consecuencias clínicas potencialmente graves ¹⁰⁹⁷ . ¹⁰⁹⁹ El uso de HNF, HBPM, heparinoides o AVK <48 h después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo se asoció con un mayor riesgo de HIC sintomática, sin una reducción significativa en accidente cerebrovascular isquémico recurrente. ¹⁰⁹⁵
- Según se informa, el riesgo a 90 días de accidente cerebrovascular isquémico recurrente supera el riesgo de HIC sintomática en pacientes con FA que reciben un NOAC 4 a 14 días después del evento agudo. ¹¹⁰⁰ ¹¹⁰² (las tasas de recurrencia de accidente cerebrovascular isquémico después de un accidente cerebrovascular isquémico leve / moderado aumentaron significativamente con una administración posterior de NOAC, ¹¹⁰¹ p. ej. > 14 días). ¹¹⁰⁰ En un pequeño ECA, el uso de rivaroxabán dentro de los 5 días posteriores al accidente cerebrovascular isquémico leve en pacientes con FA se asoció con tasas de eventos similares en comparación con los AVK. ¹¹⁰³

Como se carece de evidencia derivada de ECA de alta calidad para informar el momento óptimo de la anticoagulación después del accidente cerebrovascular isquémico agudo, el uso de ACO en el período temprano posterior al accidente cerebrovascular se basa actualmente en el consenso de expertos. ⁵⁰⁵ Varios ECA en curso [ELAN (NCT03148457), OPTIMAS (EudraCT, 2018-003859-3), TIMING (NCT02961348) y START (NCT03021928)] están investigando el inicio temprano (<1 semana) de NOAC en comparación con el inicio tardío de NOAC en pacientes con FA relacionada ictus isquémico (no se esperan primeros resultados antes de 2021).

Prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares a largo plazo

- No hay evidencia de que la adición de aspirina a la ACO o los INR supratrapéuticos mejore los resultados en la prevención secundaria del accidente cerebrovascular.
- En comparación con los AVK, los NOAC se asociaron con una mejor eficacia en la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares y una mayor seguridad con respecto a la HIC en un metanálisis del ensayo histórico NOAC AF. ¹¹⁰⁴
- Una buena adherencia al tratamiento con ACO es esencial para una prevención secundaria eficaz del ictus.

Existe alguna evidencia que respalda que los accidentes cerebrovasculares pueden inducir FA a través de mecanismos neurogénicos ¹¹⁰⁵ . ¹¹⁰⁶ El primer estudio mostró que el daño a la ínsula aumenta las probabilidades de detección de FA después de un accidente cerebrovascular isquémico y es más prevalente en pacientes con FA diagnosticada después de un accidente cerebrovascular que entre aquellos sin FA. ¹¹⁰⁵

El segundo estudio explicó la razón por la cual el AFDAS detectado poco después del ictus isquémico se asocia con un bajo riesgo de recurrencia del ictus isquémico. ¹¹⁰⁶

FA = fibrilación auricular; ELAN = iniciación temprana versus tardía de anticoagulantes orales directos en pacientes con FA después de un accidente cerebrovascular isquémico; HIC = hemorragia intracraneal; INR = razón internacional normalizada; LMWH = heparina de bajo peso molecular; NOAC = anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K; OAC = anticoagulante oral; OPTIMAS = TIEMPO ÓPTIMO de la anticoagulación después de un accidente cerebrovascular; ECA = ensayo controlado aleatorio; START = tiempo de retraso óptimo para iniciar la anticoagulación después de un accidente cerebrovascular isquémico en la FA; TIEMPO = TIEMPO de la terapia con anticoagulantes orales en el ictus isquémico agudo con FA; UFH = heparina no fraccionada; VKA = antagonista de la vitamina K.

Los análisis de esos dos ECA sugirieron que ciertos subgrupos (es decir, edad $\geq$ 75 años, función renal alterada, ¹¹⁰⁹ o LA agrandada ¹¹¹⁰) podría beneficiarse de la ACO, pero se necesitan más datos para informar el uso óptimo de los NOAC entre los pacientes con un accidente cerebrovascular criptogénico. Dos ensayos en curso estudiarán el uso de apixabán en este entorno [ATTICUS (apixabán para el tratamiento del accidente cerebrovascular embólico de origen indeterminado)] ¹¹¹¹ y ARCADIA [(Cardiopatía arterial y fármacos antitrombóticos en la prevención después de un accidente cerebrovascular criptogénico) (NCT03192215)].

Se necesitan esfuerzos para mejorar la detección de FA en estos pacientes (ver también [sección 8](#)). Puntuaciones de riesgo clínico F por ejemplo, C₂ HEST [CAD / EPOC (1 punto cada uno), Hipertensión (1 punto), Anciano ($\geq$ 75 años, 2 puntos), Insuficiencia cardíaca sistólica (2 puntos) y enfermedad de la tiroides (hipertiroidismo, 1 punto) (puntuación)] ¹¹¹² gram se han propuesto para la identificación de pacientes con 'alto riesgo' para el diagnóstico de FA ¹¹¹² y facilitación de un seguimiento prolongado.

Recomendaciones para la búsqueda de FA en pacientes con ictus criptogénico

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
En pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo o AIT y sin FA previamente conocida, se recomienda la monitorización de la FA mediante un registro de ECG a corto plazo durante al menos las primeras 24 h, seguido de una monitorización continua del ECG durante al menos 72 h siempre que sea posible. ^{1113 1116}	yo	segundo
En seleccionado c pacientes con accidente cerebrovascular sin FA previamente conocida, se debe considerar la monitorización ECG adicional utilizando monitores de ECG no invasivos a largo plazo o monitores cardíacos insertables para detectar FA. ¹¹¹²	Ila	segundo

© ESC 2020

FA = fibrilación auricular; C₂ HEST = CAD / EPOC (1 punto cada uno), Hipertensión (1 punto), Anciano ($\geq$ 75 años, 2 puntos), Insuficiencia cardíaca sistólica (2 puntos) y Tiroides enfermedad (hipertiroidismo, 1 punto) (puntuación); ECG = electrocardiograma; LA = aurícula izquierda; AIT = ataque isquémico transitorio.
un Clase de recomendación.

segundo Nivel de evidencia.

c No todos los pacientes con accidente cerebrovascular se beneficiarían de una monitorización electrocardiográfica prolongada; aquellos considerados en riesgo de desarrollar FA (por ejemplo, ancianos, con factores de riesgo cardiovascular o comorbilidades, índices de remodelación de LA, C alta $\geq$ Puntuación HEST, etc.) o aquellos con accidente cerebrovascular criptogénico y características de accidente cerebrovascular que sugieran un accidente cerebrovascular embólico debe programarse para una monitorización prolongada de ECG.

11.4.3 Pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular sin fibrilación auricular conocida

La detección de FA previamente desconocida después de un accidente cerebrovascular tiene importantes implicaciones para la prevención secundaria. Varios ECA han establecido la efectividad de la monitorización del ECG para la detección de FA después de un accidente cerebrovascular, con números necesarios para la detección de 8 14. ^{1117, 1118}

Mirar con más atención y más tiempo y usar un monitoreo más sofisticado generalmente puede mejorar la detección de AF. En un metaanálisis ¹¹¹⁸

de 50 estudios posteriores a un accidente cerebrovascular, la proporción de pacientes con FA posterior a un accidente cerebrovascular fue del 7,7% en la sala de emergencias mediante el ECG de admisión; 5,1% en las salas con ECG en serie, monitorización continua de ECG / telemetría cardíaca y monitorización Holter intrahospitalaria; 10,7% en el primer período ambulatorio con Holter ambulatorio; y, tras el alta, el 16,9% mediante telemetría cardíaca ambulatoria móvil y registro de bucle externo o implantable. La detección general de FA después del accidente cerebrovascular después de que se hayan alcanzado todas las fases de la monitorización cardíaca ¹¹¹⁸ 23,7%.

En pacientes con accidente cerebrovascular isquémico / AIT, se recomienda la monitorización de la FA mediante un registro de ECG a corto plazo seguido de una monitorización continua del ECG durante al menos 72 h, considerando también un enfoque de monitorización de ECG escalonado más prolongado ¹¹¹³ e inserción de un monitor intracardíaco en caso de accidente cerebrovascular criptogénico. ^{1114, 1118} La monitorización del ECG posterior al accidente cerebrovascular probablemente sea rentable ^{1120, 1121}; sin embargo, los ECA no tienen el poder estadístico suficiente para evaluar el efecto de la monitorización prolongada del ECG y la posterior prescripción de ACO sobre el accidente cerebrovascular o la mortalidad en pacientes con FA detectada.

11.4.4 Manejo de pacientes con fibrilación auricular poshemorragia intracraneal

Dado que la HIC es la complicación más temida, a menudo letal, de la terapia anticoagulante y antiplaquetaria, existe una considerable renuencia a (re) iniciar la OAC en pacientes con FA que sobrevivieron a una HIC, a pesar de su alto riesgo estimado de accidente cerebrovascular isquémico relacionado con la FA.

Los pacientes con antecedentes de HIC reciente fueron excluidos de los ECA de prevención del accidente cerebrovascular en la FA, pero los datos de observación disponibles sugieren que muchos pacientes con FA se beneficiarían de la (re) institución de la ACO, dependiendo de la (s) causa (s) de la HIC y los hallazgos en la TC y la RM cerebrales ([Recuadro complementario 5](#)).

La decisión de tratamiento para (re) iniciar ACO en pacientes con FA después de una HIC requiere la participación de un equipo multidisciplinario de cardiólogos, especialistas en accidentes cerebrovasculares, neurocirujanos, pacientes y sus familiares / cuidadores. Después de la HIC aguda espontánea (que incluye hemorragia epidural, subdural, subaracnoidea o intracerebral), se puede considerar la OAC después de una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios, y las imágenes cerebrales pueden ayudar. El riesgo de HIC recurrente puede aumentar en presencia de factores de riesgo específicos, que se muestran en [Figura 21](#). Es de destacar que el riesgo de HIC relacionada con OAC aumenta especialmente en pacientes asiáticos. ¹¹²²

En comparación con los AVK, el uso de NOAC en pacientes sin HIC previa se asocia con un riesgo aproximadamente 50% menor de HIC. ⁴²³ mientras que el tamaño y el resultado de la ICH relacionada con la OAC es similar con los NOAC y los AVK. ¹¹²⁴ Por lo tanto, los NOAC deben preferirse en los supervivientes de HIC elegibles para NOAC con FA, aunque no hay ningún ECA que lo pruebe.

Se desconoce el momento óptimo de la anticoagulación después de la HIC, pero debe retrasarse más allá de la fase aguda, probablemente durante al menos 4 semanas; en pacientes con FA con riesgo muy alto de HIC recurrente, se puede considerar la oclusión de LAA. Los ECA en curso de NOAC y oclusión de LAA pueden informar la toma de decisiones en el futuro.

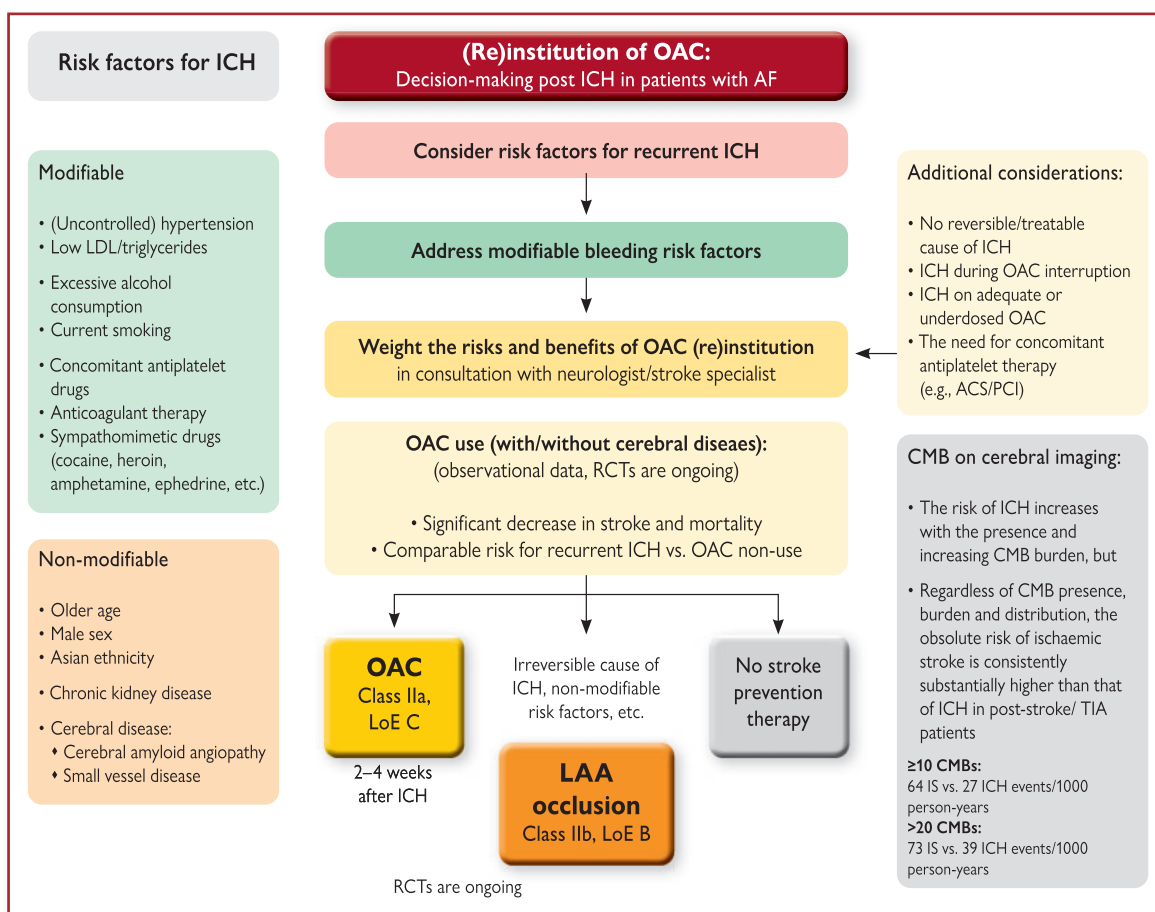


Figura 21 (Re-) inicio de anticoagulación post-hemorragia intracerebral.

Un análisis agrupado de datos de pacientes individuales de estudios de cohortes ($n = 20\,322$ pacientes; 38 cohortes; $> 35\,225$ pacientes-año) mostró que aunque las microhemorragias cerebrales pueden informar sobre el riesgo de HIC en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico reciente / AIT tratados con antitrombóticos tratamiento, el riesgo absoluto de accidente cerebrovascular isquémico es sustancialmente mayor que el de la HIC, independientemente de la presencia, la carga o la ubicación de las microhemorragias cerebrales. ^{505, 1123}

IS = accidente cerebrovascular isquémico; SCA = síndrome coronario agudo; CMB = microhemorragias cerebrales; HIC = hemorragia intracerebral; LAA = apéndice auricular izquierdo; LDL = lipoproteína de baja densidad; LoE = nivel de evidencia; NOAC = anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K; OAC = anticoagulante oral; PCI = intervención coronaria percutánea; ECA = ensayo controlado aleatorio; AIT = ataque isquémico transitorio.

Recomendaciones para la prevención secundaria del ictus en pacientes con FA tras un ictus isquémico agudo	Clase un	Nivel segundo
En pacientes con FA con un accidente cerebrovascular isquémico o AIT, se recomienda la prevención secundaria a largo plazo del accidente cerebrovascular con ACO si no existe una contraindicación estricta para el uso de ACO, con preferencia por los ACO sobre los AVK en los pacientes elegibles para el ACO. ^{1125 1130}	yo	UN
En pacientes con FA que presentan un accidente cerebrovascular isquémico agudo, no se recomienda la anticoagulación muy temprana (<48 h) con UFH, LMWH o AVK. ¹⁰⁹⁵	III	segundo
Recomendaciones para la prevención del ictus en pacientes con FA tras hemorragia intracerebral		
En pacientes con FA con alto riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, se debe considerar la (re) iniciación de ACO, con preferencia por NOAC sobre AVK en pacientes elegibles para NOAC, en consulta con un neurólogo / especialista en accidente cerebrovascular después de:		
• Una ICH relacionada con el trauma • HIC espontánea aguda (que incluye hemorragia subdural, subaracnoidea o intracerebral), después de una cuidadosa consideración de los riesgos y beneficios. ^c	IIa	C

FA = fibrilación auricular; HIC = hemorragia intracerebral; LMWH = heparina de bajo peso molecular; NOAC = anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K; OAC = anticoagulante oral; TIA = ataque isquémico transitorio; UFH = heparina no fraccionada; VKA = antagonista de la vitamina K.

un Clase de recomendación.

segundo Nivel de evidencia.

^c Es probable que se obtenga un beneficio neto más favorable con HIC profunda o sin evidencia de neuroimagen de angiopatía amiloide cerebral o microhemorragias.

11.5 Hemorragia activa con tratamiento anticoagulante: tratamiento y fármacos de reversión

El manejo de pacientes con hemorragia activa mientras reciben ACO se muestra en Figura 22. La evaluación general debe incluir la detección del sitio de hemorragia, la evaluación de la gravedad de la hemorragia y la evaluación del momento de la última ingesta de ACO. Deben explorarse los fármacos antitrombóticos concomitantes y otros factores que influyen en el riesgo de hemorragia (abuso de alcohol, función renal). Las pruebas de laboratorio, como el INR, son útiles en caso de terapia con AVK. Las pruebas de coagulación más específicas para los NOAC incluyen tiempo de trombina diluida, tiempo de coagulación de ecarina o ensayo cromogénico de ecarina para dabigatrán y ensayo cromogénico de anti-factor Xa para rivaroxabán, apixabán y edoxabán.¹¹³¹ Sin embargo, estas pruebas o la medición de los niveles plasmáticos de NOAC no siempre están disponibles en la práctica y, a menudo, no son necesarias para el tratamiento de hemorragias.¹¹³²

Se ofrece una descripción general de los fármacos de reversión de los NOAC en Cuadro suplementario 13 y Figura complementaria 6.

En particular, el momento de la última ingestión del fármaco combinado con la evaluación de la función renal, la hemoglobina, el hematocrito y el recuento de plaquetas permiten una adecuada toma de decisiones clínicas en la mayoría de los casos.

Los episodios hemorrágicos menores deben tratarse con medidas de apoyo como compresión mecánica o cirugía menor para lograr la hemostasia. La retirada de AVK no se asocia con una reducción rápida del efecto anticoagulante, mientras que los NOAC tienen una semivida plasmática corta y se puede esperar hemostasia dentro de las 12-24 horas posteriores a la omisión de la dosis.

El tratamiento de los episodios hemorrágicos moderados puede requerir transfusiones de sangre y reposición de líquidos. Si la última ingesta de NOAC fue menos de 2 a 4 h antes de la evaluación de la hemorragia, la administración de carbón y / o el lavado gástrico reducirán la exposición adicional. Las intervenciones de diagnóstico y tratamiento específicas para identificar y tratar la causa del sangrado (por ejemplo, gastroscopia) deben realizarse con prontitud. La diálisis es eficaz para reducir la concentración de dabigatrán y se ha asociado con una reducción de la duración y / o gravedad del sangrado asociado.¹¹³³

Las hemorragias graves o potencialmente mortales requieren la reversión inmediata del efecto antitrombótico de los ACO. 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 logran una coagulación sanguínea aún más rápida.¹¹³⁴ y son la terapia de primera línea para la reversión de los AVK.¹¹³⁵ Se dispone de fármacos de reversión específicos para los NOAC: idarucizumab (para dabigatrán) y andexanet alfa (para inhibidores del factor Xa) reversion eficazmente la acción anticoagulante de los NOAC y restablecen la hemostasia fisiológica.¹¹³⁶, ¹¹³⁷ Sin embargo, su uso a menudo se asocia con la no reiniciación posterior de ACO y con un aumento de las tasas de eventos trombóticos. Estos fármacos se pueden aplicar eficazmente en caso de hemorragia grave que ponga en peligro la vida o de una cirugía urgente, pero su uso es muy raramente necesario en la práctica clínica diaria. Ciraparantag es un fármaco sintético en investigación que se une e inhibe a los inhibidores directos del factor Xa, dabigatrán y heparina. El uso de concentrados de complejo de protrombina de cuatro factores puede considerarse como un tratamiento alternativo para revertir el efecto anticoagulante de rivaroxaban, apixaban y edoxaban, aunque la evidencia científica es muy limitada en este contexto y frecuentemente proviene de voluntarios sanos.¹¹³⁸ ¹¹⁴⁰

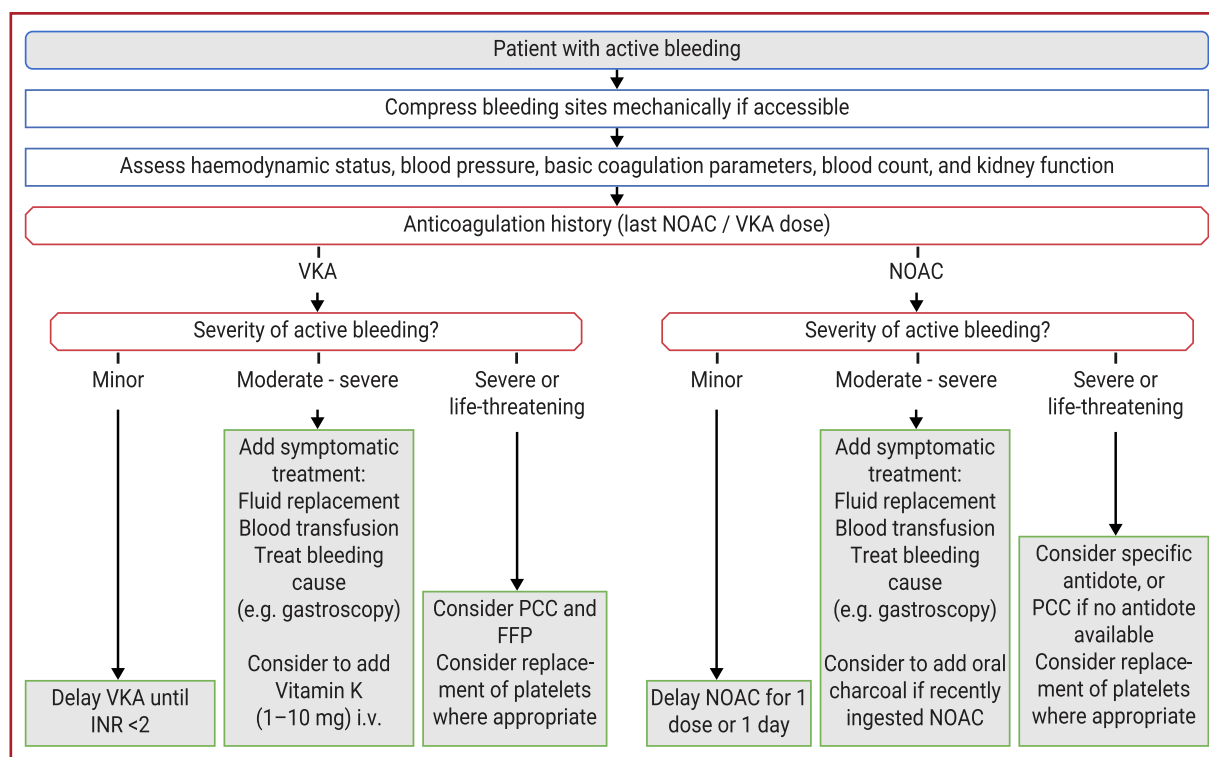


Figura 22 Manejo del sangrado activo en pacientes que reciben anticoagulación (las instituciones deben contar con un procedimiento acordado).¹⁴³ FFP = plasma fresco congelado; INR = razón internacional normalizada; iv = intravenoso; NOAC = anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K; ACO = terapia de anticoagulación oral; PCC = concentrados de complejo de protrombina; VKA = antagonista de la vitamina K.

Recomendaciones para el manejo del sangrado activo en ACO

	Clase un	Nivel segundo
En un paciente con FA con hemorragia activa grave, se recomienda:	yo	C
• Interrumpa la ACO hasta que se identifique la causa del sangrado y se resuelva el sangrado activo; y • Realice con prontitud intervenciones específicas de diagnóstico y tratamiento para identificar y manejar envejezca la (s) causa (s) y fuente (s) del sangrado.		
Los concentrados de complejo de protrombina de cuatro factores deben considerarse en pacientes con FA que reciben AVK y desarrollan una complicación hemorrágica grave.	Ila	C

FA = fibrilación auricular; OAC = anticoagulante oral; VKA = antagonista de la vitamina K.
un Clase de recomendación.

segundo Nivel de evidencia.

© ESC 2020

11.6 Fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca

Tanto la FA como la IC facilitan la aparición y agravan el pronóstico entre sí, y a menudo coexisten (ver también secciones 4.2 y 5.3); La IC también es un factor de riesgo tromboembólico en la FA. La eficacia y seguridad de los NOAC no parecen diferir en pacientes con FA con y sin

HF. ^{1141, 1142}

El tratamiento de pacientes con FA e IC suele ser un desafío (sección 10.2). El objetivo óptimo de frecuencia cardíaca en los pacientes con FA con insuficiencia cardíaca sigue sin estar claro, pero por lo general se recomienda una frecuencia <100-110 lpm. ^{1143 1145} Las estrategias de control de la frecuencia farmacológica son diferentes para los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF) e HFrEF. Los betabloqueantes, el diltiazem, el verapamilo y la digoxina son opciones viables en la HFpEF, mientras que los betabloqueantes y la digoxina pueden usarse en personas con HFrEF. Se puede considerar la amiodarona para el control de la frecuencia en ambas formas de insuficiencia cardíaca, pero solo en casos agudos. La ablación y la estimulación del nodo auriculoventricular pueden controlar la frecuencia ventricular cuando falla la medicación (sección 10.2.1). Sin embargo, en un estudio de observación, las estrategias de control del ritmo mostraron una muerte por todas las causas a 1 año más baja que el control de la frecuencia en pacientes mayores (> 65 años) con HFpEF. ¹¹⁴⁶

La inestabilidad hemodinámica o el empeoramiento de la IC pueden requerir una cardioversión eléctrica de emergencia o inmediata de la FA, mientras que la cardioversión farmacológica con amiodarona iv puede intentarse si una cardioversión retardada es compatible con la situación clínica (sección 10.2.2.2). Se ha demostrado que la ablación con catéter de FA mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio, la CdV y la FEVI en pacientes con FA con IC. ⁶⁸¹

Considerando que el reciente ECA CASTLE-AF mostró una reducción en la mortalidad por todas las causas y la hospitalización por empeoramiento de la IC después de la ablación con catéter de FA en pacientes con HFrEF ⁶⁵⁷ (sección 10.2.2.3).

Todos los pacientes con IC y FA deben recibir tratamiento para la IC que cumpla las directrices. ¹¹⁴⁵ Algunos metaanálisis han cuestionado el beneficio de la terapia con betabloqueantes para reducir la mortalidad en pacientes con FA y HFrEF. ⁴⁹¹ aunque este no es un hallazgo universal, especialmente

con algunos estudios del mundo real que respaldan un pronóstico mejorado. ^{1147, 1148}

11.7 Fibrilación auricular y valvulopatías

La VHD se asocia de forma independiente con la FA ¹¹⁴⁹ y más de un tercio de los pacientes con FA tienen alguna forma de VHD. ⁵¹²

Entre los pacientes con VHD grave, incluidos los que se someten a intervención quirúrgica y transcáteter de la válvula aórtica o mitral, la FA se asocia con resultados clínicos menos favorables. ^{1150 1155} En comparación con los pacientes con FA sin VHD, el riesgo de tromboembolismo y accidente cerebrovascular aumenta entre los pacientes con FA con VHD avanzada y las comorbilidades más frecuentes. ^{1156, 1157} Mientras que los pacientes con estenosis mitral moderada a grave y válvulas cardíacas protésicas mecánicas requieren anticoagulación con AVK, ¹¹⁵⁸ No hay evidencia de que la presencia de otras VHD como estenosis / regurgitación aórtica, regurgitación mitral, bioprótesis o reparación valvular deba modificar la elección de ACO. ^{1156, 1159} En un metanálisis de los cuatro ECA fundamentales que compararon los NOAC con los AVK, los efectos de los NOAC frente a los AVK en términos de accidente cerebrovascular / embolia sistémica y riesgo de hemorragia en pacientes con valvulopatía coronaria distinta de la estenosis mitral y válvulas cardíacas protésicas mecánicas fueron consistentes con los de los principales ECA. ¹¹⁶⁰ En un estudio observacional, los NOAC se asociaron con mejores resultados, con tasas reducidas de accidente cerebrovascular isquémico y hemorragia mayor en comparación con la warfarina en pacientes con FA y estenosis mitral. ¹¹⁶¹

Recientemente, se introdujo una categorización funcional de la VHD en relación con el uso de ACO, categorizando a los pacientes con estenosis mitral moderada-grave o reumática como tipo 1 y todas las demás VHD como tipo

2. ^{148, 1157, 1162} Existen lagunas en la evidencia sobre el uso de NOAC en pacientes con FA con valvulopatía mitral reumática, y durante los primeros 3 meses después de la implantación quirúrgica o transcáteter de una bioprótesis, y los datos de observación sobre el uso de NOAC después de la implantación percutánea de válvula aórtica son contradictorios. ¹¹⁶³ Un ECA en no AF pacientes que compararon rivaroxabán 10 mg al día con aspirina después de que el implante transcáteter de válvula aórtica se interrumpiera antes de tiempo debido a mayores riesgos de muerte o complicaciones tromboembólicas y hemorragia en el grupo de rivaroxabán. ¹¹⁶⁴

Recomendaciones para pacientes con valvulopatías y FA

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
Los NOAC están contraindicados en pacientes con una válvula mecánica protésica. ¹¹⁶⁵	III	segundo
No se recomienda el uso de NOAC en pacientes con FA y estenosis mitral de moderada a grave.	III	C

FA = fibrilación auricular; NOAC = anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K.
un Clase de recomendación.

segundo Nivel de evidencia.

© ESC 2020

11.8 Fibrilación auricular y enfermedad renal crónica

Independientemente de la FA, la ERC es una condición protrombótica y prohemorrágica ([Figura complementaria 7](#)), ^{1166, 1167, 1168} y la FA puede acelerar la progresión de la ERC. Coexistiendo en el 15-20% de los pacientes con ERC, ¹¹⁶⁹

La FA se asocia con una mayor mortalidad, ¹¹⁷⁰ mientras que la ERC puede estar presente en el 40-50% de los pacientes con FA. ¹¹⁷¹ En los pacientes con FA, la función renal puede deteriorarse con el tiempo, ¹¹⁷² y el empeoramiento del CrCl es un mejor predictor independiente de ictus isquémico / embolia sistémica y hemorragia que la insuficiencia renal per se. ¹¹⁷² En los ECA de ACO para la prevención del accidente cerebrovascular en la FA, la función renal se calculó habitualmente con la fórmula de Cockcroft Gault para el CrCl y se utilizó un límite de CrCl de <50 ml / min para adaptar la dosis de NOAC.

En pacientes con ERC de leve a moderada (CrCl 30 - 49 ml / min), la seguridad y eficacia de los NOAC frente a la warfarina fue consistente con los pacientes sin ERC en los ensayos históricos de NOAC. ^{1173 1176}, por lo tanto, pueden aplicarse las mismas consideraciones para la evaluación del riesgo de accidente cerebrovascular y la elección de ACO.

En pacientes con CrCl 15-29 ml / min, faltan datos derivados de RCT sobre el efecto de AVK o NOAC. Estos pacientes fueron esencialmente excluidos de los principales ECA. La evidencia de los beneficios de la ACO en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal con CrCl < 15 ml / min o en diálisis es aún más limitada y hasta cierto punto controvertida. No hay ECA, mientras que los datos observacionales cuestionan el beneficio de la ACO en esta población de pacientes. Los datos de estudios observacionales sugieren una posible reducción del riesgo de hemorragia en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que toman un NOAC en comparación con AVK. ^{435, 1177} pero no hay pruebas sólidas de una reducción de los eventos embólicos con NOAC o AVK, como se mostró recientemente en una revisión sistemática. ¹¹⁷⁸ En particular, los NOAC no se han aprobado en Europa para pacientes con CrCl < 15 ml / min o en diálisis.

Varios ECA están evaluando actualmente el uso de ACO y comparando los NOAC con los AVK en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (NCT02933697, NCT03987711). El ensayo RENAL-AF, que investigaba apixabán frente a warfarina en pacientes con FA en hemodiálisis, se interrumpió antes de tiempo con datos no concluyentes sobre las tasas relativas de ictus y hemorragia. ¹¹⁷⁹

No hay datos de ECA sobre el uso de ACO en pacientes con FA después de un trasplante de riñón. La prescripción y la dosificación de los NOAC deben estar guiadas por la tasa de filtración glomerular estimada del riñón trasplantado y teniendo en cuenta las posibles interacciones con la medicación concomitante.

Debe prestarse especial atención a la dosificación de NOAC en pacientes con ERC ([Cuadro complementario 9](#)).

11.9 Fibrilación auricular y arteriopatía periférica

Los pacientes con FA suelen tener enfermedad vascular aterosclerótica. Con la inclusión de un índice tobillo-brazo asintomático < 0,90 en la definición de PAD, la prevalencia de enfermedad vascular aumentó significativamente. ¹¹⁸⁰ En una revisión sistemática y un metanálisis, la presencia de PAD se asoció significativamente con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular de 1,3 a 2,5 veces. ³⁴⁷ La placa aórtica compleja en la aorta descendente, como se identifica en la TOE, también es un factor de riesgo de accidente cerebrovascular vascular significativo ([sección 10.1.1](#)).

En pacientes con EAP asintomática, el riesgo de eventos cardiovasculares aumenta progresivamente con el aumento de la enfermedad vascular.

carga. ⁴⁷⁸ Por tanto, los pacientes con EAP deben someterse a un cribado oportunista de FA. A los pacientes con FA y PAD se les debe recetar ACO, a menos que esté contraindicado. Aquellos con enfermedad vascular estable (definida arbitrariamente como ningún evento vascular nuevo en los últimos 12 meses) deben tratarse con ACO solo ([sección 11.3](#)), ya que no se ha demostrado que el uso concomitante de terapia antiplaquetaria reduzca el accidente cerebrovascular u otros eventos cardiovasculares, pero puede aumentar las hemorragias graves, incluida la HIC.

Los principios de control de la frecuencia y el ritmo descritos en [sección 10.2](#) también se aplica para pacientes con FA y EAP. Las consideraciones especiales incluyen una capacidad de ejercicio posiblemente limitada en estos pacientes, debido a la claudicación intermitente. Los betabloqueantes pueden exacerbar los síntomas de la EAP en algunos pacientes, en quienes los bloqueadores del NDCC pueden ser más apropiados para controlar la frecuencia.

11.10 Fibrilación auricular y trastornos endocrinos

Las alteraciones de los electrolitos y los niveles alterados de glucosa y / o hormonas en los trastornos endocrinos como los trastornos tiroideos, acromegalia, feocromocitoma, enfermedades de la corteza suprarrenal, enfermedad paratiroidea o disfunción del páncreas, incluida la diabetes mellitus, pueden contribuir al desarrollo de FA. Los datos sobre el tratamiento de la FA en estos entornos son limitados. ³ La diabetes se analiza en [sección 10.3.2.4](#) . La prevención del ictus debe seguir los mismos principios que en otros pacientes con FA, con riesgo

estratificación usando el CHA₂ DS₂-Puntuación VASc. ^{3, 1181} En pacientes con FA con hipertiroidismo, a menudo se produce una conversión espontánea de FA una vez que se alcanza un estado eutiroideo. ¹¹⁸² La retirada de amiodarona es obligatoria en el hipertiroidismo. La ablación con catéter de FA debe realizarse en condiciones electrolíticas y metabólicas estables y no debe realizarse durante el hipertiroidismo activo.

11.11 Fibrilación auricular y trastornos gastrointestinales

Si bien las lesiones gastrointestinales pueden provocar hemorragias en pacientes con FA anticoagulada, algunas afecciones gastrointestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal activa, aumentan el riesgo de FA y accidente cerebrovascular. ¹¹⁸³

La hemorragia gastrointestinal es una complicación bien conocida de la ACO. En general, el uso de NOAC se asocia con un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal, ^{1184, 1185} pero en pacientes tratados con apixabán o dabigatrán 110 mg el riesgo es similar al de la warfarina. ^{419, 421} Las lesiones hemorrágicas se pueden identificar en más del 50% de los casos de hemorragia gastrointestinal mayor. ¹¹⁸⁶ Después de la corrección de la fuente de sangrado, debe reiniciarse la ACO, ya que esta estrategia se ha asociado con una disminución del riesgo de tromboembolia y muerte. ¹¹⁸⁷

Los pacientes tratados con dabigatrán pueden experimentar dispepsia (alrededor del 11% en el ensayo RE-LY, y el 2% interrumpió el fármaco debido a síntomas gastrointestinales ⁴¹⁹). La ingestión de dabigatrán después de las comidas y / o la adición de inhibidores de la bomba de protones mejora los síntomas. ¹¹⁸⁸

El manejo de los pacientes con FA y enfermedad hepática es un desafío, debido al aumento del riesgo de hemorragia (asociado con una función hepática sintética disminuida en la enfermedad hepática avanzada, trombocitopenia y lesiones de varices gastrointestinales), así como al aumento del riesgo isquémico. ^{1189, 1190} Los pacientes con disfunción hepática fueron generalmente excluidos de los ECA. ¹¹⁹¹ especialmente aquellos con pruebas de coagulación anormales, ya que tales pacientes pueden tener un mayor riesgo de hemorragia con AVK, posiblemente menos con los NOAC. A pesar de la escasez de datos, las observaciones

los estudios no plantearon preocupaciones sobre el uso de NOAC en la enfermedad hepática avanzada.¹¹⁹² En un estudio reciente, los pacientes con FA y fibrosis hepática no aumentaron el sangrado con los NOAC en comparación con los AVK.⁴⁷⁰ Otros datos tranquilizadores para los NOAC provienen de una gran cohorte a nivel nacional.⁴⁷² Varios pacientes pueden comenzar con un NOAC mientras tienen un daño hepático significativo no reconocido y, en pacientes cirróticos, la reducción del accidente cerebrovascular isquémico puede superar el riesgo de hemorragia.⁴⁷¹ Los NOAC están contraindicados en pacientes con disfunción hepática Child-Turcotte-Pugh C, y no se recomienda rivaroxaban para pacientes en la categoría Child-Turcotte-Pugh B o C.¹¹⁹³

11.12 Fibrilación auricular y trastornos hematológicos

La anemia es un predictor independiente de hemorragia mayor relacionada con OAC.^{393, 402} En una cohorte de FA basada en la población, la anemia se asoció con hemorragia mayor y menor TTR, mientras que el uso de ACO en pacientes con FA con anemia moderada o grave se asoció con hemorragia mayor pero sin reducción del riesgo tromboembólico.¹¹⁹⁴

La trombocitopenia también se asocia con un mayor riesgo de hemorragia. Antes y durante el tratamiento de anticoagulación, tanto la anemia como la trombocitopenia deben ser investigadas y corregidas, si es posible. Toma de decisiones sobre el uso de ACO en pacientes con recuentos de plaquetas <100 /

metro L requiere un enfoque multidisciplinario que incluya hematólogos, que equilibre los riesgos trombóticos y hemorrágicos y aborde los factores de riesgo hemorrágico modificables. Algunos fármacos quimioterapéuticos pueden aumentar el riesgo de aparición de FA (p. Ej., Ibrutinib, melfalán, antraciclinas).^{1195, 1197}

o alterar la función plaquetaria, aumentando así el riesgo de hemorragia (p. ej. ibrutinib).^{1198, 1199}

11.13 Ancianos y frágiles con fibrilación auricular

La prevalencia de FA aumenta progresivamente con la edad.^{67, 1200, 1206} y la edad es un factor de riesgo independiente de resultados adversos en la FA.^{372, 1200, 1207, 1208} Las personas mayores tienen menos probabilidades de recibir ACO.^{1209, 1216} a pesar de evidencia suficiente que respalda el uso de ACO en esta población. Fragilidad, comorbilidades y mayor riesgo de caídas.^{1217, 1219} no superan los beneficios de la ACO dado el pequeño valor absoluto

riesgo de sangrado en anticoagulado mayor pacientes.^{339, 390, 391, 1220, 1223} Evidencia de ECA,^{441, 1224} metaanálisis.^{423, 1225} y grandes registros.^{339, 433, 1209} Apoyar el uso de OAC en este grupo de edad. Los antiagregantes plaquetarios no son más eficaces ni más seguros que la warfarina e incluso pueden ser perjudiciales.⁴³³ mientras que los NOAC parecen tener un mejor perfil de riesgo-beneficio general en comparación con la warfarina.^{423, 433, 441, 1035, 1225, 1227, 1236} Recetar una dosis reducida de ACO

es Menos eficaz en prevenir AF adverso resultados.^{1107, 1211, 1237, 1238}

El control de la frecuencia es tradicionalmente la estrategia preferida, pero la evidencia que informa la elección entre el control de la frecuencia y el ritmo en los ancianos es insuficiente.^{1239, 1242} La evidencia limitada sobre otros tratamientos de FA respalda el uso de todas las opciones de control de frecuencia y ritmo, incluida la cardioversión, la implantación de marcapasos y la ablación con catéter de FA sin discriminación por edad. La ablación con catéter de FA puede ser una opción eficaz y segura en personas mayores seleccionadas con tasas de éxito comparables a las de los pacientes más jóvenes.^{1243, 1255} y tasa de complicaciones aceptable

S.^{1243, 1245, 1247, 1249, 1260} Sin embargo, la edad fue un predictor de complicaciones en la ablación con catéter de FA en algunos estudios.^{1261, 1263} Y

estudios de seguimiento más prolongados sugirieron un aumento relacionado con la edad en el riesgo ajustado multivariable de recurrencia de FA / AFL, muerte y eventos cardíacos adversos importantes.¹²⁵⁷

11.14 Pacientes con deterioro cognitivo / demencia

La evidencia sobre la prevención eficaz del deterioro cognitivo en la FA se deriva principalmente de estudios observacionales, lo que sugiere que la ACO podría desempeñar un papel protector en los pacientes con FA con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, no solo para la prevención del accidente cerebrovascular sino también para la prevención del deterioro cognitivo.¹²⁶⁴ La calidad de la anticoagulación con AVK (es decir, TTR) parece jugar un papel adicional: valores bajos de TTR e INR supratrapéuticos se asociaron con un mayor riesgo de demencia.^{1265, 1266} La evidencia limitada sugiere que los NOAC pueden ser superiores a los AVK para prevenir el deterioro cognitivo en algunos.^{1267, 1268} pero no todos, estudios.¹²⁶⁹ Los datos de observación recientes indican un efecto protector de la ACO incluso en pacientes con FA de bajo riesgo que no necesitan ACO para la prevención del accidente cerebrovascular.¹²⁷⁰ Se están llevando a cabo varios ECA con la función cognitiva como criterio de valoración y proporcionarán más conocimientos sobre el papel de la anticoagulación (NOAC y AVK) para la prevención del deterioro cognitivo en la FA.⁸⁸

Por el contrario, el deterioro cognitivo puede influir en la adherencia al tratamiento,^{1271, 1272} afectando así los resultados en pacientes con FA. Después de la ablación con catéter de FA, las lesiones cerebrales silenciosas se detectan mediante resonancia magnética, pero esto no ha conducido a un deterioro cognitivo en el ensayo AXAFA AFNET 5, aunque tiene poca potencia.⁸⁸⁰

11.15 Fibrilación auricular y cardiopatía congénita

La supervivencia de los pacientes con cardiopatía congénita ha aumentado con el tiempo, pero faltan datos sólidos sobre el tratamiento de la FA y la evidencia disponible se deriva principalmente de estudios observacionales y / o extrapolación de grandes ensayos clínicos.

En pacientes con FA (o AFL o taquicardia de reentrada intraauricular) y cardiopatía congénita, se recomienda el tratamiento con ACO para todos los pacientes con reparación intracardiaca, cardiopatía congénita cianótica, paliación de Fontan o ventrículo derecho sistémico.¹²⁷³ Los pacientes con FA y otras cardiopatías congénitas deben seguir la estratificación de riesgo general para el uso de ACO en la FA. En particular, los NOAC están contraindicados en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas,¹¹⁶⁵ mientras que parecen seguros en aquellos con una bioprótesis valvular.^{1274, 1275}

Los fármacos para el control de la frecuencia cardíaca, como los betabloqueantes, el verapamilo, el diltiazem y la digital, pueden usarse con precaución debido al riesgo de bradicardia e hipotensión. Las estrategias de control del ritmo (es decir, amiodarona) pueden ser eficaces. En los pacientes con Fontan, los bloqueadores de los canales de sodio suprimen la mitad de las arritmias auriculares, pero se necesita precaución con la proarritmia. Cuando se planifica la cardioversión, se pueden considerar tanto 3 semanas de anticoagulación como ETE, ya que los trombos son frecuentes en pacientes con cardiopatía congénita y taquiarritmias auriculares.^{1276, 1277}

En pacientes con comunicación interauricular, se puede considerar el cierre antes de la cuarta década de la vida para disminuir el riesgo de FA o FA.¹²⁷⁸

Los pacientes con accidente cerebrovascular que se sometieron al cierre del foramen oval permeable pueden tener un mayor riesgo de FA.¹²⁷⁹ pero en pacientes con foramen oval permeable y FA, no se recomienda el cierre para la prevención del accidente cerebrovascular; y el uso de ACO debe decidirse utilizando la herramienta de evaluación del riesgo de accidente cerebrovascular convencional. En pacientes con antecedentes de FA, se debe considerar la cirugía de FA o la ablación con catéter de FA en el momento de la

cierre del defecto del tabique. ^{1280 1282} Es probable que la ablación con catéter de FA de las arritmias auriculares tardías sea eficaz después del cierre quirúrgico de la comunicación interauricular. ¹²⁸³

Recomendaciones para el manejo de la FA en pacientes con cardiopatías congénitas

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
- Se debe considerar la anticoagulación oral en todas las pacientes adultas con reparación intracardiaca, cianosis, paliación de Fontan o ventrículo derecho sistémico y antecedentes de FA, FA o taquicardia por reentrada intraauricular. ¹²⁷³ - En pacientes con FA y otras cardiopatías congénitas, se debe considerar la anticoagulación en presencia de uno o más factores de riesgo de accidente cerebrovascular no sexuales. ¹²⁷³	Ila	C
La cirugía para la FA debe considerarse en pacientes: - Que necesiten cierre quirúrgico de un defecto del tabique auricular y que tengan antecedentes de arritmia auricular (la ablación auricular debe considerarse en el momento de la cirugía cierre). ^{1280 1282} - La cirugía del laberinto de Cox debe considerarse en pacientes con FA sintomática y una indicación para la reparación correctiva de defectos cardíacos congénitos. La cirugía debe realizarse en centros con experiencia. ^{1280 1282}	Ila	C
La ablación con catéter de FA de arritmias auriculares asociadas con defectos cardíacos congénitos puede considerarse cuando se realiza en centros experimentados. ¹²⁸³	Ilb	C
En pacientes con cardiopatía congénita, se puede considerar la ETE junto con una terapia anticoagulante de 3 semanas antes de la cardioversión. ^{1292 1293}	Ilb	C

FA = fibrilación auricular; AFL = aleteo auricular; TOE = ecocardiografía transesofágica.

un Clase de recomendación.

segundo Nivel de evidencia.

11.16 Fibrilación auricular en miocardiopatías hereditarias y primarias síndromes de arritmia

Se ha descrito una mayor incidencia y prevalencia de FA en pacientes con miocardiopatías hereditarias y síndromes de arritmia primaria. ^{1284 1318} A veces, la FA es la característica que se presenta o es la única clínicamente manifiesta, ^{1319 1323} a menudo se asocia con efectos clínicos adversos resultados, ^{1292 1299 1301 1307 1308 1310 1324 1329} y tiene importante trascendencia:

- El uso de AAD puede ser un desafío. En el síndrome de QT largo congénito, muchos fármacos están contraindicados debido al mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes (<http://www.crediblemeds.org/>); en el síndrome de Brugada, los fármacos de clase I están contraindicados (<http://www.brugadadrugs.org/>). Debido a su largo plazo

efectos adversos, el uso crónico de amiodarona es problemático en estos individuos típicamente jóvenes.

- En pacientes con un desfibrilador automático implantable, la FA es una causa común de descargas inapropiadas. ^{1307 1311 1330 1333}

Programación de una única zona de fibrilación ventricular de frecuencia alta

> 210 - 220 bpm con un tiempo de detección prolongado es seguro, ^{1295 1296 1334} y se recomienda en pacientes sin taquicardia ventricular monomórfica lenta documentada. Se puede considerar la implantación de un cable auricular en caso de bradicardia significativa durante el tratamiento con betabloqueantes.

Cuadro complementario 14 resume las principales características clínicas de la FA en pacientes con enfermedades cardíacas hereditarias.

Los pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White y FA tienen riesgo de frecuencia ventricular rápida resultante de la conducción rápida de la actividad eléctrica auricular a los ventrículos a través de la vía accesorio, y tienen un mayor riesgo de fibrilación ventricular y muerte súbita. ^{1335 1336}

La cardioversión eléctrica debe estar disponible para los pacientes hemodinámicamente comprometidos con FA preexcitada, y deben evitarse los fármacos moduladores del nódulo auriculoventricular (por ejemplo, verapamilo, betabloqueantes, digoxina). ^{1337 1338} La cardioversión farmacológica se puede intentar con ibutilida, ¹³³⁹ mientras que los AAD de clase Ia (procainamida) e Ic (propafenona, flecainida) deben usarse con precaución debido a su efecto sobre el nódulo auriculoventricular. ^{1340 1343} La amiodarona puede no ser segura en la FA preexcitada, ya que puede mejorar la conducción de la vía. ¹³⁴³

11.17 Fibrilación auricular durante el embarazo

La FA es una de las arritmias más frecuentes durante el embarazo, ¹³⁴⁴

especialmente en mujeres con cardiopatías congénitas ^{1345 1346} y en las embarazadas mayores, ^{1344 1347 1348} y está asociado con un mayor riesgo de muerte. ¹³⁴⁴ La conducción auriculoventricular rápida puede tener graves consecuencias hemodinámicas para la madre y el feto.

El embarazo se asocia con un estado de hipercoagulabilidad y un mayor riesgo tromboembólico. Dada la falta de datos específicos, se deben utilizar las mismas reglas para la evaluación del riesgo de accidente cerebrovascular que en las mujeres no embarazadas. ¹³⁴⁹ Recomendaciones prácticas detalladas sobre los regímenes de anticoagulación oral y parenteral según el trimestre del embarazo, como el uso de AVK en dosis bajas y altas durante el segundo y tercer trimestres, la sincronización de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) con la heparina no fraccionada (HNF) relativa al parto y el control de los efectos terapéuticos se dan en las recientes Guías de embarazo de la ESC. ¹³⁴⁹

Se requiere anticoagulación inmediata en estenosis mitral clínicamente significativa, utilizando HBPM a dosis terapéuticas en el primer y último trimestre, y AVK con los objetivos habituales de INR o HBPM para el segundo trimestre. Está prohibido el uso de NOAC durante el embarazo. Se debe recomendar el parto vaginal a la mayoría de las mujeres, pero está contraindicado mientras la madre esté tomando AVK debido al riesgo de hemorragia intracaneal fetal. ¹³⁴⁹

Se recomiendan los betabloqueantes intravenosos para el control de la frecuencia aguda. Los bloqueadores selectivos beta-1 (p. Ej., Metoprolol y bisoprolol) son generalmente seguros y se recomiendan como primera opción. ¹³⁴⁹ Si fallan los betabloqueantes, se debe considerar la digoxina y el verapamilo para el control de la frecuencia.

El control del ritmo debe considerarse la estrategia preferida durante el embarazo. Se recomienda la cardioversión eléctrica si existe inestabilidad hemodinámica o un riesgo considerable para la madre o el feto. Se puede realizar de forma segura sin comprometer el flujo sanguíneo fetal. ¹³⁵⁰ y el consiguiente riesgo de arritmias fetales o pretérmino

el trabajo es bajo. ^{1351, 1352} La frecuencia cardíaca fetal debe controlarse de forma rutinaria después de la cardioversión. ¹³⁵³ La cardioversión generalmente debe ir precedida de anticoagulación ([sección 10.2.2.6](#)). ¹³⁴⁹ En pacientes hemodinámicamente estables sin cardiopatía estructural, se puede considerar ibutilida o flecainida iv para la interrupción de la FA, pero la experiencia es limitada. ^{1354, 1355} Se debe considerar la flecainida, la propafenona o el sotalol para prevenir la FA si fallan los bloqueadores de los ganglios auriculoventriculares. La ablación con catéter de FA no tiene ningún papel durante el embarazo.

Recomendaciones para el manejo de la FA durante el embarazo

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
Manejo agudo		
Cardioversión eléctrica inmediata c se recomienda en caso de inestabilidad hemodinámica o FA preexcitada. ^{1350, 1351, 1354}	yo	C
En mujeres embarazadas con MCH, cardioversión c debe considerarse para la FA persistente. ⁸⁸²	Ila	C
Puede considerarse la ibutilida o la flecainida iv para la terminación de la FA en pacientes estables con corazones estructuralmente normales. ¹³⁵⁵	Iib	C
Manejo a largo plazo (administración oral de medicamentos)		
En pacientes con FA se recomienda la anticoagulación terapéutica con heparina o AVK según el estadio del embarazo. ¹³⁴⁹	yo	C
Se recomiendan bloqueadores beta-selectivos para el control de la frecuencia en la FA. ^{re}	yo	C
Flecainida, ^{mi} propafenona, ^{mi} o sotalol ^r debe considerarse para prevenir la FA si se administran fármacos bloqueantes del nodo auriculoventricular ^r fallar.	Ila	C
Digoxina ^{gramo} o verapamilo ^{gramo} debe considerarse para el control de la frecuencia si fallan los betabloqueantes.	Ila	C

FA = fibrilación auricular; ECG = electrocardiograma; FDA de EE. UU. = Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos; iv = intravenoso; LV = ventricular izquierdo; MCH = miocardiopatía hipertrófica; QTc = intervalo QT corregido; VKA = antagonista de la vitamina K.

un Clase de recomendación.

segundo Nivel de evidencia.

c La cardioversión de la FA generalmente debe ir precedida de anticoagulación.

re El atenolol se ha asociado con tasas más altas de retraso del crecimiento fetal y no se recomienda. ¹³⁵⁶

mi La flecainida y la propafenona deben combinarse con fármacos bloqueadores de los ganglios auriculoventriculares, pero deben excluirse las cardiopatías estructurales, la función reducida del VI y el bloqueo de rama.

r Los fármacos de clase III no deben usarse en QTc prolongado.

gramo Los fármacos bloqueadores del nodo auriculoventricular no deben utilizarse en pacientes con preexcitación en el ECG en reposo o FA preexcitada.

Tenga en cuenta que las antiguas categorías de medicamentos de la A a la X, el sistema de clasificación para el asesoramiento de mujeres embarazadas que requieren terapia con medicamentos, fue reemplazado por la Regla de etiquetado de embarazo y lactancia, que proporciona un resumen descriptivo de riesgos e información detallada sobre animales y datos clínicos, FDA de EE. UU. En junio 2015.

11.18 Fibrilación auricular en deportistas profesionales

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

AF. ^{35, 1357} Los atletas tienen un riesgo de por vida de aproximadamente cinco veces mayor de FA en comparación con las personas sedentarias a pesar de una menor prevalencia de factores de riesgo de FA convencionales. ^{35, 1020} Los factores de riesgo de FA en atletas incluyen sexo masculino, mediana edad, deportes de resistencia, estatura alta,

y total toda la vida ejercicio dosis excesivo 1500 - 2000 horas. ^{1020, 1358 1361} Deportes de resistencia como correr, andar en bicicleta y esquí de fondo ^{35, 1362} conllevan el mayor riesgo.

En ausencia de ECA, las recomendaciones para el manejo de la FA en atletas se basan en gran medida en evidencia en no atletas, datos de observación y consenso de expertos. ¹⁴³ La necesidad de anticoagulación está determinada por factores de riesgo clínicos. Los deportes con contacto corporal directo o propensos a traumatismos deben evitarse en pacientes con ACO. Como los deportistas tienen una alta prevalencia de bradicardia sinusal y pausas sinusales, el tratamiento médico suele estar contraindicado o mal tolerado. ^{1021, 1363}

La digoxina y el verapamilo a menudo son ineficaces para el control de la frecuencia durante la FA de esfuerzo, mientras que los betabloqueantes pueden no ser bien tolerados o en ocasiones están prohibidos. Se ha utilizado la terapia de píldora en el bolsillo, pero se debe evitar la actividad deportiva después de la ingestión de flecainida o propafenona hasta que cese la FA y hayan transcurrido dos vidas medias del fármaco. ⁵⁸⁶ La ablación con catéter de FA es a menudo preferida por los atletas y fue igualmente eficaz en las poblaciones atléticas y no atléticas en estudios pequeños. ^{1364, 1365}

Recomendaciones de actividad deportiva en pacientes con FA

Recomendación	Clase un	Nivel segundo
Se recomienda aconsejar a los atletas profesionales que la participación deportiva intensa y prolongada puede promover la FA, mientras que se recomienda una actividad física moderada para prevenir AF. ^{35, 38, 1020, 1360, 1366 1368}	yo	segundo

FA = fibrilación auricular.
un Clase de recomendación.
segundo Nivel de evidencia.

11.19 Fibrilación auricular posoperatoria

La FA perioperatoria describe la aparición de la arritmia durante una intervención en curso. Esto es más relevante en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Si bien se han descrito múltiples estrategias para reducir la incidencia de FA perioperatoria con pretratamiento o tratamiento farmacológico agudo, faltan pruebas de ECA grandes. La amiodarona es el fármaco más utilizado para la prevención de la FA perioperatoria. ¹³⁶⁹

La FA posoperatoria, definida como FA de nueva aparición en el período posoperatorio inmediato, es un problema clínicamente relevante, ^{1370, 1371} que ocurre en el 20-50% de los pacientes después de una cirugía cardíaca, ^{1372, 1373} 10 - 30% después de cirugía torácica no cardíaca, ¹³⁷⁴ y en 5 a 10% después de cirugía vascular o colorrectal grande, ¹³⁷⁵ con una incidencia máxima entre el día 2 y 4 del postoperatorio. ¹³⁷⁶ Los cambios intra 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 se resuelven automáticamente y algunos son asintomáticos, pero la FA posoperatoria se ha asociado con un riesgo de FA recurrente de cuatro a cinco veces mayor en los próximos 5 años. ^{1377, 1378} También se ha demostrado que es un factor de riesgo de accidente cerebrovascular,

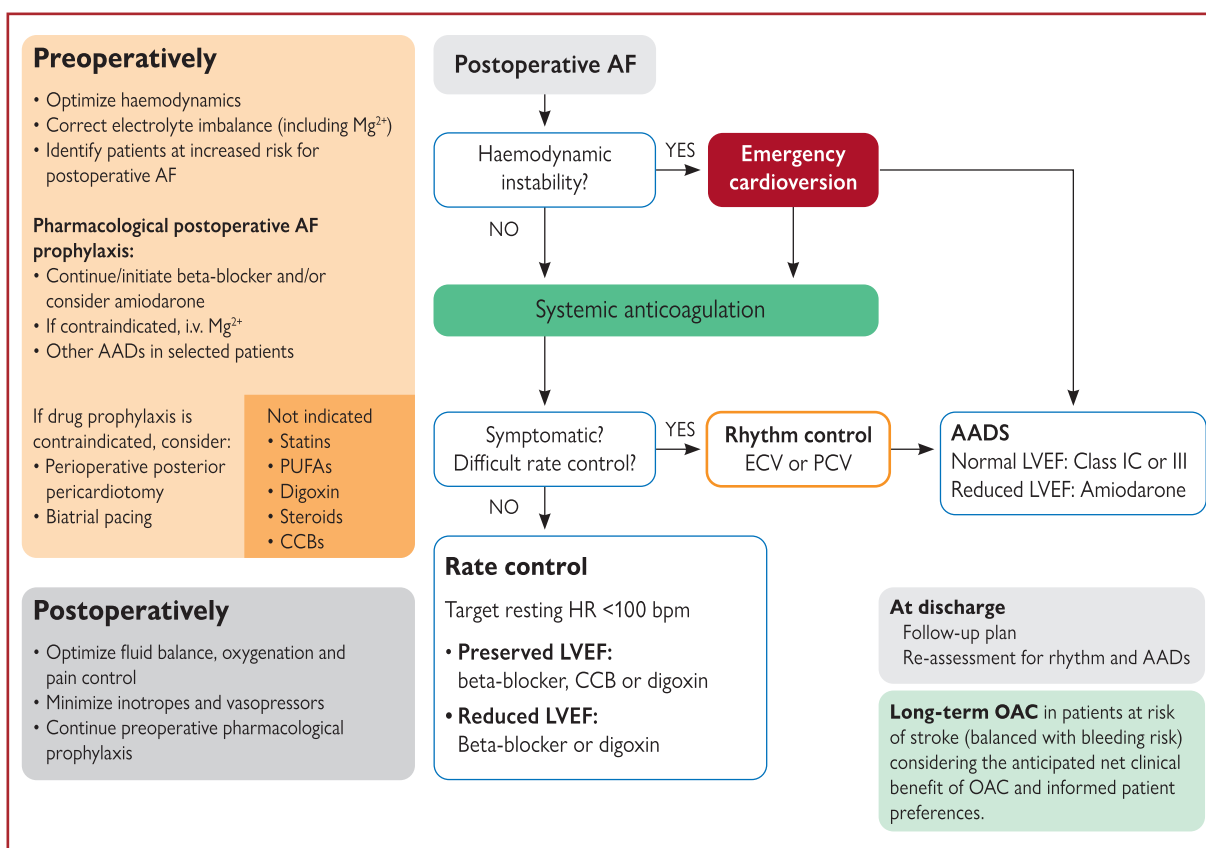


Figura 23 Manejo de la FA posoperatoria. AAD = fármaco antiarrítmico; bpm = latidos por minuto; CCB = bloqueador de los canales de calcio; ECV = cardioversión eléctrica; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Mg^{2+} magnesio; OAC = anticoagulación oral; PCV = cardioversión farmacológica; PUFA = ácido graso poliinsaturado.

infarto de miocardio y muerte en comparación con no posoperatorio

Pacientes con FA. ^{1379, 1380}

Otras consecuencias adversas de la FA posoperatoria incluyen inestabilidad hemodinámica, estancia hospitalaria prolongada, infecciones, complicaciones renales, hemorragia, aumento de las muertes intrahospitalarias y mayores costes sanitarios. ^{1371, 1381, 1382} El manejo de la FA posoperatoria se muestra en

Figura 23.

11.19.1 Prevención de la FA posoperatoria

El uso preoperatorio de betabloqueantes (propranolol, carvedilol más N-acetilcisteína) en cirugía cardíaca y no cardíaca se asocia con una menor incidencia de FA posoperatoria, ¹³⁸³ pero no eventos adversos importantes como muerte, accidente cerebrovascular o lesión renal aguda. ¹³⁸⁷

En particular, en la cirugía no cardíaca, el metoprolol perioperatorio se asoció con un mayor riesgo de muerte en un gran ECA. ¹³⁸⁸ En un metaanálisis, la amiodarona (oral o iv) y los betabloqueantes fueron igualmente efectivos para reducir la FA posoperatoria, ¹³⁸⁹ pero su combinación fue mejor que los betabloqueantes solos. ¹³⁹⁰ Las dosis acumulativas más bajas de amiodarona (<3000 mg) podrían ser efectivas, con menos eventos adversos. ¹³⁹¹

¹³⁹³ Datos de otras intervenciones como las estatinas ^{974, 1394} magnesio, ¹³⁹⁵

sotalol, ¹³⁸⁵ colchicina, ¹³⁹⁶ posterior pericardiotomía, ^{1397, 1398} (b) estimulación auricular, ¹³⁸⁵ y corticosteroides ¹³⁹⁹

no son robustos. Dos grandes ECA no mostraron ningún efecto significativo de los esteroides intravenosos sobre la incidencia de FA posoperatoria después de una cirugía cardíaca. ^{1400, 1401} y la colchicina se está investigando actualmente en el

prevención de la FA posoperatoria [COP-AF (colchicina para la prevención de la fibrilación auricular perioperatoria en pacientes sometidos a cirugía torácica): NCT03310125].

11.19.2 Prevención de eventos tromboembólicos

En un gran metaanálisis, los pacientes con FA posoperatoria tenían un 62% más de probabilidades de sufrir un accidente cerebrovascular temprano y un 37% más alto de riesgo de accidente cerebrovascular a largo plazo en comparación con los que no tenían FA posoperatoria (las tasas de accidente cerebrovascular > 1 año fueron del 2,4% frente al 0,4%, respectivamente), así como un 44% más de probabilidades de mortalidad temprana y un 37% más de riesgo de mortalidad a largo plazo; El riesgo de accidente cerebrovascular a largo plazo fue sustancialmente mayor con la FA posoperatoria no cardíaca que con la cardíaca (HR 2,00; IC del 95%: 1,70 2,35 para las no cardíacas versus HR 1,20; IC del 95%: 1,07 1,34 para FA posoperatoria cardíaca; PAGS para diferencia de subgrupos <0,0001). ¹³⁷⁹

Sin embargo, la evidencia sobre los efectos de la ACO en pacientes con FA posoperatoria no es muy sólida. ^{1382, 1402 1407} Datos de observación ¹⁴⁰⁸

sugieren que, aunque la FA posoperatoria relacionada con el injerto de derivación de arteria coronaria podría no ser equivalente a la FA no quirúrgica con respecto al riesgo a largo plazo de resultados adversos, el uso de ACO durante el seguimiento se asoció con un riesgo significativamente menor de eventos tromboembólicos en ambos FA posoperatoria y FA no quirúrgica en comparación con ningún ACO. ¹⁴⁰⁸ Según se informa, la FA posoperatoria que se produce después de una cirugía no cardíaca se asoció con un riesgo tromboembólico a largo plazo similar a la FA no quirúrgica, y el tratamiento con ACO se asoció con un riesgo comparativamente menor de eventos tromboembólicos y muerte por todas las causas en

ambos grupos. ¹⁴⁰⁹ ECA en curso en el corazón [PACES (Anticoagulación para la fibrilación auricular posoperatoria de reciente aparición después de CABG); NCT04045665] y la cirugía no cardíaca (ASPIRE-AF; NCT03968393) informará el uso óptimo de ACO a largo plazo entre los pacientes que desarrollan FA posoperatoria.

En pacientes hemodinámicamente inestables con FA posoperatoria, cardioversión eléctrica de emergencia (o administración intravenosa de amiodarona ¹³⁸⁵ o vernakalant, ⁵⁸³ si es compatible con la situación clínica). En un ECA reciente de pacientes con FA posoperatoria después de una cirugía cardíaca, ni la frecuencia ni el control del ritmo mostraron una ventaja clínica neta entre sí. ¹³⁷³ Por lo tanto, las decisiones de tratamiento para el control de la frecuencia o el ritmo deben basarse en los síntomas, y la cardioversión que no es de emergencia debe seguir los principios de la anticoagulación de pericardioversión descritos en [sección 10.2](#).

Recomendaciones para la FA posoperatoria

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
Se recomienda la terapia perioperatoria con amiodarona o betabloqueantes para la prevención de la FA posoperatoria después de una cirugía cardíaca. ¹³⁹⁰ , ¹⁴⁹²	yo	UN
La terapia ACO a largo plazo para prevenir eventos tromboembólicos debe considerarse en pacientes con riesgo de accidente cerebrovascular con FA posoperatoria después de cirugía no cardíaca, considerando el beneficio clínico neto anticipado de la terapia ACO y las preferencias informadas del paciente. ¹⁴⁰⁴ , ¹⁴⁰⁵ , ¹⁴⁰⁸ , ¹⁴⁰⁹	Ila	segundo
La terapia ACO a largo plazo para prevenir eventos tromboembólicos puede considerarse en pacientes con riesgo de accidente cerebrovascular con FA posoperatoria después de una cirugía cardíaca, considerando el beneficio clínico neto anticipado de la terapia ACO y las preferencias informadas del paciente. ¹⁴⁰⁴ , ¹⁴⁰⁵ , ¹⁴⁰⁸ , ¹⁴⁰⁹	Iib	segundo
Los betabloqueantes no deben usarse de forma rutinaria para la prevención de la FA posoperatoria en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca. ¹⁴¹⁰	III	segundo

FA = fibrilación auricular; OAC = anticoagulante oral.
un Clase de recomendación.

segundo Nivel de evidencia.

© ESC 2020

12 Prevención de la fibrilación auricular

12.1 Prevención primaria de la fibrilación auricular

La prevención primaria de FA se refiere a la implementación de medidas preventivas en pacientes de riesgo pero sin documentación previa de FA. Esta estrategia se basa en la identificación y manejo de factores de riesgo y comorbilidades predisponentes a FA, antes del desarrollo de remodelado auricular y fibrosis. ⁹⁶⁴, ¹⁴¹¹ La terapia anterior se refiere al uso de fármacos no AAD que modifican el sustrato auricular o los mecanismos específicos del objetivo de la FA para prevenir la aparición o recurrencia de la arritmia. Los objetivos clave de la terapia anterior son los cambios estructurales en las aurículas (p. Ej., Fibrosis, hipertrofia, inflamación, estrés oxidativo), pero también son evidentes los efectos sobre los canales iónicos auriculares, las uniones gap y la manipulación del calcio. ⁹⁶⁴

El manejo adecuado de la hipertensión y la HF puede prevenir la FA al reducir el estiramiento auricular, pero la inhibición del sistema renina-angiotensinaldosterona puede ejercer una función protectora adicional al suprimir el remodelado cardíaco eléctrico y estructural. ⁹⁶⁴, ¹⁴¹¹, ¹⁴¹²

Grandes ECA y metanálisis han arrojado resultados equívocos, ya sea a favor ¹⁴¹³ ¹⁴¹⁶ O contra ¹⁴¹⁷ ¹⁴²¹ uso de estatinas para la prevención primaria de la FA. También se han informado resultados controvertidos sobre los efectos de los aceites de pescado en la prevención primaria de la FA. ¹⁴²²

Para la prevención primaria de la FA posoperatoria después de una cirugía cardíaca y no cardíaca, consulte [sección 11.19](#).

12.2 Prevención secundaria de la fibrilación auricular

Para la prevención secundaria de la FA, consulte [sección 11.3](#) y [Sección complementaria 12](#).

13 Diferencias relacionadas con el sexo en la fibrilación auricular

Las pacientes femeninas generalmente están subrepresentadas en los ECA, incluidos los ensayos de FA. Diferencias relacionadas con el sexo en la epidemiología, fisiopatología, presentación clínica y pronóstico de la FA que se informan de manera constante ¹⁹, ¹⁰⁷, ¹²⁴, ¹⁴²³, ¹⁴²⁴ puede influir en la eficacia del tratamiento de la FA y, por tanto, debe considerarse en un enfoque personalizado, centrado en el paciente, para el tratamiento de la FA en la práctica clínica. ¹⁴²⁵

Comprender los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y la biología puede ayudar a mejorar los tratamientos personalizados. Se recomienda una representación adecuada de mujeres en los ensayos futuros de FA, así como la identificación y resolución de las barreras específicas por sexo para la implementación de los tratamientos recomendados por las guías para la FA.

Las mujeres que presentan FA son mayores, tienen una mayor prevalencia de hipertensión, VHD e HFrEF, y una menor prevalencia de CAD en comparación con los hombres. Las mujeres con FA presentan síntomas con más frecuencia que los hombres con FA, con una mayor gravedad de los síntomas. ¹⁴²³, ¹⁴²⁶

El sexo femenino es un modificador del riesgo de accidente cerebrovascular que aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular asociado a FA en presencia de otros factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

Las mujeres con FA tienen un accidente cerebrovascular más grave y una discapacidad permanente que los hombres con FA. ¹⁴²⁷ La anticoagulación con warfarina puede estar menos controlada en las mujeres y tienen un mayor riesgo residual de accidente cerebrovascular incluso con AVK bien controlados. ¹⁴²⁸ La eficacia y la seguridad de los NOAC en los ECA emblemáticos fueron consistentes en ambos sexos, pero las mujeres estuvieron subrepresentadas en gran medida. ⁴²³

En mujeres con FA, el uso de AAD para el control del ritmo se asocia con tasas significativamente más altas de eventos adversos potencialmente mortales (p. Ej., Síndrome de QT largo adquirido con AAD de clase Ia o III) ¹⁴²⁹, ¹⁴³⁰ o enfermedad del nódulo sinusal / bradiarritmia que requiere implantación de marcapasos ¹⁸ en comparación con los pacientes masculinos. Las mujeres con FA tienen menos probabilidades de someterse a cardioversión eléctrica, ¹⁴²⁶ y son remitidos para ablación con catéter de FA más tarde que los hombres, posiblemente reflejando la aparición de FA más adelante en la vida entre las mujeres. ¹⁰⁷, ¹⁴³¹, ¹⁴³² El resultado de PVI puede ser menos favorable en mujeres, ¹⁴³¹, ¹⁴³² con tasas más altas de complicaciones relacionadas con el procedimiento. ¹⁴³¹ Las mujeres tienen más probabilidades de someterse a una ablación del nódulo auriculoventricular por FA que los hombres. ¹²⁴ Faltan datos específicos por sexo sobre el manejo del riesgo cardiovascular en mujeres con FA. Principios descritos en [sección 11.3](#) aplicar a mujeres con FA.

Recomendaciones relativas a las diferencias relacionadas con el sexo en la FA

Recomendación	Clase un	Nivel segundo
Se recomienda que a mujeres y hombres con FA se les ofrezca igualmente evaluaciones diagnósticas y terapias para prevenir accidentes cerebrovasculares y otras complicaciones relacionadas con la FA. ^{423, 1433}	yo	UN
A las mujeres con FA paroxística o persistente sintomática se les debe ofrecer acceso oportuno a terapias de control del ritmo, incluida la ablación con catéter de FA, cuando sea apropiado para tratamientos médicos. razones. ^{1448, 1451}	Ila	segundo

FA = fibrilación auricular.
un Clase de recomendación.
segundo Nivel de evidencia.

© ESC 2020

14 Implementación de las guías de fibrilación auricular

La atención que se adhiere a las pautas (es decir, la implementación del manejo recomendado por las pautas para pacientes individuales con FA) tiene como objetivo mejorar los resultados del paciente y reducir los costos de atención médica. ^{1238, 1434, 1435}

pero adherencia a pautas es modesto en todo el mundo. ^{124, 1436 1439, 1440, 1441} Según se informa, la adopción de NOAC como terapia de primera línea se ha asociado con una mayor prevención de accidentes cerebrovasculares que cumple las directrices. ^{1442, 1443}

La no adherencia a las pautas es multifactorial, ^{1215, 1444, 1445} incluidos los factores relacionados con el médico / profesional sanitario y el sistema sanitario. ¹⁴⁴⁶ El manejo integrado de la FA puede facilitar el cumplimiento de las pautas. Varias intervenciones educativas ^{290, 284, 290, 1447, 1448} basado en recomendaciones proporcionadas por la guía ²⁸⁴ y diseñado para cerrar brechas de conocimiento específicas entre los profesionales de la salud y / o pacientes con FA ¹⁴⁴⁹ puede facilitar la implementación de un tratamiento de FA basado en guías para mejorar los resultados de los pacientes. ^{277, 1449 1452} Se necesita más investigación para identificar los tipos de intervención rentables que mejorarían de manera más efectiva los resultados clínicos de los pacientes, la adherencia a la medicación y la calidad de vida.

15 Medidas de calidad e indicadores de rendimiento clínico en el tratamiento de la fibrilación auricular

La calidad del servicio medible se ha identificado como una piedra angular para una gestión óptima de la FA y es un paso obligatorio hacia la atención médica basada en el valor. Los conjuntos de indicadores de calidad y desempeño deben proporcionar a los profesionales y las instituciones las herramientas para medir la calidad de la atención (por ejemplo, cumplimiento de las recomendaciones de la clase I de la guía al alta / final de la visita, complicaciones después de los procedimientos, tiempos de acceso / lista de espera) e identificar oportunidades de mejora. Deben captar aspectos importantes de la calidad de la atención, incluida la estructura, el proceso, las medidas de resultado y los centros del paciente, mientras que los informes

La carga para los hospitales, las prácticas y los médicos debe mantenerse a un mínimo. ^{658, 1453 1455}

Se puso en marcha un esfuerzo de colaboración entre la ESC, la EHRA, la Sociedad de Ritmo Cardíaco de Asia Pacífico, la Sociedad del Ritmo Cardíaco y la Sociedad Latinoamericana del Ritmo Cardíaco para desarrollar indicadores de calidad para el diagnóstico y tratamiento de la FA; se proporciona un resumen de estos indicadores de calidad en Mesa ²², con el conjunto completo publicado por separado. ³¹⁷ Los indicadores de calidad de la ESC están destinados a la mejora de la calidad y la medición del desempeño a través de una vigilancia significativa, así como a la integración dentro de los registros que tienen como objetivo específico identificar áreas de mejora en la práctica clínica y no están destinados a clasificar a los profesionales / proveedores de atención médica o incentivos de pago.

Recomendaciones de medidas de calidad en pacientes con FA

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
Los médicos y las instituciones deben considerar la introducción de herramientas para medir la calidad de la atención e identificar oportunidades para mejorar la calidad del tratamiento y el resultado del paciente con FA. ³¹⁷	Ila	segundo

FA = fibrilación auricular.
un Clase de recomendación.
segundo Nivel de evidencia.

© ESC 2020

16 Epidemiología clínica implicaciones y manejo de episodios auriculares de frecuencia alta / fibrilación auricular subclínica

La incidencia de AHRE / FA subclínica en pacientes con marcapasos / dispositivo implantado es del 30 al 70%, pero puede ser menor en la población general. ¹⁴⁵⁸ Los episodios muy cortos (<10 - 20 s / día) se consideran clínicamente irrelevantes, ya que no se asocian significativamente con episodios más prolongados o un mayor riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémica. ¹⁴⁵⁹

Sin embargo, los episodios más prolongados de AHRE / FA subclínica (mínimo de 5 a 6 min) se asocian con un mayor riesgo de FA clínica, ^{467, 469} accidente cerebrovascular isquémico, ^{168, 467} eventos cardiovasculares adversos importantes, ¹⁴⁶⁰ y muerte cardiovascular. ¹⁴⁶¹

En general, el riesgo absoluto de accidente cerebrovascular asociado con AHRE / FA subclínica puede ser menor que con FA clínica. ^{160, 168, 226, 467} La disociación temporal del accidente cerebrovascular agudo sugiere que AHRE / FA subclínica puede representar un marcador más que un factor de riesgo de accidente cerebrovascular ^{4, 7, 1462}

(Casilla complementaria 6).

Mientras que los datos actuales se obtuvieron principalmente de marcapasos / desfibriladores automáticos implantables o de pacientes que habían sufrido un accidente cerebrovascular, AHRE / FA subclínica se informa cada vez más en una variedad de pacientes sometidos a monitorización cardíaca. Según se informa, la FA clínica se desarrollará en 1 de cada 5 a 6 de los pacientes dentro de los 2,5 años posteriores al diagnóstico de AHRE / FA subclínica. ¹⁶⁸ A pesar de que se necesitan más pruebas de alta calidad para informar el manejo óptimo de estos pacientes, más intensos

Cuadro 22 Resumen de indicadores de calidad para el diagnóstico y manejo de FA

Dominio: evaluación del paciente (al inicio del estudio y seguimiento)
Indicador de calidad principal: CHA ₂ DS ₂ : Evaluación del riesgo cardioembólico VASc.
Indicador de calidad principal: evaluación del riesgo de hemorragia mediante un método validado como la puntuación HAS-BLED.
Numerador: Número de pacientes con FA que tienen documentada su puntuación respectiva en el momento del diagnóstico y en cada cita de seguimiento.
Denominador: Número de pacientes con FA.
Dominio: Anticoagulación
Indicador de calidad principal: prescripción inadecuada de anticoagulantes a pacientes con CHA ₂ DS ₂ : Puntuación VASc de 0 para hombres y 1 para mujeres.
Numerador: número de pacientes con FA con CHA ₂ DS ₂ : Puntuación VASc de 0 para hombres y 1 para mujeres, a quienes se les prescribió anticoagulación de manera inapropiada.
Denominador: número de pacientes con FA con CHA ₂ DS ₂ : Puntuación VASc de 0 para hombres y 1 para mujeres que no tienen otra indicación de anticoagulación. Indicador de calidad principal: proporción de pacientes con CHA ₂ DS ₂ : Puntuación VASc de > _1 para hombres y > _2 para mujeres a las que se les prescribe anticoagulación.
Numerador: Número de pacientes con FA con CHA ₂ DS ₂ : Puntuación VASc de > _1 para hombres y > _2 para mujeres a las que se les prescribe anticoagulación.
Denominador: Número de pacientes con FA con CHA ₂ DS ₂ : Puntuación VASc de > _1 para hombres y > _2 para mujeres que son elegibles para anticoagulación sin contraindicación o rechazo.
Dominio: control de tarifas
Indicador de calidad principal: prescripción inadecuada de DAA _{un} a pacientes con FA permanente (es decir, en los que no está previsto ningún intento de restablecer el ritmo sinusal).
Numerador: Número de pacientes con FA permanente a los que se les prescribe uno o más DAA _{un} para el control del ritmo.
Denominador: Número de pacientes con FA permanente.
Dominio: control del ritmo
Indicador de calidad principal: prescripción inadecuada de AAD clase IC a pacientes con cardiopatía estructural.
Numerador: número de pacientes con FA con cardiopatía estructural a los que se les prescribieron de forma inadecuada AAD de clase IC.
Denominador: número de pacientes con FA con cardiopatía estructural.
Indicador de calidad principal: proporción de pacientes con FA paroxística o persistente sintomática a los que se les ofrece ablación con catéter de FA después del fracaso o intolerancia a un DAA de clase I o III.
Numerador: Número de pacientes con FA paroxística o persistente a los que se les ofrece ablación con catéter tras el fracaso o la intolerancia a al menos un DAA de clase I o III.
Denominador: Número de pacientes con FA paroxística o persistente sin contraindicaciones (o rechazo) para la ablación con catéter que permanecen sintomáticos o intolerantes a al menos una AAD clase I o clase III.
Dominio: gestión de factores de riesgo
Indicador de calidad principal: Proporción de pacientes en los que se han identificado sus factores de riesgo modificables.
Numerador: número de pacientes con FA que tienen sus factores de riesgo modificables (p. ej., PA, obesidad, AOS, exceso de alcohol, falta de ejercicio, control glucémico deficiente y tabaquismo) identificados
Denominador: número de pacientes con FA.
Dominio: resultados
Indicador de calidad principal: accidente cerebrovascular isquémico o AIT.
Indicador de calidad principal: hemorragias graves o potencialmente mortales. ^{segundo}
Numerador: número de pacientes con FA que tienen un episodio hemorrágico o isquémico documentado
Denominador: número de pacientes con FA o número de pacientes a los que se les prescribió ACO, respectivamente.

AAD = fármaco antiarrítmico; FA = fibrilación auricular; BP = presión arterial; CHA₂DS₂ VASc = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad > _75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, categoría de sexo (mujer); HAS-BLED = hipertensión, función renal / hepática anormal, accidente cerebrovascular, antecedentes o predisposición hemorrágica, INR lábil.

Ancianos (> 65 años), Drogas / alcohol concomitantemente; OAC = anticoagulante oral; AOS = apnea obstructiva del sueño; AIT = ataque isquémico transitorio.
^{un} Flecainida, propafenona, amiodarona, dronedarona, sotalol y disopiramida.

^{segundo} Utilizando las definiciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. ¹⁴⁵⁶, ¹⁴⁵⁷

El seguimiento y la monitorización para detectar precozmente la FA clínica es prudente (preferiblemente con el apoyo de la monitorización remota). En particular, la carga de AHRE / FA subclínica no es estática, pero puede cambiar a diario, ⁴⁶⁹

por lo tanto, debe reevaluarse periódicamente: cuanto mayor sea la carga de AHRE / FA subclínica en el momento del diagnóstico, mayor será el riesgo de progresión posterior a episodios más prolongados ⁴⁶⁹ (Figura 24).

Si bien la evidencia disponible es insuficiente para justificar el uso rutinario de ACO en pacientes con AHRE / FA subclínica, los factores de riesgo de accidente cerebrovascular modificables deben identificarse y tratarse en cada paciente.

Se puede considerar el uso de ACO en pacientes seleccionados con una mayor duración de AHRE / FA subclínica (> _24 h) y un riesgo individual elevado estimado de accidente cerebrovascular. ⁴, ¹⁴⁶² contabilizando el neto anticipado

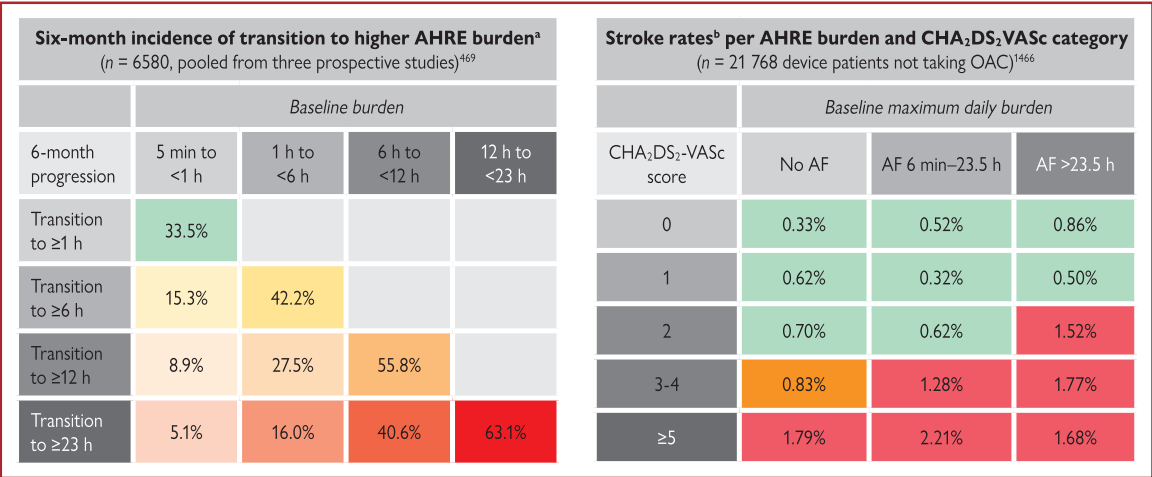


Figura 24 Progresión de la carga de episodios de frecuencia alta auricular (panel izquierdo) y tasas de accidente cerebrovascular según la carga diaria de AHRE y CHA₂DS₂-Vasculopathy Score (derecha panel). AHRE = episodios auriculares de frecuencia alta; CHA₂DS₂-VASc = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, categoría de sexo (mujer); OAC = anticoagulante oral. ^a Cuanto mayor sea la carga en el momento del diagnóstico, mayor será la incidencia de progresión en los próximos 6 meses y a partir de entonces. ^b Las tasas de accidente cerebrovascular por encima del umbral de OAC se muestran en rojo.

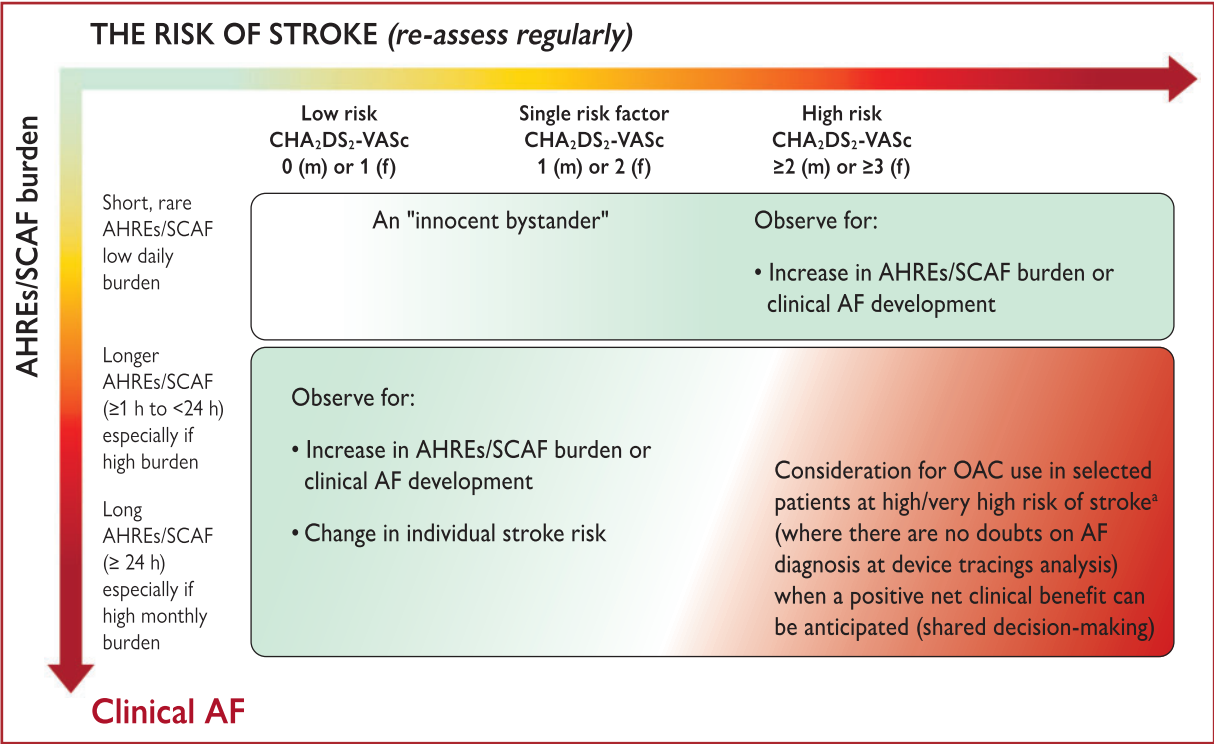


Figura 25 Manejo propuesto de AHRE / FA subclínica. FA = fibrilación auricular; AHRE = episodio auricular de frecuencia alta; ERC = enfermedad renal crónica; CHA₂DS₂-VASc = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, categoría de sexo (mujer); f = mujer; LA = aurícula izquierda; LoE = nivel de evidencia; m = hombre; OAC = anticoagulante oral; SCAF = fibrilación auricular subclínica. ^a Muy seleccionado pacientes (por ejemplo, con ictus previo y / o edad > 75 años, o > 3 CHA₂DS₂-VASc. Factores de riesgo VASc y no CHA₂DS₂-VASc: Factores de accidente cerebrovascular VASc como ERC, biomarcadores sanguíneos elevados, eco-contraste espontáneo en LA dilatada, etc); pacientes seleccionados (por ejemplo, con ictus previo y / o edad > 75 años, o > 3 CHA₂DS₂-VASc. Factores de riesgo VASc, etc.).

beneficio clínico y preferencias informadas del paciente (Cifras 24 y 25).

En los ensayos recientes, la ACO se inició en el 76,4% y el 56,3% de los pacientes con > 2 factores

clínicos de riesgo de accidente cerebrovascular y un monitor cardíaco insertable detectado FA

confirmada por un médico > 6 min, pero sangrado de seguimiento

no se informaron las tasas. ^{1463, 1464} En un gran estudio de cohorte retrospectivo que utilizó datos de

monitoreo remoto sobre la carga diaria de FA, hubo una gran variación en la práctica en el inicio de

la ACO. En los estratos de carga de FA en aumento (de > 6 min a > 24 h), el riesgo de accidente

cerebrovascular en pacientes no tratados

los pacientes aumentaron numéricamente y la asociación más fuerte de ACO con la reducción del accidente cerebrovascular se observó entre los pacientes con episodios de FA detectados por el dispositivo de > 24 h.⁵

Recomendaciones para el manejo de pacientes con AHRE

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
En pacientes con AHRE / FA subclínica detectada por CIED o monitor cardíaco insertable, se recomienda realizar: - Evaluación cardiovascular completa con registro de ECG, factores de riesgo clínicos / comorbilidad - evaluación y valoración del riesgo tromboembólico - ment usando el CHA₂DS₂-Puntuación VASc.⁴⁶⁹ - Seguimiento y monitorización continuos del paciente (preferiblemente con el apoyo de monitorización remota) para detectar la progresión a FA clínica, monitorizar la carga de FA subclínica / AHRE (especialmente la transición a > 24 h) y detectar cambios en las condiciones clínicas subyacentes.⁴⁶⁹	yo	segundo

FA = fibrilación auricular; AHRE = episodio auricular de frecuencia alta; CIED = dispositivo electrónico implantable cardíaco; ECG = electrocardiograma.

un. Clase de recomendación.

segundo. Nivel de evidencia.

© ESC 2020

17 Fibrilación auricular y otras taquiarritmias auriculares (auricular aleteo y taquicardias auriculares)

Aunque la AFL puede existir como una arritmia auricular aislada, una proporción significativa de pacientes desarrollará posteriormente FA.^{1466, 1470}

La AFL típica puede ocurrir en aquellos que toman AAD de clase IC o amiodarona.^{1467, 1468, 1471} La vía ABC para el manejo integrado de la FA se aplica en gran medida a los pacientes con AFL. Se recomienda que las estrategias de prevención del ictus en pacientes con AFL solitario, incluido el manejo del riesgo de ictus durante el procedimiento, sigan los mismos principios que en los pacientes con FA.¹⁴⁷²

El control de la frecuencia debe ser el primer paso en el manejo de los síntomas. Sin embargo, la cardioversión al ritmo sinusal puede ser más eficaz, especialmente la cardioversión eléctrica o (cuando sea posible) la estimulación de alta frecuencia.^{1473, 1474} Es de destacar que los DAA de clase III dofetilida e ibutilida iv son muy eficaces para interrumpir la AFL, mientras que los fármacos de clase Ic flecainida y propafenona^{1475, 1476} no debe utilizarse en ausencia de fármacos bloqueantes auriculoventriculares, ya que pueden ralentizar la frecuencia auricular, facilitando así la conducción auriculoventricular 1:1 con una frecuencia ventricular rápida.^{1479, 1480} La ablación con catéter de AF de la CTI es el tratamiento de control del ritmo más eficaz para la AFL dependiente de CTI.^{732, 1481, 1482} Cuando se desarrolla una AFL típica en pacientes con FA durante el tratamiento con fármacos de clase Ic o amiodarona, se debe considerar la ablación de CTI para asegurar que los DAA puedan continuarse para el control del ritmo de FA.^{732, 1481}

La AFL atípica (es decir, taquicardia auricular macro reentrante) ocurre con mayor frecuencia en el miocardio auricular enfermo o cicatrizado. Clínico

El tratamiento de la AFL atípica / taquicardia auricular macro reentrante sigue en líneas generales los principios del tratamiento típico de la AFL, pero el uso de DAA suele estar limitado por una cardiopatía estructural significativa y la ablación es más compleja.¹³³⁶

En particular, la intervención para tratar las taquicardias auriculares (AFL / macro taquicardia auricular reentrante) que ocurren poco después de la ablación (o cirugía) con catéter de FA debe retrasarse, y en su lugar debe considerarse el control de la frecuencia inicial o el uso de DAA, ya que algunos de ellos las taquiarritmias son transitorias y cesan después de la maduración de las lesiones desplegadas por el procedimiento índice.^{1483, 1485} Para obtener detalles adicionales sobre AFL, consulte [Casilla suplementaria 7](#) y la Guía de la ESC de 2019 sobre taquicardias supraventriculares.¹³³⁶

18 mensajes clave

- (1) El diagnóstico de FA debe confirmarse mediante un ECG convencional de 12 derivaciones o una tira de ritmo que muestre FA durante > 30 s. La caracterización estructurada de la FA, que incluye el riesgo de accidente cerebrovascular, la gravedad de los síntomas, la gravedad de la carga de FA y el sustrato de FA, ayuda a mejorar el tratamiento personalizado de los pacientes con FA.
- (2) Las herramientas y tecnologías novedosas para el cribado y la detección de FA, como los (micro) implantes y los dispositivos portátiles, aumentan sustancialmente las oportunidades de diagnóstico en los pacientes con riesgo de FA. Sin embargo, las vías de gestión adecuadas basadas en tales herramientas aún no están completamente definidas.
- (3) El tratamiento holístico integrado de los pacientes con FA es fundamental para mejorar sus resultados.
- (4) Los valores del paciente deben tenerse en cuenta en la toma de decisiones sobre el tratamiento e incorporarse en las vías de manejo de la FA; La evaluación estructurada de las medidas PRO es un elemento importante para documentar y medir el éxito del tratamiento.
- (5) La vía ABC agiliza la atención integrada de los pacientes con FA en todos los niveles de atención médica y entre diferentes especialidades. Evaluación estructurada, clínica y basada en puntajes de riesgo del individuo
- (6) riesgo tromboembólico, utilizando el CHA₂DS₂. El puntaje VASc, debe realizarse como el primer paso en el manejo óptimo de riesgo tromboembólico.
- (7) envejecimiento en pacientes con FA.
- (8) Los pacientes con FA y factores de riesgo de accidente cerebrovascular deben ser tratados con ACO para la prevención del accidente cerebrovascular. En pacientes elegibles para NOAC, se prefieren los NOAC a los AVK.
- (9) Una evaluación formal estructurada del riesgo hemorrágico basada en la puntuación de riesgo que utiliza, por ejemplo, la puntuación HAS-BLED, ayuda a identificar los factores de riesgo hemorrágico no modificables y modificables en los pacientes con FA.
- (10) Un riesgo de hemorragia elevado no debería llevar automáticamente a suspender la ACO en pacientes con FA y riesgo de accidente cerebrovascular. En cambio, se deben abordar los factores de riesgo de hemorragia modificables y se debe programar a los pacientes de alto riesgo para una revisión clínica y seguimiento más frecuentes.
- (11) El control de la frecuencia es una parte integral del tratamiento de la FA y, a menudo, es suficiente para mejorar los síntomas relacionados con la FA.
- (12) La principal indicación para el control del ritmo mediante cardioversión, DAA y / o ablación con catéter es la reducción de los síntomas relacionados con la FA y la mejora de la calidad de vida.
- (13) La decisión de iniciar el tratamiento con DAA a largo plazo debe equilibrar la carga de síntomas, las posibles reacciones adversas al fármaco, en particular la proarritmia inducida por fármacos o los efectos secundarios extracardíacos, y las preferencias del paciente.

- (14) La ablación con catéter es un tratamiento bien establecido para la prevención de las recurrencias de FA. Cuando la realizan operadores debidamente capacitados, la ablación con catéter es una alternativa segura y superior a los DAA para el mantenimiento del ritmo sinusal y la mejora de los síntomas. Los principales factores de riesgo de recurrencia de FA deben evaluarse y
- (15) considerarse en la toma de decisiones para la terapia intervencionista.
- (dieciséis) En pacientes con FA y FEVI normal, no se ha demostrado que la ablación con catéter reduzca la mortalidad total o el accidente cerebrovascular. En 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 la evitación de los desencadenantes de la FA son estrategias importantes para mejorar el resultado del control del ritmo. La identificación y
- (18) el tratamiento de los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes es una parte integral del tratamiento de los pacientes con FA.
- (19) En pacientes con FA con SCA sometidos a ICP sin complicaciones, la interrupción temprana de la aspirina y el cambio a terapia antitrombótica dual
- apia con OAC y P2Y₁₂ debe considerarse el inhibidor. Los pacientes con AHRE deben ser
- (20) monitoreados regularmente para determinar la progresión.
- a la FA clínica y los cambios en el riesgo tromboembólico individual (es decir, cambio en CHA₂ DS₂: Puntuación VASc). En pacientes con más AHRE (especialmente > 24 h) y CHA alto 2 DS₂: Puntuación VASc, es razonable considerar el uso de ACO cuando un resultado clínico neto positivo
- el beneficio de la OAC se anticipa en un proceso de toma de decisiones de tratamiento informado y compartido.

19 Lagunas en la evidencia

Si bien se han logrado algunos avances desde la publicación de las Guías de AF de la ESC de 2016, persisten importantes lagunas identificadas en esas guías 2020, que exige una investigación más intensa. En 2019, la EHRA publicó un documento técnico que cubre en detalle las principales lagunas en el campo de la FA. ¹⁴⁸⁶ La siguiente lista de viñetas muestra las lagunas de conocimiento más importantes:

h Principales modificadores de la salud que causan fibrilación auricular

Los mecanismos de la FA aún no se comprenden completamente. La mejora en la comprensión de estos mecanismos en pacientes individuales, por ejemplo, pacientes con remodelado estructural cardíaco o IC, permitiría una mejor selección de tratamientos, incluidas las mejores estrategias de control de frecuencia y ritmo y ACO.

No está claro cómo las intervenciones educativas se traducen en un cambio de comportamiento real (pacientes y médicos) que conduce a mejoras en el tratamiento clínico y los resultados, especialmente en el paciente con FA multimórbida.

h Implementación de tecnologías digitales para cribado, diagnóstico y estratificación del riesgo en la fibrilación auricular .. paciente

Las nuevas técnicas para el análisis de ECG digital (por ejemplo, el aprendizaje automático y la inteligencia artificial) y las nuevas tecnologías (por ejemplo, dispositivos portátiles e inyectables) han abierto oportunidades potencialmente significativas para la detección y el diagnóstico de FA. Estas innovaciones pueden ayudar a personalizar la terapia y la estratificación del riesgo. Se necesitan estudios para evaluar estas oportunidades y definir para qué grupos de pacientes vale la pena.

h Tipo de fibrilación auricular

Existe un vacío en el conocimiento sobre la clasificación de la FA. Los datos recientes sugieren que la FA paroxística no es una entidad. Según el patrón, el tipo de terapia y el resultado pueden diferir. ¹⁴⁸⁷ Se necesitan más estudios.

h ¿Cuánta fibrilación auricular constituye un mandato para ¿terapia?

El umbral de la carga de FA en el que se debe iniciar la terapia con ACO debe definirse con mayor claridad. Esta brecha de conocimiento ha resultado en una variación sustancial en las actitudes y patrones de práctica de los médicos. ⁸

Todavía estamos esperando los resultados de dos ECA en curso en pacientes con FA subclínica que se detectan con un dispositivo electrónico implantable cardíaco (CIED) [(Apixaban para la reducción de la tromboembolia en pacientes con fibrilación auricular subclínica detectada por dispositivo) (NCT 01938248) y NOAH (anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K en pacientes con episodios de frecuencia alta auricular) (NCT 02618577)].

h Papel de los biomarcadores en el manejo de la fibrilación auricular

Aunque algunos estudios han demostrado un papel eficaz de los biomarcadores (incluidos los péptidos natriuréticos y la troponina) en la evaluación del riesgo de FA, existe incertidumbre sobre el momento exacto de la evaluación de los biomarcadores, los puntos de corte óptimos y el efecto en la toma de decisiones de manejo basada en cambios en niveles de biomarcadores a lo largo del tiempo, especialmente con el aumento de la edad y las comorbilidades incidentes.

h Riesgo de accidente cerebrovascular en poblaciones específicas

Algunos estudios han probado el efecto de los biomarcadores para predecir el riesgo de complicaciones relacionadas con la FA, incluido el accidente cerebrovascular, en poblaciones específicas. Sin embargo, se desconoce si los biomarcadores y las puntuaciones basadas en biomarcadores prácticamente ayudan a los médicos a refinar el riesgo de accidente cerebrovascular, especialmente en cohortes prospectivas no anticoaguladas, en particular dada la naturaleza dinámica del riesgo de accidente cerebrovascular y cuántos biomarcadores actuales son inespecíficos para la FA o los resultados relacionados con la FA. .

Existe incertidumbre sobre el riesgo real de accidente cerebrovascular en AHRE, en comparación con el riesgo real de accidente cerebrovascular en la FA manifiesta, en cohortes adecuadamente emparejadas en entornos similares, y el efecto de las vías de tratamiento adecuadas.

El efecto del sexo en pacientes con FA se ha investigado más. Los hombres con FA tienen menos probabilidades de tener hipertensión o VHD que las mujeres. ¹⁴⁸⁸

Las mujeres suelen presentar síntomas atípicos relacionados con la FA. Se necesitan más estudios comparativos en diferentes entornos y grupos étnicos sobre el efecto de diferentes factores de riesgo de accidente cerebrovascular y el sexo femenino sobre los riesgos de accidente cerebrovascular y hemorragia.

h Terapia anticoagulante en pacientes específicos

Existe una brecha en el conocimiento sobre la dosificación óptima de NOAC en grupos específicos, incluidos aquellos con ERC leve a moderada, con índice de masa corporal muy bajo / alto y pacientes que reciben medicamentos con un alto riesgo de interacción metabólica. ¹⁴⁸⁹

En pacientes con CrCl < 25 ml / min, aún faltan datos derivados de ECA sobre el efecto de AVK o NOAC, debido a la exclusión de estos pacientes de los principales ECA. Sin embargo, dos ECA (NCT02933697, NCT03987711) están evaluando actualmente el uso de ACO y comparando NOAC con AVK en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

h Anticoagulación en pacientes con valvulopatías

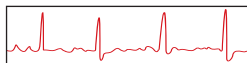
Existen lagunas en la evidencia sobre el uso de NOAC en pacientes con FA con valvulopatía mitral reumática y durante los primeros 3 meses después de la implantación quirúrgica o transcatheter de una bioprótesis; Los datos de observación sobre el uso de NOAC después de la implantación de una válvula aórtica transcatheter son contradictorios. ¹¹⁶³

h Anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular después de una sangrado o accidente cerebrovascular

Como se carece de evidencia derivada de ECA de alta calidad para informar el momento óptimo de la anticoagulación después del accidente cerebrovascular isquémico agudo, el uso de ACO en el período temprano posterior al accidente cerebrovascular se basa actualmente en el consenso de expertos. Varios ECA en curso [ELAN (NCT03148457), OPTIMAS

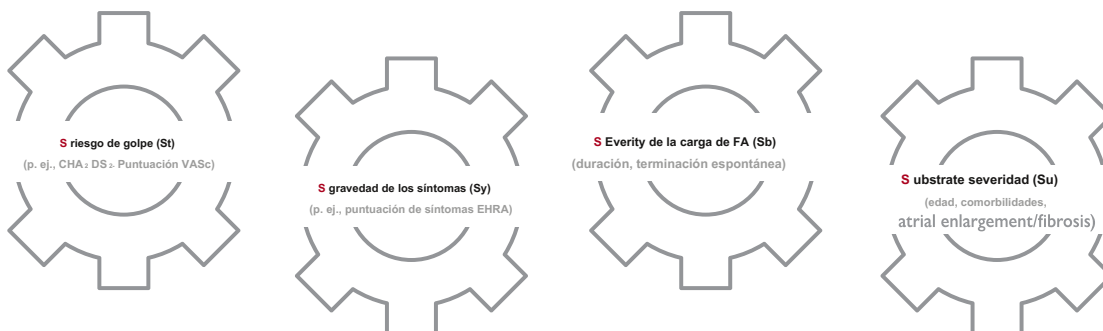
CC A UN segundo C

C confirm AF



Un ECG de 12 derivaciones o una tira de ritmo que muestre un patrón de FA durante ≥30 s

C caracterizar AF (el esquema 4S-AF)



Treat AF: la vía ABC



1. Identificar pacientes de bajo riesgo CHA₂DS₂ ≥ 2
V VASc 0 (m), 1 (f)

2. Offer stroke prevention if
CHA₂DS₂ VASc ≥ 1 (m), 2 (f)

Evaluar el riesgo de hemorragia, abordar
modifiable bleeding risk factors

3. Elija OAC (NOAC o VKA con TTR
bien administrado R)

Evaluar los síntomas,
CdV y paciente
preferencias

Optimizar tasa
controlar

Considere un ritmo
estrategia de control
(CV, DAA, ablación)

Comorbilidades y
riesgo cardiovascular
factores

Cambios en el estilo de vida
(((reducción de la obesidad,
ejercicio regular,
reducción del consumo de alcohol,
etc.))

© ESC 2020

Ilustración central Manejo de la FA. AAD = fármaco antiarrítmico; FA = fibrilación auricular; ECG = electrocardiograma; EHRA = corazón europeo

Asociación de ritmo; CHA₂DS₂: VASc = IC congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, categoría de sexo (mujer); CV = cardioversión; NOAC = anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K; OAC = anticoagulante oral; TTR = tiempo en rango terapéutico;

VKA = antagonista de la vitamina K.

(EudraCT, 2018-003859-3), TIMING (NCT02961348) y START (NCT03021928)] intentarán evaluar las diferencias entre los dos enfoques, incluido el inicio temprano (<1 semana) versus el inicio tardío de NOAC en pacientes con FA relacionada accidente cerebrovascular isquémico.

h Oclusión de la orejuela auricular izquierda para la prevención de accidentes cerebrovasculares
Se han realizado más estudios en este campo. Existe una evidencia más clara de la seguridad y las posibles complicaciones del procedimiento de cierre de LAA. ^{450 454} Sin embargo, aún existen lagunas de conocimiento que deben abordarse: (i) el tratamiento antitrombótico después de la oclusión de LAA no se ha evaluado de forma aleatoria; y (ii) la eficacia y seguridad del cierre de LAA frente a la terapia con ACO deben evaluarse en ensayos aleatorios.

Los oclusores LAA no se han comparado con el tratamiento con NOAC en pacientes con riesgo de hemorragia o con oclusión / exclusión quirúrgica de LAA.

h Exclusión quirúrgica de la orejuela auricular izquierda

Solo se dispone de datos limitados de ECA ^{457 459} sobre la exclusión quirúrgica del LAA. Aunque está en curso un gran ECA en pacientes con un procedimiento quirúrgico cardíaco asociado, ⁴⁶² Se necesitan ECA con el poder estadístico adecuado.

Se necesitan ensayos con el poder estadístico adecuado para definir las mejores indicaciones para la oclusión / exclusión de LAA en comparación con el tratamiento con NOAC en pacientes con contraindicaciones relativas o absolutas para la anticoagulación, en aquellos con un accidente cerebrovascular isquémico que reciben tratamiento anticoagulante y para la evaluación del tratamiento antitrombótico apropiado después de la oclusión de LAA.

h Técnica de ablación con catéter de fibrilación auricular

El mejor enfoque para lograr PVI permanente de forma segura y rápida en un solo procedimiento sigue siendo una de las lagunas de conocimiento en relación con las tecnologías emergentes para la ablación con catéter de la FA. Además, se desconoce si la ablación de objetivos adicionales mejorará los resultados de la ablación con catéter de FA. ¹⁴⁹⁰

h Resultado de la ablación con catéter de fibrilación auricular

Los siguientes problemas deben abordarse en estudios posteriores:

- El valor de la ablación precoz de la FA para prevenir la progresión de la FA.
- La medida de resultado óptima (FA 30 s, carga de FA, etc.) para FA- resultado relacionado.

- Se necesita una gran reducción de la carga de FA para lograr un efecto sobre los criterios de valoración concretos, incluida la supervivencia, el accidente cerebrovascular y la comorbilidad.
- El principal mecanismo de PVI que se traduce en libertad de FA.
- El efecto potencial de la estructura y función cardíacas sobre la probabilidad de éxito de la ablación de la FA.

A pesar de la publicación de CABANA y CASTLE-AF, más datos

son necesarios sobre el efecto de la ablación con catéter de FA en los resultados clínicos, como muerte, accidente cerebrovascular, hemorragia grave, recurrencia de FA, CdV y paro cardíaco.

Es necesario abordar la relación entre el grado de dilatación / fibrosis auricular y la ablación exitosa de la FA. Además, el impacto de los componentes específicos de la cardiopatía estructural, incluida la estructura / función de la AI, la estructura del VI, etc., sobre el éxito del cateterismo de FA ter ablación y la probabilidad de recurrencia requiere más investigación.

h ¿Quién puede beneficiarse menos del catéter de fibrilación auricular? ablación

Existen lagunas en el conocimiento sobre los subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse menos de la ablación con catéter de FA, incluida (i) FA persistente y persistente de larga duración; (ii) pacientes con tamaño auricular agrandado y / o fibrosis auricular; (iii) pacientes con AFL atípico; y (iv) pacientes con factores de riesgo de recurrencia de FA, incluida la obesidad o la apnea del sueño.

h Cirugía de fibrilación auricular toracoscópica 'independiente'

No hay datos convincentes sobre los efectos de la ablación quirúrgica sobre el accidente cerebrovascular como procedimiento independiente o en combinación con la oclusión o exclusión de la AAP en varios resultados, incluidos la calidad de vida, el accidente cerebrovascular y la muerte.

h Terapia personalizada

El fenotipo de arritmia puede diferir entre pacientes. Evaluación mejorada del proceso fisiopatológico involucrado en el paciente individual mediante el uso de características clínicas, biomarcadores sanguíneos y

La determinación de sustrato no invasiva (eco / RM / TC) puede mejorar terapia personalizada (por ejemplo, selección del control del ritmo, sí o no; tratamiento de factores de riesgo y comorbilidades; tipo de antiarrítmico droga; ablación auricular; y qué tipo / técnicas se utilizan para la FA).

20 mensajes de las Directrices sobre qué hacer y qué no hacer

Recomendaciones	Clase un	Nivel segundo
Recomendaciones para el diagnóstico de FA		
Se requiere documentación de ECG para establecer el diagnóstico de FA.		
• Un registro de ECG estándar de 12 derivaciones o un trazado de ECG de una sola derivación de >_30 s que muestre un ritmo cardíaco sin ondas P repetidas perceptibles e intervalos RR irregulares (cuando la conducción auriculoventricular no está alterada) es un diagnóstico de FA clínica.	yo	segundo
Recomendaciones para el cribado de FA		
Se recomienda el cribado oportunista de FA mediante la toma del pulso o la tira de ritmo de ECG en pacientes >_65 años.	yo	segundo
Se recomienda interrogar a los marcapasos y desfibriladores cardioversores implantables de forma regular para detectar AHRE. Al realizar el cribado de FA,	yo	segundo
se recomienda que:		
• Se informa a las personas que se someten a exámenes de detección sobre la importancia y las implicaciones del tratamiento de la detección de FA. • Se organiza una plataforma de derivación estructurada para los casos con resultados positivos en la detección para una evaluación clínica adicional dirigida por un médico a fin de confirmar el diagnóstico de FA y proporcionar un manejo óptimo de los pacientes con FA confirmada. • El diagnóstico definitivo de FA en casos con resultados positivos en la pantalla se establece solo después de que el médico revisa el registro de ECG de derivación única de >_ ECG de 30 s 12 derivaciones y confirma que muestra FA.	yo	segundo

Continuado

Recomendaciones para la evaluación diagnóstica de pacientes con FA		
En pacientes con FA, se recomienda: • Evalúe los síntomas relacionados con la FA (que incluyen fatiga, cansancio, dificultad para respirar por el esfuerzo, palpitaciones y dolor torácico) y cuantifique el estado de los síntomas del paciente mediante la escala de síntomas EHRA modificada antes y después del inicio del tratamiento. • Evalúe los síntomas relacionados con la FA antes y después de la cardioversión de la FA persistente para ayudar en las decisiones de tratamiento de control del ritmo. En	yo	C
pacientes con AHRE / FA subclínica detectada por CIED o monitor cardíaco insertable, se recomienda realizar: • Evaluación cardiovascular completa con registro de ECG, evaluación de factores de riesgo clínicos / comorbilidad y evaluación del riesgo tromboembólico utilizando el CHA₂DS₂-Puntuación VASc. • Seguimiento y monitorización continuos del paciente (preferiblemente con el apoyo de monitorización remota) para detectar progresión a FA clínica, monitorizar la carga AHRE / FA subclínica (especialmente la transición a > 24 h) y detectar cambios en la situación clínica subyacente.	yo	segundo
Recomendaciones sobre la gestión integrada de la FA		
Para optimizar la toma de decisiones compartida sobre las opciones específicas de tratamiento de la FA en consideración, se recomienda que los médicos: • Informar al paciente sobre las ventajas / limitaciones y los beneficios / riesgos asociados con las opciones de tratamiento que se están considerando; y • Discuta la carga potencial del tratamiento con el paciente e incluya la percepción del paciente sobre la carga del tratamiento en la decisión de tratamiento.	yo	C
Se recomienda recopilar PRO de forma rutinaria para medir el éxito del tratamiento y mejorar la atención al paciente.	yo	C
Recomendaciones para la prevención de eventos tromboembólicos en la FA		
Para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con FA que son elegibles para ACO, se recomiendan los NOAC en lugar de los AVK (excluyendo a los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas o estenosis mitral de moderada a grave).	yo	UN
Para la evaluación del riesgo de accidente cerebrovascular, se recomienda un enfoque basado en factores de riesgo, utilizando el CHA ₂ DS ₂ -Puntuación de riesgo clínico de accidente cerebrovascular VASc para identificar inicialmente a los pacientes con 'bajo riesgo de accidente cerebrovascular' (CHA ₂ DS ₂ -Puntuación VASc = 0 en hombres o 1 en mujeres) a quienes no se les debe ofrecer terapia antitrombótica.	yo	UN
Se recomienda la ACO para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con FA y CHA ₂ DS ₂ -Puntuación VASc > 2 en hombres o > 3 en mujeres.	yo	UN
Para la evaluación del riesgo de hemorragia, se recomienda una evaluación estructurada formal del riesgo de hemorragia basada en puntajes de riesgo para ayudar a identificar los factores de riesgo de hemorragia no modificables y abordarlos en todos los pacientes con FA, y para identificar a los pacientes con potencial alto riesgo de hemorragia a los que se debe programar para un tratamiento temprano revisión clínica y seguimiento más frecuentes.	yo	segundo
Se recomienda la reevaluación del riesgo de accidente cerebrovascular y hemorragia a intervalos periódicos para informar las decisiones de tratamiento (por ejemplo, el inicio de ACO en pacientes que ya no tienen un riesgo bajo de accidente cerebrovascular) y abordar los factores de riesgo de hemorragia potencialmente modificables.	yo	segundo
Si se utiliza un VKA, se recomienda un INR objetivo de 2.0 - 3.0, con TTR individual > 70%.	yo	segundo
En pacientes con AVK con un tiempo bajo en el rango terapéutico de INR (por ejemplo, TTR <70%), se recomienda cambiar a un NOAC pero asegurando una buena adherencia y persistencia con la terapia.	yo	segundo
No se recomienda el tratamiento antiplaquetario solo (monoterapia o aspirina en combinación con clopidogrel) para la prevención del accidente cerebrovascular en la FA.	III	UN
El riesgo de hemorragia estimado, en ausencia de contraindicaciones absolutas para la ACO, no debería en sí mismo guiar las decisiones de tratamiento para utilizar ACO para la prevención del accidente cerebrovascular.	III	UN
El patrón clínico de FA (es decir, detectado por primera vez, paroxístico, persistente, persistente de larga duración, permanente) no debe condicionar la indicación de tromboprofilaxis.	III	segundo
Recomendaciones para la peri-cardioversión en el manejo del riesgo de accidente cerebrovascular		
En pacientes con FA sometidos a cardioversión, se recomiendan los NOAC con una eficacia y seguridad al menos similares a las de la warfarina. Para la cardioversión de FA / AFL,	yo	UN
se recomienda una anticoagulación eficaz durante un mínimo de 3 semanas antes de la cardioversión.	yo	segundo
Se recomienda TOE para excluir trombos cardíacos como una alternativa a la anticoagulación de 3 semanas antes del procedimiento cuando se planea una cardioversión temprana.	yo	segundo
En pacientes con riesgo de accidente cerebrovascular, se recomienda que el tratamiento con ACO se continúe a largo plazo después de la cardioversión de acuerdo con las recomendaciones de anticoagulación a largo plazo, independientemente del método de cardioversión, el aparente mantenimiento del ritmo sinusal o la caracterización de la FA como primera 'Episodio diagnosticado'.	yo	segundo
Cuando se identifica un trombo en la TOE, se recomienda una anticoagulación eficaz durante al menos 3 semanas antes de la cardioversión de la FA.	yo	segundo
Se recomienda enfatizar fuertemente a los pacientes la importancia de la adherencia y la persistencia del tratamiento con NOAC tanto antes como después de la cardioversión.	yo	C
Recomendaciones para el manejo del riesgo de accidente cerebrovascular en ablación pericatóter		
En pacientes con FA con factores de riesgo de accidente cerebrovascular que no toman ACO antes de la ablación, se recomienda que el tratamiento previo al procedimiento del riesgo de accidente cerebrovascular incluya el inicio de la anticoagulación y, preferiblemente, ACO terapéutico durante al menos 3 semanas antes de la ablación.	yo	C

Continuado

Para los pacientes sometidos a ablación con catéter de FA que hayan sido anticoagulados terapéuticamente con warfarina, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán, se recomienda la realización del procedimiento de ablación sin interrupción del ACO.	yo	UN
Después de la ablación con catéter de FA, se recomienda que:	yo	C
- La anticoagulación sistémica con warfarina o un NOAC se continúa durante al menos 2 meses después de la ablación, y - La continuación a largo plazo de la anticoagulación sistémica más allá de los 2 meses posteriores a la ablación se basa en el perfil de riesgo de accidente cerebrovascular del paciente y no en el éxito o fracaso aparente del procedimiento de ablación.	yo	C
Recomendaciones de anticoagulación postoperatoria tras cirugía de FA		
Se recomienda ACO a largo plazo en pacientes después de una cirugía de FA y cierre de apéndices, en función del riesgo tromboembólico del paciente evaluado con el CHA ₂ DS ₂ . Puntuación VASc.	yo	C
Recomendaciones para pacientes con FA y SCA, ICP o CCS		
En pacientes con FA elegibles para NOAC, se recomienda utilizar un NOAC en lugar de un AVK en combinación con terapia antiplaquetaria.	yo	UN
En pacientes con FA con SCA sometidos a PCI sin complicaciones, cese temprano (<_1 semana) de aspirina y continuación de la terapia dual con un OAC y un P2Y ₁₂ . Se recomienda un inhibidor (preferiblemente clopidogrel) durante un máximo de 12 meses si el riesgo de trombosis del stent es bajo o si las preocupaciones sobre el riesgo de hemorragia prevalecen sobre las preocupaciones sobre el riesgo de trombosis del stent, independientemente del tipo de stent usado.	yo	UN
Después de una ICP sin complicaciones, se recomienda el cese temprano (<_1 semana) de aspirina y la continuación de la terapia dual con ACO durante un máximo de 6 meses y clopidogrel si el riesgo de trombosis del stent es bajo o si las preocupaciones sobre el riesgo de hemorragia prevalecen sobre las preocupaciones sobre el riesgo del stent trombosis, independientemente del tipo de stent utilizado.	yo	UN
Recomendaciones para la prevención secundaria del ictus en pacientes con FA tras un ictus isquémico agudo		
En pacientes con FA con un accidente cerebrovascular isquémico o AIT, se recomienda la prevención secundaria a largo plazo del accidente cerebrovascular con ACO si no existe una contraindicación estricta para el uso de ACO, con preferencia por los ACO sobre los AVK en los pacientes elegibles para el ACO.	yo	UN
En pacientes con FA que presentan un accidente cerebrovascular isquémico agudo, no se recomienda la anticoagulación muy temprana (<48 h) con UFH, LMWH o AVK.	III	segundo
Recomendaciones para pacientes con valvulopatías y FA		
Los NOAC están contraindicados en pacientes con una válvula mecánica protésica.	III	segundo
No se recomienda el uso de NOAC en pacientes con FA y estenosis mitral de moderada a grave.	III	C
Recomendaciones para el manejo de la FA durante el embarazo		
En pacientes con FA se recomienda la anticoagulación terapéutica con heparina o AVK según el estadio del embarazo.	yo	C
Recomendaciones para el manejo del sangrado activo en ACO		
En un paciente con FA con hemorragia activa grave, se recomienda:	yo	C
- Interrumpa la ACO hasta que se identifique la causa del sangrado y se resuelva el sangrado activo; y - Realice con prontitud intervenciones específicas de diagnóstico y tratamiento para identificar y manejar la (s) causa (s) y fuente (s) del sangrado.	yo	C
Recomendaciones para el control de la frecuencia ventricular en pacientes con FA		
Se recomiendan betabloqueantes, diltiazem o verapamilo como fármacos de primera elección para controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con FA con FEVI > _40%.	yo	segundo
Se recomiendan betabloqueantes y / o digoxina para controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con FA con FEVI <40%.	yo	segundo
Recomendaciones para el manejo de la FA durante el embarazo		
Se recomiendan bloqueadores beta-selectivos para el control de la frecuencia en la FA.	yo	C
Recomendaciones para el control del ritmo		
Se recomienda la terapia de control del ritmo para mejorar los síntomas y la CdV en pacientes sintomáticos con FA.	yo	UN
Recomendaciones para cardioversión		
Para la cardioversión farmacológica de la FA de nueva aparición, se recomienda vernakalant iv (excluidos los pacientes con SCA reciente o IC grave) o fl ecanidina o propafenona (excluidos los pacientes con cardiopatía estructural grave).	yo	UN
Se recomienda la amiodarona intravenosa para la cardioversión de la FA en pacientes con IC o cardiopatía estructural, si el retraso de la cardioversión es compatible con la situación clínica.	yo	UN
Se recomienda la cardioversión de la FA (eléctrica o farmacológica) en pacientes sintomáticos con FA persistente o persistente de larga duración como parte de la terapia de control del ritmo.	yo	segundo
La cardioversión farmacológica de la FA está indicada solo en un paciente hemodinámicamente estable, después de considerar el riesgo tromboembólico.	yo	segundo

Continuado

Se recomienda la cardioversión eléctrica de emergencia en pacientes con FA con inestabilidad hemodinámica aguda o que empeora.	yo	segundo
Para pacientes con síndrome del seno enfermo, alteraciones de la conducción auriculoventricular o QTc prolongado (> 500 ms), no debe intentarse la cardioversión farmacológica a menos que se hayan considerado los riesgos de proarritmia y bradicardia.	III	C
Recomendaciones para el manejo de la FA durante el embarazo		
Se recomienda la cardioversión eléctrica inmediata en caso de inestabilidad hemodinámica o FA preexcitada.	yo	C
Recomendaciones para el control del ritmo / ablación con catéter de la FA		
Para la decisión sobre la ablación con catéter de FA, se recomienda tener en cuenta los riesgos del procedimiento y los principales factores de riesgo de recurrencia de FA después del procedimiento y discutirlos con el paciente.	yo	segundo
Ablación con catéter de FA después del fracaso de la farmacoterapia		
La ablación con catéter de FA para PVI se recomienda para el control del ritmo después de una AAD de clase I o III fallida o intolerante, para mejorar los síntomas de las recurrencias de FA en pacientes con:	yo	
FA paroxística, o		UN
FA persistente sin factores de riesgo importantes de recurrencia de FA, o		UN
FA persistente con importantes factores de riesgo de recurrencia de FA.		segundo
Terapia de primera línea		
Se recomienda la ablación con catéter de FA para revertir la disfunción del VI en pacientes con FA cuando la miocardiopatía inducida por taquicardia es muy probable, independientemente del estado de sus síntomas.	yo	segundo
Técnicas y tecnologías		
Se recomienda el aislamiento eléctrico completo de las venas pulmonares durante todos los procedimientos de ablación con catéter de FA.	yo	UN
Modificación del estilo de vida y otras estrategias para mejorar los resultados de la ablación		
Se recomienda la pérdida de peso en pacientes obesos con FA, especialmente en aquellos que están siendo evaluados para someterse a ablación de FA. Se recomienda un control estricto de los	yo	segundo
factores de riesgo y evitar los desencadenantes como parte de una estrategia de control del ritmo.	yo	segundo
Recomendaciones de fármacos antiarrítmicos a largo plazo		
Se recomiendan flecainida o propafenona para el control del ritmo a largo plazo en pacientes con FA con función normal del VI y sin cardiopatía estructural, incluida la HVI significativa e isquemia miocárdica.	yo	UN
La dronedarona se recomienda para el control del ritmo a largo plazo en pacientes con FA con:	yo	UN
- Función del VI normal o levemente alterada (pero estable), o - HFpEF, isquémica o VHD.		
La amiodarona se recomienda para el control del ritmo a largo plazo en todos los pacientes con FA, incluidos aquellos con HFrEF. Sin embargo, debido a su toxicidad extracardíaca, deben considerarse en primer lugar otros DAA siempre que sea posible.	yo	UN
En pacientes con FA tratados con sotalol, se recomienda una estrecha monitorización del intervalo QT, los niveles séricos de potasio, CrCl y otros factores de riesgo de proarritmia.	yo	segundo
No se recomienda el tratamiento con AAD en pacientes con FA permanente bajo control de frecuencia y en pacientes con alteraciones avanzadas de la conducción, a menos que se proporcione estimulación antibradicardia.	III	C
Recomendaciones para intervenciones en el estilo de vida y manejo de factores de riesgo y enfermedades concomitantes en pacientes con FA		
Se recomienda la identificación y el tratamiento de los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes como parte integral del tratamiento en los pacientes con FA.	yo	segundo
Se recomienda la modificación del estilo de vida poco saludable y la terapia dirigida de afecciones intercurrentes para reducir la carga de FA y la gravedad de los síntomas.	yo	segundo
Se recomienda el cribado oportunista de FA en pacientes hipertensos.	yo	segundo
Se recomienda prestar atención a un buen control de la PA en pacientes con FA e hipertensión para reducir las recurrencias de FA y el riesgo de accidente cerebrovascular y hemorragia.	yo	segundo
Recomendaciones de actividad deportiva en pacientes con FA		
Se recomienda aconsejar a los atletas profesionales que la participación deportiva intensa y prolongada puede promover la FA, mientras que se recomienda una actividad física moderada para prevenir la FA.	yo	segundo
Recomendaciones para la FA posoperatoria		
Se recomienda la terapia perioperatoria con amiodarona o betabloqueantes para la prevención de la FA posoperatoria después de una cirugía cardíaca. Los betabloqueantes no deben	yo	UN
usarse de forma rutinaria para la prevención de la FA posoperatoria en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca.	III	segundo

Continuado

Recomendaciones relativas a las diferencias relacionadas con el sexo en la FA

Se recomienda que a mujeres y hombres con FA se les ofrezca por igual evaluación diagnóstica y terapias para prevenir accidentes cerebrovasculares y otras complicaciones relacionadas con la FA.

yo

UN

AAD = fármaco antiarrítmico; SCA = síndrome coronario agudo; FA = fibrilación auricular; AFL = aleteo auricular; AHRE = episodios auriculares de frecuencia alta; BP = presión arterial; CCS = crónica síndrome coronario; CHA₂DS₂-VASc = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular, edad 65-74 años, categoría de sexo (mujer); CIED = dispositivo electrónico implantable cardíaco; CrCl = aclaramiento de creatinina; ECG = electrocardiograma; HF = insuficiencia cardíaca; HFpEF = insuficiencia cardíaca con eyección conservada

fracción de fracción; HFREF = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; iv = intravenoso; INR = razón internacional normalizada; LMWH = heparina de bajo peso molecular; LV = ventricular izquierdo; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI = hipertrofia ventricular izquierda; NOAC = anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K; OAC = anticoagulante oral; PCI = intervención coronaria percutánea; PRO = resultado informado por el paciente; PVI = aislamiento de la vena pulmonar; QoL = calidad de vida; TIA = ataque isquémico transitorio; TOE = ecocardiografía transesofágica; TTR = tiempo en rango terapéutico; UFH = heparina no fraccionada; VHD = enfermedad cardíaca valvular; VKA = antagonista de la vitamina K.

21 Datos complementarios

[Dato suplementario](#) con Figuras, Tablas y texto complementarios adicionales que complementan el texto completo están disponibles en el European Heart Journal sitio web y a través del sitio web de la ESC en www.escardio.org/pautas.

22 Apéndice

Afiliaciones de Autor / Miembro del Grupo de Trabajo: Nikolaos Dagres, Departamento de Electrofisiología, Heart Centre Leipzig de la Universidad de Leipzig, Leipzig, Alemania; Elena Arbelo, Departamento de Arritmias, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Cataluña, España; Jeroen J. Bax, Cardiología, Centro Médico de la Universidad de Leiden, Leiden, Países Bajos; Carina

Blomström-Lundqvist, Departamento de Ciencias Médicas y Cardiología, Medicina, Uppsala, Suecia; Giuseppe Boriani, División de Cardiología, Departamento de Ciencias Biomédicas, Metabólicas y Neuronales, Universidad de Modena y Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Modena, Italia; Manuel Castella, Cirugía Cardiovascular, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España; Gheorghe-Andrei Dan, Departamento de Cardiología, Interna Clínica de Medicina, Universidad de Medicina "Carol Davila", Hospital Universitario de Colentina, Bucarest, Rumania; Polychronis E. Dilaveris, 1st Departamento Universitario de Cardiología, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional y Kapodistrian de Atenas, Atenas, Ática, Grecia; Laurent Fauchier, Departamento de Cardiología, Centre Hospitalier Universitaire Trousseau y Universidad de Tours, Tours, Francia; Gerasimos Filippatos, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Attikon, Universidad Nacional y Kapodistrian de Atenas, Atenas, Grecia; Jonathan M. Kalman, Departamento de Cardiología, Royal Melbourne Hospital y Universidad de Melbourne, Melbourne, Australia; Mark La Meir, Cirugía cardíaca, UZ Brussel, Bruselas, Bélgica; Deirdre A. Lane, Centro Liverpool de Ciencias Cardiovasculares, Universidad de Liverpool y Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, Reino Unido, y Departamento de Medicina Clínica, Universidad de Aalborg, Aalborg, Dinamarca; Jean-Pierre Lebeau, Departamento de Medicina General, Universidad de Tours, Tours, Francia; Maddalena Lettino, Cardiovascular, Hospital San Gerardo, ASST-Monza, Monza, Italia; Gregory YH Labio, Centro Liverpool de Ciencias Cardiovasculares, Universidad de Liverpool y Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, Reino Unido, y Departamento de Medicina Clínica, Universidad de Aalborg, Aalborg, Dinamarca; Fausto J. Pinto, Cardiología, CCUL, Faculdade de

Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal; G. Neil Thomas, Instituto de Investigación en Salud Aplicada, Universidad de Birmingham, Birmingham, Reino Unido; Marco Valgimigli, Cardiocentro Ticino, Lugano, Suiza; Isabelle C. Van Gelder, Departamento de Cardiología, Universidad de Groningen, Centro Médico Universitario de Groningen, Groningen, Países Bajos; Bart P. Van Putte, Cirugía Cardiorrástica, Hospital St Antonius, Nieuwegein, Holanda; Caroline L. Watkins, Facultad de Salud y Bienestar, Universidad de Central Lancashire, Preston, Reino Unido.

Comité de Guías Prácticas (CPG) de la ESC: Stephan Windecker (presidente) (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 de Rusia), Iain A. Simpson (Reino Unido), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Rhian M. Touyz (Reino Unido).

Sociedades Cardíacas Nacionales de la ESC participa activamente en la revisión proceso de la Guía de la ESC 2020 para el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular.

Argelia: Sociedad Argelina de Cardiología, Tahar Delass; Armenia: Asociación de Cardiólogos de Armenia, Hamayak S. Sisakian; Austria: Sociedad Austriaca de Cardiología, Daniel Scherr; Bielorrusia: Sociedad Científica de Cardiólogos de Bielorrusia, Alexandr Chasnoits; Bélgica: Sociedad Belga de Cardiología, Michel De Pauw; Bosnia y Herzegovina: Asociación de Cardiólogos de Bosnia y Herzegovina, Elnur Smajic; Bulgaria: Sociedad Búlgara de Cardiología, Tchavdar Shalganov; Chipre: Sociedad de Cardiología de Chipre, Panayiotis Avraamides; República checa: Sociedad Checa de Cardiología, Josef Kautzner; Dinamarca: Sociedad Danesa de Cardiología, Christian Gerdes; Egipto: Sociedad Egipcia de Cardiología, Ahmad Abd Alaziz; Estonia: Sociedad Estonia de Cardiología, Priit Kampus; Finlandia: Sociedad Cardíaca de Finlandia, Pekka Raatikainen; Francia: Sociedad Francesa de Cardiología, Serge Boveda;

Georgia: Sociedad de Cardiología de Georgia, Giorgi Papiashvili;
Alemania: Sociedad Cardíaca Alemana, Lars Eckardt; Grecia:
Sociedad Helénica de Cardiología, Vassilios P. Vassilikos; Hungría:
Sociedad Húngara de Cardiología, Zoltan Csanadi; Islandia: Sociedad Islandesa de
Cardiología, David O. Arnar; Irlanda: Sociedad Cardíaca Irlandesa, Joseph Galvin; Israel: Sociedad
del Corazón de Israel, Alon Barsheshet;
Italia: Federación Italiana de Cardiología, Pasquale Caldarola;
Kazajistán: Asociación de Cardiólogos de Kazajistán, Amina Rakisheva; Kosovo
(República de): Sociedad de Cardiología de Kosovo, Ibadete Bytyçi; Kirguistán: Sociedad
Kirguisa de Cardiología, Alina Kerimkulova; Letonia: Sociedad Letona de Cardiología,
Oskars Kalejs;
Libano: Sociedad Libanesa de Cardiología, Mario Njeim;
Lituania: Sociedad Lituana de Cardiología, Aras Puodziukynas;
Luxemburgo: Sociedad de Cardiología de Luxemburgo, Laurent Groben; Malta: Sociedad
Cardíaca de Malta, Mark A. Sammut;
Moldavia, República de): Sociedad Moldava de Cardiología, Aurel Grosu; Montenegro: Sociedad
de Cardiología de Montenegro, Aneta Boskovic; Marruecos: Sociedad Marroquí de
Cardiología, Abdelhamid Moustaghfir; Países Bajos: Sociedad Holandesa de Cardiología,
Natasja de Groot; Macedonia del Norte: Sociedad de Cardiología de Macedonia del
Norte, Lidija Poposka; Noruega: Sociedad Noruega de Cardiología, Ole-Gunnar Anfinssen;
Polonia: Sociedad Cardíaca Polaca, Przemyslaw P. Mitkowski; Portugal: Sociedad
Portuguesa de Cardiología, Diogo Magalhaes Cavaco; Rumania: Sociedad Rumana de
Cardiología, Calin Siliste; Federación Rusa: Sociedad Rusa de Cardiología, Evgeny N.
Mikhaylov; San Marino: Sociedad de Cardiología de San Marino, Luca Bertelli; Serbia: Sociedad
de Cardiología de Serbia, Dejan Kojic; Eslovaquia: Sociedad Eslovaca de Cardiología,
Robert Hatala;

Eslovenia: Sociedad Eslovana de Cardiología, Zlatko Fras; España:
Sociedad Española de Cardiología, Fernando Arribas; Suecia: Sociedad Sueca de
Cardiología, Tord Juhlin; Suiza: Sociedad Suiza de Cardiología, Christian
Sticherling; Túnez: Sociedad Tunecina de Cardiología y Cirugía Cardiovascular,
Leila Abid; Pavo:
Sociedad Turca de Cardiología, Ilyas Atar; Ucrania: Asociación de Cardiología
de Ucrania, Oleg Sychov; Reino Unido de
Gran Bretaña e Irlanda del Norte: Cardiovascular británico
Sociedad, Matthew GD Bates; Uzbekistán: Asociación de Cardiólogos de
Uzbekistán, Nodir U. Zakirov.

23 referencias

- 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 Consenso de expertos de HRS / EHRA / ECAS / APHRS / SOLAECE declaración sobre catéter y ablación quirúrgica de la fibrilación auricular: resumen ejecutivo. *Europace* 2018; 20: 157-208.
- Charitos EI, Sterle U, Ziegler PD, Baldewig M, Robinson DR, Sievers HH, Hanke T. Una evaluación integral de las estrategias de monitorización del ritmo para la detección de la recurrencia de la fibrilación auricular: conocimientos de 647 pacientes monitorizados continuamente e implicaciones para la monitorización después de la terapia intervenciones. *Circulación* 2012; 126: 806-814.
- Gorennek B, Boriani G, Dan GA, Fauchier L, Fenelon G, Huang H, Kudalberdieva G, Lip GYH, Mahajan R, Potpara T, Ramirez JD, Vos MA, Marin F, ESC Scientific Document Group. Documento de posición de la European Heart Rhythm Association (EHRA) sobre el manejo de arritmias y las terapias con dispositivos en los trastornos endocrinos, respaldado por la Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) y la Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2018; 20: 895-896.
- Freedman B, Boriani G, Giotter TV, Healey JS, Kirchhof P, Potpara TS. Manejo de episodios auriculares de alta frecuencia detectados por dispositivos electrónicos cardíacos implantados. *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. Practique la variación en la prescripción de anticoagulación y los resultados después de la fibrilación auricular detectada por el dispositivo. *Circulación* 2019; 139: 2502-2512.
- Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Trigesima segunda definición estándar de oro de la fibrilación auricular y su relación con los patrones de arritmia posteriores: análisis de una gran base de datos prospectiva de dispositivos. *Circ Arritmia Electrofisiol* 2018; 11: e006274.
- Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, Lip GY, Vardas P, Calvert M, Chlouverakis G, Diener HC, Kirchhof P. Episodios auriculares de alta frecuencia y prevención de accidentes cerebrovasculares. *Europace* 2017; 19: 169-179.
- Pollak WM, Simmons JD, Interian A, Jr., Atapattu SA, Castellanos A, Myerburg RJ, Mitrani RD. Utilidad clínica de los electrogramas almacenados de marcapasos intraauriculares para diagnosticar la fibrilación y el aleteo auricular. *Estimulación 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 Comité Directivo e Investigadores. Valor predictivo positivo de episodios auriculares de alta frecuencia detectados por el dispositivo a diferentes frecuencias y duraciones: un análisis de ASSERT. *Ritmo cardíaco* 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, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS, American Heart Comité de Estadísticas de Prevención y Epidemiología del Consejo de Asociación y Subcomité de Estadísticas de lctus. Estadísticas de enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares
2019
- actualización: un informe de la American Heart Association. *Circulación* 2019; 139: e56-e528.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Fouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Epidemiología mundial de la fibrilación auricular: un estudio de carga global de enfermedad de 2010. *Circulación* 2014; 129: 837-847.
- Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimaciones de la incidencia y prevalencia actual y futura de la fibrilación auricular en la población adulta de EE. UU. *Soy J Cardiol* 2013; 112: 1142-1147.
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Proyecciones sobre el número de personas con fibrilación auricular en la Unión Europea, de 2000 a 2060. *Eur Heart J* 2013; 34: 2746-2751.
- Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incidente de fibrilación auricular entre asiáticos, hispanos, negros y blancos. *Circulación* 2013; 128: 2470-2477.
- Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Fibrilación auricular: epidemiología, fisiopatología y resultados clínicos. *Circ Res* 2017; 120: 1501-1517.
- Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, Ambrose M, Chamberlain AM, Prineas RJ, Folsom AR. Incidencia de fibrilación auricular en blancos y afroamericanos: estudio de riesgo de aterosclerosis en comunidades (ARIC). *Soy corazón J* 2009; 158: 111-117.
- Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Chen TJ, Hsieh MH, Lip GYH, Chen SA. Riesgos de por vida, números proyectados y resultados adversos en pacientes asiáticos con fibrilación auricular: un informe del Estudio de cohorte de FA nacional de Taiwán. *Cofre* 2018; 153: 453-466.
- Guo Y, Tian Y, Wang H, Si Q, Wang Y, Labio GYH. Prevalencia, incidencia y riesgo de por vida de la fibrilación auricular en China: nuevos conocimientos sobre la carga global de la fibrilación auricular. *Cofre* 2015; 147: 109-119.
- Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, Mori F, Zaninelli A, Baldereschi M, Baldereschi M, Cattarinussi A, D'Alfonso MG, Gradia C, Sgherzi B, Pracucci G, Piccardi B, Polizzi B, Inzitari D, Programa Nacional de Investigación: Progetto FAI. La Fibrillazione Atriale en Italia. Prevalencia de la fibrilación auricular en la población anciana italiana y proyecciones de 2020 a 2060 para Italia y la Unión Europea: el Proyecto FAI. *Europace* 2019; 21: 1468-1475.
- Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loefer LR, Soliman EZ, Alonso A. Riesgo de por vida de fibrilación auricular por raza y nivel socioeconómico: estudio ARIC (Riesgo de aterosclerosis en comunidades). *Circ Arritmia Electrofisiol* 2018; 11: e006350.
- Boriani G, Savelleva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, Israel CW, Lane DA, La Manna G, Morton J, Mitjans AM, Vos MA, Turakhia MP, Lip GY. Enfermedad renal crónica en pacientes con alteraciones del ritmo cardíaco o dispositivos eléctricos implantables: importancia clínica e implicaciones para la toma de decisiones
un documento de posición del europeo
Heart Rhythm Association respaldada por la Heart Rhythm Society y la Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015; 17: 1169-1196.

22. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, glucosa en sangre y el riesgo de fibrilación auricular: una revisión sistemática y metaanálisis de estudios de cohortes. *J Complicaciones de la diabetes* 2018; 32: 501 511.
23. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiam M, Hung J. La gravedad de la AOS es un predictor independiente de la hospitalización por fibrilación auricular incidente en una gran cohorte clínica del sueño. *Cofre* 2015; 148: 945 952.
24. Hobbelt AH, Siland JE, Geelhoed B, Van Der Harst P, Hillege HL, Van Gelder IC, Rienstra M. Predictores clínicos, biomarcadores y genéticos de tipos específicos de fibrilación auricular en una cohorte comunitaria: datos de PREVEND estudiar. *Europace* 2017; 19: 226 232.
25. Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. El impacto de la dieta y el estilo de vida en la fibrilación auricular. *Representante Curr Cardiol* 2018; 20: 137.
26. 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, Revisores, Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savellieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitj J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hipertensión y arritmias cardíacas: un consenso documento de la European Heart Rhythm Association (EHRA) y el ESC Council on Hypertension, avalado por Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) y Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017; 19: 891911.
27. Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. Alcohol y fibrilación auricular incidente un sistema-revisión técnica y metanálisis. *Int J Cardiol* 2017; 246: 46 52.
28. Ricci C, Gervasi F, Gaeta M, Smuts CM, Schutte AE, Leitzmann MF. Volumen de actividad física en relación al riesgo de fibrilación auricular. Un análisis de metarregresión no lineal. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 857 866.
29. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalencia, incidencia y riesgo de por vida de la fibrilación auricular: el estudio de Rotterdam. *Eur Heart J* 2006; 27: 949 953.
30. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Riesgo de por vida para el desarrollo de fibrilación auricular: el estudio del corazón de Framingham. *Circulación* 2004; 110: 1042-1046.
31. 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, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB, BiomarcARE Consortium. Diferencias y similitudes de sexo en la epidemiología de la fibrilación auricular, los factores de riesgo y la mortalidad en cohortes de la comunidad: resultados del Consorcio BiomarcARE (Biomarcador para la evaluación del riesgo cardiovascular en Europa. *Circulación* 2017; 136: 1588 1597.
32. 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. Riesgo de por vida de fibrilación auricular según niveles óptimos, limitrofes o elevados de factores de riesgo: estudio de cohortes basado en datos longitudinales del 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. ¿Los factores de riesgo cardiovascular también están asociados con la incidencia de fibrilación auricular? Una revisión sistemática y sinopsis de campo de 23 factores en 32 cohortes poblacionales de 20 millones de participantes. *Thromb Haemost* 2017; 117: 837 850.
34. Feghaly J, Zakka P, London B, MacRae CA, Refaat MM. Genética de la fibrilación auricular. *Asociación J Am Heart* 2018; 7: e009884.
35. Abdulla J, Nielsen JR. ¿El riesgo de fibrilación auricular es mayor en los deportistas que en la población general? Una revisión sistemática y un metaanálisis. *Europace* 2009; 11: 1156 1159.
36. Alonso A, Jensen PN, Lopez FL, Chen LY, Psaty BM, Folsom AR, Heckbert SR. Asociación del síndrome del seno enfermo con enfermedad cardiovascular incidente y mortalidad: Estudio de riesgo de aterosclerosis en comunidades y Estudio de salud cardiovascular. *Más uno* 2014; 9: e109662.
37. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loefer LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J. La enfermedad renal crónica está asociada con la incidencia de fibrilación auricular: el estudio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) . *Circulación* 2011; 123: 2946 2953.
38. Andersen K, Farahmand B, Ahlborn A, Held C, Ljunghall S, Michaelsson K, Sundstrom J. Riesgo de arritmias en 52 755 esquiadores de fondo de larga distancia: un estudio de cohorte. *Eur Heart J* 2013; 34: 3624 3631.
39. Asad Z, Abbas M, Javed I, Korantzopoulos P, Stavrakis S. La obesidad se asocia con fibrilación auricular incidente independiente del género: un metaanálisis. *J Cardiovasc Electrofisiol* 2018; 29: 725 732.
40. Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, Riboli E, Vatten LJ. Índice de masa corporal, grasa abdominal, masa grasa y el riesgo de fibrilación auricular: una revisión sistemática y un metaanálisis de dosis-respuesta de estudios prospectivos. *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. TFGE y albuminuria en relación con el riesgo de fibrilación auricular incidente: un metaanálisis del Jackson Heart Study, el Multiethnic Study of Atherosclerosis y el 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, Gussekloo J, den Elzen WPJ, 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. Función tiroidea dentro del rango normal, hipotiroidismo subclínico y riesgo de fibrilación auricular. *Circulación* 2017; 136: 2100 2116.
43. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Factores de riesgo independientes de fibrilación auricular en una cohorte poblacional. El estudio del corazón de Framingham. *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. Historia natural a largo plazo de pacientes adultos con síndrome de Wolff-Parkinson-White tratados con y sin ablación con catéter. *Circ Arritm Electrofisiol* 2015; 8: 1465 1471.
45. Chang SH, Kuo CF, Chou IJ, ver LC, Yu KH, Luo SF, Huang LH, Zhang W, Doherty M, Wen MS, Kuo CT, Yeh YH. Asociación de antecedentes familiares de fibrilación auricular con incidencia y resultados de fibrilación auricular: un estudio de cohorte familiar basado en la población. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 863 870.
46. Chen LY, Leening MJ, Norby FL, Roetker NS, Hofman A, Franco OH, Pan W, Polak JF, Witteman JC, Kronmal RA, Folsom AR, Nazarian S, Stricker BH, Heckbert SR, Alonso A. Carotid intima- grosor de la media y rigidez arterial y el riesgo de fibrilación auricular: el estudio Riesgo de aterosclerosis en las comunidades (ARIC), el Estudio multiétnico de aterosclerosis (MESA) y el Estudio de Rotterdam. *Asociación J Am Heart* 2016; 5.
47. Cheng M, Hu Z, Lu X, Huang J, Gu D. Ingesta de cafeína e incidencia de fibrilación auricular: metaanálisis de respuesta a la dosis de estudios de cohortes prospectivos. *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. Resultados a largo plazo en individuos con intervalo PR prolongado o bloqueo auriculoventricular de primer grado. *JAMA* 2009; 301: 2571 2577.
49. Conen D, Chiuve SE, Everett BM, Zhang SM, Buring JE, Albert CM. Consumo de cafeína y fibrilación auricular incidente en mujeres. *Soy J Clin Nutr* 2010; 92: 509 514.
50. Desai R, Patel U, Singh S, Bhuvra R, Fong HK, Nunna P, Zalavadia D, Dave H, Savani S, Doshi R. La carga y el impacto de la arritmia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: conocimientos de la muestra nacional de pacientes hospitalizados . *Int J Cardiol* 2019; 281: 49 55.
51. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. La ira y la hostilidad predicen el desarrollo de fibrilación auricular en los hombres en el Framingham Offspring Study. *Circulación* 2004; 109: 1267 1271.
52. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Fibrilación auricular parental como factor de riesgo de fibrilación auricular en la descendencia. *JAMA* 2004; 291: 2851 2855.
53. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalencia de fibrilación auricular en sujetos de edad avanzada (Estudio de salud cardiovascular). *Soy J Cardiol* 1994; 74: 236 241.
54. Giacomantonio NB, Bredin SS, Foulds HJ, Warburton DE. Una revisión sistemática de los beneficios para la salud de la rehabilitación con ejercicios en personas que viven con fibrilación auricular. *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, Cuervos U, Rosin L, Stegink W, Steinbeck G, Vardas P, Vincent A, Walter M, Breithardt G, Camm AJ. Reducción integral del riesgo en pacientes con fibrilación auricular: opciones diagnósticas y terapéuticas emergentes
- Informe de la 3ª Conferencia de consenso de la Red de Competencia en Fibrilación Auricular / Asociación Europea del Ritmo Cardíaco. *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. Perfiles proteómicos y riesgo de nuevos fibrilación auricular de inicio: Framingham Heart Study. *Asociación J Am Heart* 2019; 8: e010976.
57. Kwok CS, Anderson SG, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Actividad física e incidencia de fibrilación auricular: revisión sistemática y metaanálisis. *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,

- Sliva K, Varela G, Vilahur G, Weiss T, Boriani G, Rocca B. Terapia antitrombótica en fibrilación auricular asociada con valvulopatías: resumen ejecutivo de un documento de consenso conjunto de la European Heart Rhythm Association (EHRA) y la European Society of Cardiology Grupo de trabajo sobre trombosis, respaldado por el Grupo de trabajo de la ESC sobre valvulopatías cardíacas, Sociedad de arritmias cardíacas de África del Sur (CASSA), Sociedad de ritmo cardíaco (HRS), Sociedad de ritmo cardíaco de Asia Pacífico (APHRS), Asociación de corazón de Sudáfrica (SA Heart) y 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. Arritmias en adultos con cardiopatías congénitas: ¿cuáles son los factores de riesgo de arritmias específicas? *Estimulación 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, Ellorin PT, Benjamin EJ. Asociación entre fibrilación auricular familiar y riesgo de fibrilación auricular de nueva aparición. *JAMA* 2010; 304: 2263-2269.
61. May AM, Blackwell T, Stone PH, Stone KL, Cawthon PM, Sauer WH, Varosy PD, Redline S, Mehra R, Grupo de estudio Sleep MROS (Resultados de los trastornos del sueño en hombres mayores). La respiración con trastornos del sueño central predice la aparición de fibrilación auricular en hombres mayores. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 783-791.
62. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Pacientes con fibrilación auricular y enfermedad de las arterias coronarias: doble problema. *Adv Ciencia médica* 2018; 63: 30-35.
63. Monrad M, Sajadieh A, Christensen JS, Ketznel M, Raaschou-Nielsen O, Tjønneland A, Overvad K, Loft S, Sørensen M. Exposición a largo plazo a la contaminación del aire relacionada con el tráfico y riesgo de fibrilación auricular incidente: un estudio de cohorte. *Perspectiva de salud ambiental* 2017; 125: 422-427.
64. O'Neal WT, Efrid JT, Qureshi WT, Yeboah J, Alonso A, Heckbert SR, Nazarian S, Soliman EZ. Progresión del calcio de la arteria coronaria y fibrilación auricular: el estudio multiétnico de la aterosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: pii: e003786.
65. Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ, Juraschek SP, Ketyeyan SJ, Brawner CA, AlMallah MH. Aptitud cardiorrespiratoria y riesgo de fibrilación auricular incidente: resultados del Proyecto Henry Ford Exercise Testing (FIT). *Circulación* 2015; 131: 1827-1834.
66. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani Elinor PT, JW, McManus DD, Lubitz SA, Levy D, Cheng S, Vasan RS, Lee DS, Wang TJ, Benjamin EJ, Ho JE. La fibrilación auricular engendra insuficiencia cardíaca y viceversa: asociaciones temporales y diferencias en la fracción de eyección conservada versus reducida. *Circulación* 2016; 133: 484-492.
67. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, NewtonCheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellorin PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50 años Tendencias en la prevalencia, incidencia, factores de riesgo y mortalidad de la fibrilación auricular en el Framingham Heart Study: un estudio de cohorte. *Lanceta* 2015; 386: 154-162.
68. Shen J, Johnson VM, Sullivan LM, Jacques PF, Magnani JW, Lubitz SA, Pandey S, Levy D, Vasan RS, Quatromoni PA, Junyent M, Ordovas JM, Benjamin EJ. Factores dietéticos y fibrilación auricular incidente: el estudio del corazón de Framingham. *Soy J Clin Nutr* 2011; 93: 261-266.
69. Svensson T, Kitinski M, Engstrom G, Melander O. Estrés psicológico y riesgo de fibrilación auricular incidente en hombres y mujeres con puntuaciones conocidas de riesgo genético de fibrilación auricular. *Representante de ciencia* 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. Apnea obstructiva y central del sueño y riesgo de fibrilación auricular incidente en una cohorte comunitaria de hombres y mujeres. *Asociación J Am Heart* 2017; 6: pii.
71. Walkey AJ, Greiner MA, Heckbert SR, Jensen PN, Piccini JP, Sinner MF, Curtis LH, Benjamin EJ. Fibrilación auricular entre los beneficiarios de Medicare hospitalizados con sepsis: incidencia y factores de riesgo. *Soy corazón J* 2013; 165: 949-955.e3.
72. Zoller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Alto riesgo familiar de fibrilación auricular / aleteo auricular en familias múltiples: un estudio familiar a nivel nacional en Suecia. *Asociación J Am Heart* 2012; 2: e003384.
73. Lip GYH, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Evaluación de la puntuación de riesgo C2HEST como posible herramienta de detección oportunista para la fibrilación auricular incidente en una población sana (de un estudio de cohorte danés a nivel nacional). *Soy J Cardiol* 2020; 125: 48-54.
74. Yiin GSC, Li L, Bejot Y, Rothwell PM. Tendencias temporales en el accidente cerebrovascular asociado a fibrilación auricular y la anticoagulación premórbida. *Carrera* 2018: STROKEAHA118022249.
75. Akao M, Chun YH, Wada H, Esato M, Hashimoto T, Abe M, Hasegawa K, Tsuji H, Furuke K; Fushimi AFRegistry Investigators. Estado actual de los antecedentes clínicos de los pacientes con fibrilación auricular en una encuesta comunitaria: el Registro de FA de Fushimi. *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. Causas de muerte en pacientes japoneses con fibrilación auricular: Registro de fibrilación auricular de Fushimi. Resultados de Eur Heart J Qual Care Clin 2019; 5: 35-42.
77. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. Mortalidad por todas las causas en 272.186 pacientes hospitalizados con fibrilación auricular incidente 1995-2008: un estudio sueco de casos y controles a largo plazo a nivel nacional. *Eur Heart J* 2013; 34: 1061-1067.
78. Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA. Prevalencia, impacto e implicaciones económicas de la fibrilación auricular en el ictus: ¿qué avances se han realizado? *Neuroepidemiología* 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. Características y resultados de los pacientes con fibrilación auricular con o sin síntomas específicos: resultados de la PREFER en registro AF. Resultados de Eur Heart J Qual Care Clin 2016; 2: 299-305.
80. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impacto de la fibrilación auricular en el riesgo de muerte: el Framingham Heart Study. *Circulación* 1998; 98: 946-952.
81. Blum S, Muff C, Aeschbacher S, Ammann P, Erne P, Moschovitis G, Di Valentino M, Shah D, Schläpfer J, Fischer A, Merkel T, Kuhne M, Sticherling C, Osswald S, Conen D. Evaluación prospectiva de las diferencias relacionadas con el sexo en el estado de los síntomas y la percepción de la salud entre pacientes con fibrilación auricular. *Asociación J Am Heart* 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. Fibrilación auricular asintomática: correlatos clínicos, manejo y resultados en el Registro General Piloto de EORP-AF. *Soy J Med* 2015; 128: 509-518.e2.
83. Ceomdolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiología y tratamiento de la fibrilación auricular y el accidente cerebrovascular: revisión de datos de cuatro países europeos. *Tratamiento anti-accidente cerebrovascular* 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, Chang CE, Chen SA. Validación de una puntuación CHA2DS2-VASc modificada para la estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes asiáticos con fibrilación auricular: un estudio de cohorte a nivel nacional. *Carrera* 2016; 47: 2462-2469.
85. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY. ¿Los pacientes con fibrilación auricular con 1 factor de riesgo adicional de la puntuación CHA2DS2-VASc (más allá del sexo) deben recibir anticoagulación oral? *J Am Coll Cardiol* 2015; sesenta y cinco: 635-642.
86. Dagres N, Chao TF, Fenelon G, Aguinaga L, Benhayon D, Benjamin EJ, Bunch TJ, Chen LY, Chen SA, Darrieux F, de Paola A, Fauchier L, Goette A, Kalman J, Kalra L, Kim YH, Lane DA, Lip GYH, Lubitz SA, Marquez MF, Potpara T, Pozzer DL, Ruskin JN, Savelieva I, Teo WS, Tse HF, Verma A, Zhang S, Chung MK, Bautista-Vargas WF, Chiang CE, Cuesta A, Dan GA, Frankel DS, Guo Y, Hatala R, Lee YS, Murakawa Y, Pellegrini CN, Pinho C, Milan DJ, Morin DP, Nadein E, Ntaios G, Prabhu MA, Proietti M, Rivard L, Valentino M, Shantsila A. European Heart Rhythm Association (EHRA) / Heart Rhythm Society (HRS) / Consenso de expertos de la Sociedad de Ritmo Cardíaco de Asia Pacífico (APHRS) / Sociedad Latinoamericana de Ritmo Cardíaco (LAHRS) sobre arritmias y función cognitiva: ¿cuál es la mejor práctica? *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. Impacto clínico del estado de presentación asintomático en pacientes con fibrilación auricular paroxística y sostenida: Fushimi AF Registro. *Cofre* 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; Registro de resultados para un tratamiento mejor informado de los investigadores de fibrilación auricular. Asociación entre los síntomas fibrilación auricular, calidad de vida, y los resultados de los pacientes: resultados del Registro de los resultados para los mejor informados tratamiento de la fibrilación auricular (FA-Orbit). Resultados de Circ Cardiovasc Qual 2015; 8: 393-402.
89. Frost L, Engholm G, Johnsen S, Moller H, Henneberg EW, Husted S. Incidente de tromboembolismo en la aorta y las arterias renales, mesentéricas, pélvicas y de las extremidades después del alta del hospital con un diagnóstico de fibrilación auricular. *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. Prevalencia de isquemia cerebral silenciosa en fibrilación auricular paroxística y persistente y correlación con la función cognitiva. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1990-1997.
91. García-Fernández A, Roldán V, Rivera-Caravaca JM, Lip GYH, Marín F. Aplicabilidad de la puntuación CHA2DS2-VASc modificada para la estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes caucásicos con fibrilación auricular. *Eur J Intern Med* 2017; 38: e21-e22.
92. Gleason KT, Nazarian S, Dennison Himmelfarb CR. Síntomas de fibrilación auricular y sexo, raza y malestar psicológico: revisión de la literatura. *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. Causas de muerte en pacientes anticoagulados con fibrilación auricular. *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, Mallerder 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, Zacharzowsky U, Andrie R, Wetzel U, Neuser H, Wunderlich C, Kühlen 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 34 025 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, Lekieffre 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: 766–796.
 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, Schoepfer H, Briel M, Osswald S, Conen D. Risk of hospital admissions in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2019; 35: 1332–1343.
 111. Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen 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. 2016; 388: 829 Rhythm control in atrial fibrillation. *Lancet* 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 nonvalvular atrial fibrillation: data from ROCKET AF. *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 AF 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 meta-analysis. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1761–1768.
 123. Schnabel RB, Michal M, Wilde S, Wittink 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, Pecen L, Ojeda FM, Lucerna M, Rzyayeva 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, Navikaite A, Serpytiene E, Barysiene J, Marinskis G, Jatuzis D, Petrulioniene Z, Laucevicus A, Serpytis P. Impact of atrial fibrillation on cognitive function, psychological distress, quality of life, and impulsiveness. *Am J Med* 2018; 131: 703.e1–703.e5.
 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, Merioui I, Murin J, Naditch-Brule L, Ponikowski P, Rosenqvist M, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Brette S, Neill JO; RealiseAF investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF 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. Streum 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 patients with atrial fibrillation. *Chest* 2007; 132: 1259–1264.
 133. Ugowe FE, Jackson LR. 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 in patients 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 the atrium? *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, Bainey 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. Sepelhi Shamloo A, Dagres 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, Müller 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, Schwenkglens M, Kuhne M, Osswald S, Swiss AFSI. 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, Hendricks 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, Petrelli D. Atrial fibrillation burden and atrial fibrillation type: clinical significance and impact on the risk of stroke and decision making for long-term anticoagulation. *Vascu 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 Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017; 19: 1757–1758.
149. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., 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, Hesse C, Hung J, Kalman JM, Sanders P, Worthington J, Yan TD, Zwar 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; doi: 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 in patients 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, Crompton AE, Murphy SA, Lanza H, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E; ENGAGE AF-TIMI 48 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, Lokhnygina 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, McAnulty 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, Abe 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. Nieuwlaet 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 withholding 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, Ornter A, Begley D, Leslie SJ. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective 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 CP, 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, Hoit 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, Giotzer TV, Gwynne K, Hankey GJ, Harbison J, Hillis GS, Hills MT, Kamel H, Kirchhof P, Kowey PR, Krieger D, Lee VVY, Levin LA, Lip GYH, Lobban T, Lowres N, Mairesse GH, Martinez C, Neubeck L, Orchard J, Piccini JP, Poppe K, Potpara TS, Pueroellner H, Rienstra M, Sandhu RK, Schnabel RB, Siu CW, Steinhilb S, Svendsen JH, Svennberg E, Themistoclakis S, Tieleman RG, Turakhia MP, Tveit A, Uittenbogaart SB, Van Gelder IC, Verma A, Wachter R, Yan 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, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J, Banerjee A, Gorenek B, Brachmann J, Varma N, Glotz de Lima G, Kalman J, Claes N, Lobban 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 Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (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 incident 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, Halatska 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, Fawcitt 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. Steinhilb 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, Haessler 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, Giotzer 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, Yan B. Searching for atrial fibrillation poststroke: 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, Zwan N, Peiris D, Kamaladasa Y, Li J, Neubeck L. Screening for atrial fibrillation during influenza vaccinations by primary care nurses using a smartphone electrocardiograph (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, Pankaala 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, Siu 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 II 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 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, Karpertas 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. WatchBP 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, Vanduyhoven P, Dendale P, Heidebuchel 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 (TRIIPS 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 handheld, 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 Haemostasis* 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 there enough evidence to recommend opportunistic or systematic screening? *Int J Epidemiol* 2018; 47: 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 J, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C, Gravenor MB. Assessment of remote heart rhythm sampling using the AliveCor heart monitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF Study. *Circulation* 2017; 136: 1784–1794.
 219. Turakhia MP, Shafirin J, Bogner 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 Haemostasis* 2013; 110: 213–222.
 225. Engdahl J, Andersson L, Mirkaya 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, Grotzer TV, Santini M, West TM, De Melis 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 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, Weijts B, Zwartkruis VW, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Brugemann J, Geelhoed B, Hillege HL, Tukkier R, Hemels ME, Tieleman RG, Ranchor 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, Purnham Y, Ojeda FM, De Caterina 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, Poçi D. Assessment of atrial fibrillation specific symptoms before and 2 years after atrial fibrillation ablation: do patients and physicians differ in their perception of symptom relief? *JACC: Clinical Electrophysiology* 2017; 3: 1168–1176.
 232. Sandhu RK, Smigorski 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 HD, Jr., Raich DW, Ezekowitz MD; Sotalol Amiodarone 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 Restoration of W, Lewis NT, Tan LB, Tayebjee MH. early and late sinus rhythm results in 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 F, Jr., 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 JI, 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, Marchinski 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, Raviele 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, Tukkier R, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC; RACE Investigators. Targeted therapy of underlying conditions 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, Giszarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kenneback G, Rubulis A, Malmberg H, Raatikainen P, Lonnert-Holm S, Hognlund 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 followup? *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, Gorennek 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: AF and 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 left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009; 119: 1758-1767.
252. Carmeli 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 nonvalvular atrial 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, Zuhke 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, Gorennek B, Conti JB, Keegan R, Power S, Hendriks J, Ritter P, Calkins H, Viola 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 Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (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 multiperspective IPA 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 in 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, Kiene 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, Aki 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: e1S-e23S.
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: 1691-1700.
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 mAFa (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, Tajar C, de Barros ESPGM, 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, Quaglini S. The role of nurses in e-health: the MobiGuide 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; 2. doi:10.1177/2333721416672970. Published 2016 Oct 7.
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 AM, 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, Knocheimann 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, Aguiar C, Leonard AC, Arduser 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 ESPGM, 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. Wijtviert E, Tieleman RG, van Gelder IC, Pluymaekers NAHA, Rienstra M, Folkeringa RJ, Bronzwaer P, Elvan A, Elders J, Tukkie R, Luermans JGLM, Van Asselt 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, Gilbert 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 in patients with atrial fibrillation: quantification, major determinants and implications for integrated holistic management of the arrhythmia. *Europace* 2020; doi:10.1093/europace/euaa210.
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, GP, Schneider EC. Westert 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;doi:10.1093/europace/euaa253.
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 Haemostasis* 2019; 19: 1695-1703.
321. Pastori D, 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, Burnsides 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 in patients 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, Milonis H, Spengos K, Makaritis 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. Sepelhi Shamloo A, Bollmann A, peptides: Dagres N, Hindricks G, Arya A. Natriuretic biomarkers for atrial 2020; 109: 957-966. fibrillation management. *Clin Res Cardiol*
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, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel 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: 2168-74.
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 Goldhaber TB, Christensen B, Overvad TF, Lip GYH, 1 versus type 2 SZ, Jensen MB. Type 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-VA 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: pii: JAHA.117.006490. doi: 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 IC, 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. Tomasdotir 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. doi: 10.1055/s-0040-1710014. Epub ahead of print.
362. Marzona I, Proietti M, Farcomeni A, Romiti GF, Romanazzi I, Raparelli V, Basili S, Lip GYH, Nobili 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: 640.e9-17.

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-AT 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, Pomeroy 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 90.
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 oral 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: 27410.
381. Fauchier L, Clementy N, Bisson A, Ivanov 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 'lone' atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 319 326.
386. Weijts 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, Alkhatib 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, Pomeroy 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 ED. 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, Kotecha 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* 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: pii: 91455. doi: 10.1172/jci.insight.91455.
402. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, 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: the mAF-App 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, Norrving 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-TT(2)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 Pharmacother* 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, Alkhalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerdal 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, Spinar 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, Lanas-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; GLORIAAF 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, Amarencio P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels 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, Lanas 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 and 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. ACTIVE Investigators, 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, Roaloe 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 A, Alghaiatskiri 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 GARFIELDAF 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 Jr, 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, Jr., 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 to 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, Protodopov 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 follow up 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, Bongioni 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, Paziard O, Venier S, Deharo JC, Gras D, Klug D, Mansourati J, Monteslotes C, 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. Thorascopic 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, Teoh K, Lamy AF, Connolly SJ, Laroche C, Carrier M, Occlusion Study II (LAAOS II). *Can J Cardiol* 2013; 29: 1448 1453.
 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 JJ Jr, 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, Folkerlinga 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: i3189.
 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; Fushimi 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: a systematic 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 D, SSL, Sepsis 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. Pastor 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 risk factor: 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 Cardiol* 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 cardiac surgery: 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, Manzanao 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. Ullmoen 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. Ullmoen 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, Hegselmann 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, Phipps 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, Zegar 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, GarciaDominguez 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. Gheorghiade 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, Piorkowski C, Weber K, Hanselmann A, Oldhafer M, Schallhorn S, von der Leyen H, Schroder C, Veltmann 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. Clemons 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, Siostrzonek 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, ESC Committee for Practice Guidelines, 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, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Simes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreaanu 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: a crossover 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, Milani 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, Napierkowski 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 pilscainide. *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, Krittaphong R, Mont L, Morillo CA, Nielsen JC, Oral H, Pappone C, Santinelli V, Weerasooriya R, Wilber DJ, Gersh BJ, Josephson ME, Katritsis DG. Radiofrequency 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. Radiofrequency 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, MorenoWeidmann Z, Trenk D, Neumann FJ, Lehmann 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, Erkuner O, Berg J, Nieuwlaar R, de Vos CB, Weijls 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 Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF) 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 M, 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. *Gend 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, Le Heuzey 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 3year 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 anteriorlateral 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, Kozlarsz A, Amit G, Chu VA, Whitlock RP, Belley-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 energy shocks for cardioverting atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2020; 41: 626 631.
558. Pluymaekers N, Dudink E, Luermans J, Meeder JG, Lenderink T, Widdershoven J, Bucx JJ, 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, Moskvitch 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, Borggrefe 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, Savelieva 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: 50A-54A; discussion 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, Amato 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. Letellier 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, Fahrbach K, Phatak H, Avelisyan 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, Beach 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. Akeel 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. Beach 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, Hyypola H, Leikkala 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, Luzi 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, Xn 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, Lavallo 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-Gamendia 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 in patients 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, Kammner J, Kypta 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, Weijls B, Fairley AM, Lewalter T, Maggioni AP, Martin A, Ponikowski P, 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, Borggrefe 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, Pisanisi 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 A, Tavazzi L, Vardas P, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse G, Perez-Villacastin J, Riah 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, Riah 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, Dagres N, on the 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, Raungattanaamporn O, Bhuripanyo K, Sriratanasathavorn C, Pooranawattanukul 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; 86 Suppl 1: S8-16.
606. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pasotto 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, Gugiotta 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 radiofrequency 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 (STOP AF) 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: e004549.
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 in patients 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, Fumkrantz 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: a multicenter randomized trial in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2747-2757.
614. Hakalahti A, Biancari 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, Noelker G, Ardashev 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. Nedić S, Kosiuk J, Koutalas E, Kornej J, Sommer P, Arya A, Richter S, Rolf S, Huser 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, Henweg 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 GYH, 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, Aytemir 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, Beinart R, Traykov V, BlomstromLundqvist 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 KC, 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. Preablation predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace* 2009; 11: 158–163.
643. Jongnarangsinn K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Boonyapisit W, Pelosi F, Jr., 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. Mattiello 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, Tsuneka 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, Bintiok M, Thongprayoon C, Bathini T, Boonpheng B, Sharma K, Chokesuwattanaskul R, Srivati 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, Harari D, Mahapatra S, Lambert H, Mansour M. Randomized, controlled trial of the safety and effectiveness of a contact force-sensing irrigated catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) 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, Jordans L, Merkely 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 CASTLEAF trial: catheter ablation for patients with atrial fibrillation and heart failure in routine practice. *Heart Rhythm* 2020; 17: 1057–1065.
659. Kuck KH, Merkely 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, Dello Russo 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, Haldar 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, Goromonzi F, Sawhney V, Duncan E, Page SP, Ullah W, Unsworth B, Mayet J, Dhinoja M, Earley MJ, Sporton S, Schilling RJ. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF 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, Mojadidi 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. Briceno 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, Nanenti V, Sella 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. Dagres N, Varounis C, Gaspar T, Piorkowski C, Eitel C, Iliodromitis EK, Lekakis JP, Flevary 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, Berrueto A, Matiello M, Benito B, Sitges M, Vidal B, de Caralt 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, McElerry 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. Dukkapati SR, Cuoco F, Kutinsky I, Aryana A, Bahnson TD, Lakkireddy D, Woollett I, Issa ZF, Natale A, Reddy VY; HeartLight 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, Tressl 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, Dresing T, Ti Callahan, 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 Shamlou A, Lenarczyk R, Kalarus Z, Arya A, Kircher S, Dharma 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 Lasso technique. *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 reconstructions. *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, Fumkranz 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, Haywood GA, O'Neill M, Lambiase 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, Clémenty J, Haïssaguerre M. Stepwise catheter ablation of chronic atrial fibrillation: importance of discrete anatomic sites for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: S28–S36.
706. Aienza 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. Stavakis 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, Gallighouse GJ, Bailey S, Zagrodzky JD, Hongo RH, Beheiry S, Santangeli P, Casella M, Dello Russo A, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Lakireddy D, Tondo C, Natale A. Left atrial appendage isolation in patients with longstanding persistent atrial fibrillation: 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, Gallighouse GJ, Horton RP, Hranitzky PM, Sanchez JE, Halbfass P, Muller P, Schade A, Deneke T, Tomassoni GF, Natale A. Acute and early outcomes 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, Borras 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, Isaaz 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, Panikar 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. Biallateral 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-Lost-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, Dagues N, Richter S, Breithardt OA, Dinov B, Husser D, Eitel C, Gaspar T, Piorkowski 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, Cheng 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. Wazni O, Marrouche NF, Martin DO, Gillinov AM, Saliba W, Saad E, Klein A, Bhargava M, Bash D, Schweikert R, Erciyes D, Abdul-Karim A, Brachman J, Gunther J, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Natale A. Randomized study comparing combined pulmonary vein-left atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein-left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108: 2479–2483.
734. 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.
735. 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.
736. 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.
737. 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.
738. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Baranova V, Losik D, Baimanova 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.
739. 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.
740. 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.
741. Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, Duncan ER, Lovell MJ, Tayebjee MH, Ullah W, Siddiqui MS, Mc LA, Richmond L, Kirby C, Ginks MR, Dhinoja M, Sporton S, Earley MJ, Schilling RJ. Point-by-point radiofrequency ablation versus the cryoballoon or a novel combined approach: a randomized trial comparing 3 methods of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation (the Cryo Versus RF trial). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26: 1307–1314.
742. Squara F, Zhao A, Marijon E, Latcu DG, Providencia R, Di Giovanni G, Jauvert G, Jourda F, Chierchia GB, De Asmundis C, Cicone 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.
743. Straube F, Dorwarth U, Ammar-Busch S, Peter T, Noelker G, Massa T, Kuniss M, Ewertsen NC, Chun KR, Tebbenjohanns J, Titz 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.
744. 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.
745. Boveda S, Providencia R, Defaye P, Pavin D, Cebon 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.
746. Kuck KH, Fumkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schluter M, Elvan A, Lim HW, Kueffer FJ, Arentz T, Albenque JP, Tondo C, Kuhne M, Sticherling 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.
747. 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.
748. 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.
749. Mortzell D, Arbelo E, Dages N, Brugada J, Laroche C, Trines SA, Malmberg H, Hoglund 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.
750. 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.
751. 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.
752. 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.
753. 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.
754. Cardoso R, Mendirichaga R, Fernandes G, Healy C, Lambrakos LK, VilesGonzalez JF, Goldberger JJ, Mitrani RD. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27: 1151–1159.
755. Kabunga P, Phan K, Ha H, Sy RW. Meta-analysis of contemporary atrial fibrillation ablation strategies: irrigated radiofrequency versus duty-cycled phased radiofrequency versus cryoballoon ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2016; 2: 377–390.
756. Bollmann A, Ueberham L, Schuler E, Wiedemann M, Reithmann C, Sause A, Tebbenjohanns J, Schade A, Shin DI, Staudt A, Zacharzowsky U, Ulbrich M, Wetzel U, Neuser H, Bode K, Kühlen 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.
757. Ueberham L, Schuler E, Hindricks G, Kühlen R, Bollmann A. SAFER. *Eur Heart J* 2018; 39: 2023–2024.
758. 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.
759. Boersma LV, van der Voort P, Debruyne P, Dekker L, Simmers T, Rossenbacker T, Balt J, Wijffels M, Degreaf 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.
760. 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.
761. 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 ISolation with Laser-BalloON versus radiofrequency Ablation: RATISBONA trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018; 29: 733–739.
762. De Greef Y, Stroker E, Schwagten B, Kupics K, De Cock J, Chierchia GB, de Asmundis C, Stockman D, Buysschaert 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.

763. 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.
764. 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.
765. Szegei N, Szeplaki G, Herczeg S, Tahin T, Sallo Z, Nagy VK, Osztheimer 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.
766. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka 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.
767. 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 antral 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.
768. 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, Kotturk 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, Khairi 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 antral 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 stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 308 317.
779. Scherr D, Khairi P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, Ramoul K, Komatsu Y, Roten L, Jadidi A, Linton N, Pedersen M, Daly M, O'Neill M, Knecht S, Weerasooriya R, Rostock T, Manninger 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). Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305763/> (accessed 20 April 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, Buyschaert 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, Wittert 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 JI, 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, Beretty WL, Al-Jazaini 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, Dagres N, Arbore 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, Lutomsy B, Klemm H, Servatius H, Drezewitz 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 Miura F, Watanabe T, T, Morishima I, 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, Khairi 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, Rissius 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 F Jr, 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 arrhythmia 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, Philips 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 (POWDER AF): results from a multicentre randomized 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, Stummer 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 preand 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. Sepehri Shamloo A, Dagres 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 Cardiol 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 WI, Schweikert RA, Natale A. Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a 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: 193 200.
814. Mohanty S, Mohanty P, DIB L, Bai R, Trivedi C, Santangeli P, Santoro F, Hongo R, Hao S, Beheiry S, Burkhardt D, Gallinghouse 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: 293 297.
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 RJ Jr. 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 RJ Jr., Gillinov AM, Bakaeen FG, Edgerton JR, Philpott JM, McCarthy PM, Boling 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, multicentre 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, BlomstromLundqvist 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, Deja M, 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; doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.07.099.
833. Gillinov AM, Bakaev F, McCarthy PM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Pettersson G, Sabik JF 3rd, Najam F, Hill KM, Svensson LG, Cosgrove DM, Marrouche N, Natale 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 JF, 3rd, 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 RJ Jr, 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 doubleblind 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 Jr, O'Brien SM, Griffith BP, Peterson ED. 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 RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, 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, DEA C, Mugnai G, Irfan G, Hunuk B, Stroker E, Hacıoglu E, Umrain V, Beckers S, Czaplaj J, Wellens F, Nijs J, Brugada P, M LAM, 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, Zdarska 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 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 RJ Jr. 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 16 274 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, Eitel 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, Lehmacher 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 fibrillation 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, Pelekh 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 CV Jr, De Caterina R, Renda G, Kirchhof P. Direct oral anticoagulants halve 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, Krijnik 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, Balasubramaniam R, De Chillou 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, Haeusler 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, Reimertz 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 CardioThoracic 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, Haldal 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, LafuenteLafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD005049.
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 AMiodarone after Catheter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebocontrolled 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. Longterm effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-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, Vazquez Blanco M; GEFCA 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 HD Jr, 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, Andrade JG, Dubuc M, Talajic 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, Lazzeri 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 2005; 118: 706–714. the thyroid. *Am J Med*
907. Colby R, Geyer H. Amiodarone-induced 2017; 30: 23–26. pulmonary toxicity. *JAAPA*
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 GC, 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, Selton O, de la Chaise AT, De Chillou C. 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 X, Tyler J, Weiss R, Kalbfleisch S, Hummel J, Augostini 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 Rhythm/Rhythmnorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study). *Am J Cardiol* 2002; 90: 1300–1306.
922. Pritchett EL, Page RL, Carlson M, Undesser K, Fava G; Rhythm 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, Tchermey-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-Brulle L, Page RL, Crijns HJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedrone on clinical end points 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 P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidebuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanus 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, Budlin 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, Porfiliro 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: 1932–1939.
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, Torstensson I, Abjom 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. Coplen 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, Crijs 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. Dagres 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 metaanalysis. *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)-Added trial. *Am Heart J* 2006; 151: 985 991.
958. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneastam 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 reninangiotensin 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, Allesie 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, Hurley S, Kleiman J, Gattin 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. Kulkamp 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. Nergård 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

- 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, Mavrikas 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 drugs 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, Somberg JC, Molnar J. Efficacy of intravenous and oral sotalol in pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Cardiology* 2017; 136: 52-60.
 993. Agusalala K, Oesterle A, Kulkarni C, Caprio T, Subacius 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 J-F, 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. Longterm 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. Watanabe N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 155: 310-315.
 1004. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, 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, Mevarden 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, Streu M, Stubblefield T, Rytlewski J, Parvathaneni 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 C Jr, Weisse 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. Voskoboinik 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, Sama 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, Sibiltz KL, Lindschou J, Gluud C, Taylor RS, Svendsen JH, Berg SK. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD011197.
1025. Dzekha 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, Ruilope 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. 2018 ESC/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, Kewelelo 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, Harrop 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 ADVANCE study. *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, Paoloisso P, Carbonara O, Capoluongo MC, Lascar N, Pace C, Sardu C, Passavanti B, Barbieri M, Mauro C, Paoloisso 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, Jamal 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 Y, 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 ER, 3rd, 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 RW, 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 PJ Jr, 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, Alqaayobi 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 CARDIOrespiratory 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.e2.
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 EURObservational 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, Kalarus Z, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. 'Real-world' management and outcomes of patients with paroxysmal vs. non-paroxysmal atrial fibrillation in Europe: the EURObservational 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 in 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, Briseno-Cruz 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, Loefer L, Cushman M, Alonso A. Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2015; 131: 1843 1850.
1063. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodnava 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 Med* 2014; 174: 107 114.
1064. Krale V, Schneider K, Lang S, Suselbeck T, Borggrete 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, Zakrotsky 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 outcomes 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, Cusset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil 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, Dagres 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, Vaitinen 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-PLOER 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, Mehilli 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, Saraffo 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, Mikkelsen 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 AW, ten Berg JM, for the WOEST 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, Manassie 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 in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 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 Med* 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 meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2018; 39: 1726 1735a.
1084. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, Granger CB, Verheugt FWA, Li J, Ten Berg JM, Saraffo 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, Labinaz 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. Saraffo N, Martischni A, Wealer J, Mayer K, Mehilli 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. Verilinden 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, Haeusler 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. Pikijs S, Sztrihla 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, Tremniet KM, Majoie CB, Marquering HA, Mazya 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, Previti 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, Tsigoulis G, Vadiokias K, Liantinioti C, Chondrogianni M, Bovi P, Carletti M, Cappellari M, Zedde M, Ntaios G, Karagiorgi E, Athanasakis G, Makaritsis 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, Cimmini 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, Florini 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, Gourbali 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 NonVitamin-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 (NAVF) 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, Papavasiliou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-Kantagonist oral 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, Mundi H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shmalov N, Mikulik
- R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarengo 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 J, Peacock WF, Shoamaneh
- 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; RESPECT ESUS 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, Mundi 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 NAVIGATE ESUS randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2019.
1111. Geisler T, Poli S, Meisner C, Schreieck 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, Schabet 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 poststroke patients: a French nationwide study. *J Am Heart Assoc* 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; CRYSTAL AF 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, Jurries 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, Hogue 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, Chabrier H, Hennerici M, Wong YK, Mak HKF, Prats-Sanchez L, Martinez-Domeno A, Inamura S, Yoshifuji K, Arsava EM, Horstmann S, Purrucker J, Lam BYK, Wong A, Kim YD, Song TJ, Schrooten M, Lemmens R, Eppinger S, Gattlinger T, Uysal E, Tanriverdi Z, Bornstein NM, Assayag EB, Hallevi 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, Mattie HP, Panos LD, Mas JL, Legrand L, Karayiannis C, Phan T, Gunkel S, Christ N, Abrego J, Leung T, Chu W, Chappell F, Makin S, Hayden D, Williams J, Kooi ME, van DamNolen DHK, Barbato C, Browning S, Wiegertjes K, Tuladhara 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 DN, Fazekas F, Thijs V, Heo JH, Mok V, Velkamp 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, Califf 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. Ros N, 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, Shestakova 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. EAFT (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, Dagne JM, Janssen H, Garcia Burgos J, Blake P. Non-vitamin-K oral 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-Adisakopha 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 Jr, 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 IIIb clinical trials. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 466-475.
1136. Pollack CV Jr, 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, Cumutte 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 andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380: 1326-1335.
1138. Levi M, Moore KT, Castillejos CF, Kubitz D, Berkowitz SD, Goldhaber SZ, Raghoobar 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, Maa 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 GW, Rajda M, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes 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, Nihoyannopoulos 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, Sattler 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, Toharu T, Iguchi N, Misu 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 TM 3rd, 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 TM 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.
11547. 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 'valvular 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, Wohrle J. Apixaban in patients with atrial fibrillation after transfemoral aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 66 74.
1164. Dansas GD, Tijssen JGP, Wohrle 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 Med* 2020; 382: 120 129.
1165. Eikelboom JW, Connolly SJ, MJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack 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, Graungaard 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, McMurry 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, Lanus 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. Violli 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.e15.
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. Hookey EW, Kraaijpoel N, Buller HR, van Es N. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Thromb Res* 2018; 170: 102 108.
1193. Kubitz 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, TorpPedersen 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 metaanalysis. *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, Venesdy 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, Ghia 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, Vincelette 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 Anticoagulation 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, Bozyl 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, Slatum PW. Warfarin use in nursing home residents: results from the 2004 national nursing home survey. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10: 25 36.e2.
1213. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof 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 EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Europace* 2017; 19: 722 733.
1216. Singh P, Arrevar 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 Med* 2012; 125: 773 778.
1221. Garwood CL, Corbett TL. Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 523 532.
1222. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. 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, Dingles C, Jumaquio 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 Soc* 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, Amson Y, Leibowitz M, Hoshen M, Avgil-Tsodik 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 J* 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, Shetakovska O, Connolly SJ, Eikelboom JW, Avezum A, Diaz R, Lanas 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 EstevePastor 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, Rosenblatt 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. Nieuwlaar R, Olsson SB, Lip GY, Camm AJ, Breithardt G, Capucci A, Meeder JG, Prins MH, Levy S, Crijns HJ; Euro Heart Survey Investigators. Guidelineadherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment 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. Purnah 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 highvolume 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, Deftereos Efremidis M, Vlachos K, Giannopoulos G, Kareliotis V, 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: longterm 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, Couti 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 F Jr, 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, Daniels 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 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, Maller J, 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 fibrillation 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 J* 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 adults with B, Vejstrup N, Sondergaard L. Anticoagulation in disease: the congenital heart 2015; 101: 424–429. who, the when and the how? *Heart*
 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. Ammass 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, Mechouff L, Arquizan C, Bejot Y, Vuillier F, Delante O, Guidoux C, Canaple S, Vaduva C, Dequatre-Ponchelle N, Sibon I, Garnier P, Ferrier A, Timsit S, RobinetBorgomano E, Sablot D, Lacour JC, Zuber M, Favrole P, Pinel JF, Apoll M, Reiner P, Lefebvre C, Guerin P, Piot C, Rossi R, Dubois-Rande JL, Eicher JC, Meneveau N, Lussan 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, Chateletier G; CLOSE Investigators. Patent foramen 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: 11399–11402.
 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, Tiedman 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 J* 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, Hiratsuka 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, Lesaka 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, Borras R, Berne P, Tolosana JM, GomezJuanatey A, Berrueto A, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Mont L, Brugada R, Brugada J. Patients with Brugada syndrome and implanted cardioverterdefibrillators: 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, Orezziak A, Baranowski R, Spiewak M, Marczak M, Klisiewicz A, Szepietowska 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 S, Baldinger SH, Medeiros-Domingo A, Saguner AR, Mueller-Burri SA, Wolber T, Haegeli LM, Krasniqi N, Tanner FC, Steffell J, Brunkhorst 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, Dagres 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 Rijnsing IA, Nannenber EA, Hermans-van Arbusini E, Elliott PM, Mogensen J, AJ, van Tintelen Ast JF, van der Kooi 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, Sellal 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, Lakdawala 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, Deveci B, Sahin O, Kiscak 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-positive status 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, Ferrari 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, Vidallat HJ, Jr., Spudis 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, Sieira 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, Farag 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, Kuszyk J, Schimpf R, Streiter F, Schoene N, 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 Med* 1979; 301: 1080-1085.
1336. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Deffereos 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 Buitellier M. Effect of propranolol 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: electrophysiologic findings and long-term 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 fibrillation cycle length. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1408-1414.
1342. Crijns 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. Drenth 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, Landberg 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, Lung 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 Surv* 2012; 67: 298–312.
1352. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 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 Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Eur Heart J* 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. Heidebuchel 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 J* 2002; 23: 477–482.
1361. Mont L, Tamborero D, 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-induced arrhythmias. *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, Berrueto 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, Heidebuchel 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, Selkoe 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, Bowditch ME, Ailawadi G, Kirkwood KA, Perrault LP, Parides MK, Smith RL 2nd, 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. Konstantino Y, Zelnik Yovel D, Friger MD, Sahar G, Knyazer B, Amit G. Postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery predicts long-term atrial fibrillation and stroke. *Isr Med Assoc J* 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, Beggato 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 M, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, Kato T, Kitadani J, Tabata H, Takeuchi A, Yamaue H. Randomized clinical trial of lisdolol 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 FTI, 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 PE Jr, Slack MK, Tisdale JE, Hilleman DE, Copeland JG. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery: metaanalysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 360 368.
1392. Riber LP, Christensen TD, Jensen HK, Højsgaard 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 pericardiotomy 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 pericardiotomy 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 JC, 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 DI, 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, Sharkey 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 TE, 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, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T, Gillis AM, Haugaa KH, Lip GYH, Van Gelder I, Malik M, Poole J, Potpara T, Savelleva 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 1565a.
1424. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, Stankovic GR, Seferovic PM, Ostojic MC, 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, Gatteringer 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, Ranchor 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. Atrialfibrillation 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, Papanastasi 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 J* 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, Ambrosio G, Alar 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;897190019828270.
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. Heidbuchel H, Dagres 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, Heidbuchel 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, Matsouka 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 NAM 3rd, 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 RL, 2nd, 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, Lanng MB, Graff C, Krieger D, Kronborg C, Holst AG, Kober L, Hojberg 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 a 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, Szekely 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. Gorenek BC, Bax J, Boriani G, Chen SA, Dagres N, Giotzer 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 Cardíaca 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, Kinsvater 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, Pouliot 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, Veriato R, Coro L, Mantovan R, Themistoclakis S, Raviele A, Pasotto 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, Sarras A, Villuendas R, Ali FS, Conde D, Hopman WM, Redfearn 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, Spitzberger 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 TB. 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, Dunselman 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-Isère-Puy-de-Dôme Trial of Atrial Flutter Investigators. Results from the Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme (LADIP) trial on atrial flutter, a 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, Tilz R, Chun J, Ernst S, Antz M, Grentz 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, NavaTownsend S, Pak HN, Rodríguez Diez G, Sauer W, Saxena A, Svendsen JH, Vanegas D, Vaseghi M, Wilde A, Bunch TJ; ESC Scientific Document Group, 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.