

Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS



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

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

Aprobada por la *European Stroke Organisation* (ESO)

Autores/miembros del Grupo de Trabajo: Paulus Kirchhof* (coordinador) (Reino Unido/Alemania), Stefano Benussi*¹ (coordinador) (Suiza), Dipak Kotecha (Reino Unido), Anders Ahlsson¹ (Suecia), Dan Atar (Noruega), Barbara Casadei (Reino Unido), Manuel Castellá¹ (España), Hans-Christoph Diener² (Alemania), Hein Heidbuchel (Bélgica), Jeroen Hendriks (Países Bajos), Gerhard Hindricks (Alemania), Antonis S. Manolis (Grecia), Jonas Oldgren (Suecia), Bogdan Alexandru Popescu (Rumanía), Ulrich Schotten (Países Bajos), Bart Van Putte¹ (Países Bajos) y Panagiotis Vardas (Grecia)

Revisores del documento: Stefan Agewall (Coordinador de Revisión de las GPC) (Noruega), John Camm (Coordinador de Revisión de las GPC) (Reino Unido), Gonzalo Barón Esquivias (España), Werner Budts (Bélgica), Scipione Carerj (Italia), Filip Casselman (Bélgica), Antonio Coca (España), Raffaele De Caterina (Italia), Spiridon Dfeterios (Grecia), Dobromir Dobrev (Alemania), José M. Ferro (Portugal), Gerasimos Filippatos (Grecia), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Bulent Gorenek (Turquía), Maxine Guenoun (Francia), Stefan H. Hohnloser (Alemania), Philippe Kolh (Bélgica), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Athanasios Manolis (Grecia), John McMurray (Reino Unido), Piotr Ponikowski (Polonia), Raphael Rosenhek (Austria), Frank Ruschitzka (Suiza), Irina Savelieva (Reino Unido), Sanjay Sharma (Reino Unido), Piotr Suwalski (Polonia), Juan Luis Tamargo (España), Clare J. Taylor (Reino Unido), Isabelle C. Van Gelder (Países Bajos), Adriaan A. Voors (Países Bajos), Stephan Windecker (Suiza), José Luis Zamorano (España) y Katja Zeppenfeld (Países Bajos)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.11.027>, *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:2-8.

*Autores para correspondencia:

Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, SWBH & UHB NHS Trusts, IBR, Room 136, Wolfson Drive, Birmingham B15 2TT, Reino Unido.

Correo electrónico: p.kirchhof@bham.ac.uk (P. Kirchhof).

Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital Zurich, Rämistrasse 100, 8091 Zurich, Suiza.

Correo electrónico: stefano.benussi@usz.ch (S. Benussi).

¹Representante de la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS).

²Representante de la *European Stroke Organisation* (ESO).

La lista de miembros del Comité de la ESC para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica y revisores del documento representantes de las sociedades nacionales de cardiología se recoge en el apéndice.

Asociaciones: *European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* (EACPR), *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI), *European Heart Rhythm Association* (EHRA) y *Heart Failure Association* (HFA).

Consejos: *Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions*, *Council for Cardiology Practice*, *Council on Cardiovascular Primary Care* y *Council on Hypertension*.

Grupos de Trabajo: Electrofisiología Celular Cardíaca, Farmacoterapia Cardiovascular, Enfermedad Cardíaca Congénita del Adulto, Trombosis, Valvulopatías.

El contenido de esta Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se ha publicado para uso personal y educativo solamente. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal*, o a los representantes autorizados de la ESC para estas cuestiones (journals.permissions@oup.com).

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

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

©2016 The European Society of Cardiology 2016. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com

Palabras clave:

Guía de práctica clínica • Fibrilación auricular • Anticoagulación • Antagonistas de la vitamina K • Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K • Oclusión de la orejuela izquierda • Control de la frecuencia cardíaca • Cardioversión • Control del ritmo cardíaco • Fármacos antiarrítmicos • Tratamiento de factores causales • Ablación con catéter • Cirugía de la FA • Reparación valvular • Aislamiento de venas pulmonares • Ablación auricular izquierda

TABLA DE CONTENIDOS

Abreviaturas	4	8.2. Componentes de la atención integral a la fibrilación auricular	18
1. Preámbulo.....	4	8.2.1. Participación del paciente	18
2. Introducción.....	5	8.2.2. Equipo multidisciplinario de fibrilación auricular	18
3. Epidemiología e impacto para los pacientes	6	8.2.3. Papel de los profesionales no especialistas.....	18
3.1. Incidencia y prevalencia de la fibrilación auricular	6	8.2.4. Uso de la tecnología para el cuidado de los pacientes con fibrilación auricular	18
3.2. Morbilidad, mortalidad y carga de la fibrilación auricular para el sistema de salud.....	6	8.3. Diagnóstico de los pacientes con fibrilación auricular	18
3.3. Impacto del tratamiento basado en la evidencia en los resultados en pacientes con fibrilación auricular	6	8.3.1. Evaluación recomendada para los pacientes con fibrilación auricular	18
3.4. Sexo	6	8.3.2. Pruebas adicionales para pacientes con fibrilación auricular seleccionados.....	19
4. Aspectos fisiopatológicos y genéticos que guían el tratamiento	7	8.4. Seguimiento estructurado.....	19
4.1. Predisposición genética	7	8.5. Definición de los objetivos del tratamiento de la fibrilación auricular.....	19
4.2. Mecanismos que conducen a la fibrilación auricular	8	9. Tratamiento para la prevención del accidente cerebrovascular en los pacientes con fibrilación auricular	19
4.2.1. Remodelado auricular y función de los canales de iones... 8		9.1. Predicción del riesgo de accidente cerebrovascular y riesgo hemorrágico	19
4.2.2. Mecanismos electrofisiológicos de la fibrilación auricular.....	8	9.1.1. Escalas de riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica	19
4.2.2.1. Inicio focal y mantenimiento de la fibrilación auricular	9	9.1.2. Anticoagulación para pacientes con CHA ₂ DS ₂ -VASC de 1 punto los varones y 2 puntos las mujeres.....	19
4.2.2.2. Hipótesis de múltiples ondas y rotores como fuente de la fibrilación auricular	9	9.1.3. Escalas de riesgo de sangrado	20
5. Diagnóstico y detección a tiempo de la fibrilación auricular	9	9.2. Prevención de accidentes cerebrovasculares	20
5.1. Fibrilación auricular manifiesta y silente.....	9	9.2.1. Antagonistas de la vitamina K.....	20
5.2. Detección de la fibrilación auricular silente.....	10	9.2.2. Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K	22
5.2.1. Detección de la fibrilación auricular mediante electrocardiograma en atención primaria.....	10	9.2.2.1. Apixabán.....	22
5.2.2. Monitorización prolongada para la fibrilación auricular paroxística.....	10	9.2.2.2. Dabigatrán.....	22
5.2.3. Pacientes con marcapasos y otros dispositivos implantados	11	9.2.2.3. Edoxabán	22
5.2.4. Detección de la fibrilación auricular en supervivientes a accidentes cerebrovasculares.....	11	9.2.2.4. Rivaroxabán	22
5.3. Detección del <i>flutter</i> auricular mediante electrocardiograma	11	9.2.3. Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K o antagonistas de la vitamina K.....	22
6. Clasificación de la fibrilación auricular	11	9.2.4. Anticoagulación oral de pacientes con fibrilación auricular y enfermedad renal crónica	24
6.1. Patrones de la fibrilación auricular	11	9.2.5. Anticoagulación oral para pacientes con fibrilación auricular en diálisis	24
6.2. Tipos de fibrilación auricular que reflejan diferentes causas de arritmia.....	11	9.2.6. Pacientes con fibrilación auricular que requieren trasplante renal.....	24
6.3. Carga sintomática en la fibrilación auricular	12	9.2.7. Tratamiento antiagregante como alternativa a la anticoagulación oral	24
7. Detección y control de los factores de riesgo y las enfermedades cardiovasculares concomitantes.....	13	9.3. Oclusión y exclusión de la orejuela izquierda.....	25
7.1. Insuficiencia cardiaca	13	9.3.1. Dispositivos de oclusión de la orejuela izquierda.....	25
7.1.1. Pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida	13	9.3.2. Oclusión o exclusión quirúrgica de la orejuela izquierda	25
7.1.2. Pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada	14	9.4. Prevención secundaria del accidente cerebrovascular	26
7.1.3. Pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio	14	9.4.1. Tratamiento del ictus isquémico agudo.....	26
7.1.4. Prevención de la fibrilación auricular en la insuficiencia cardiaca	15	9.4.2. Inicio de la anticoagulación tras un accidente isquémico transitorio o un ictus isquémico.....	26
7.2. Hipertensión.....	15	9.4.3. Inicio de la anticoagulación tras una hemorragia intracraneal.....	26
7.3. Valvulopatías.....	15	9.5. Estrategias para minimizar el riesgo de sangrado asociado al tratamiento anticoagulante	27
7.4. Diabetes mellitus	15	9.5.1. Hipertensión no controlada	27
7.5. Obesidad y pérdida de peso.....	15	9.5.2. Antecedente de sangrado	27
7.5.1. La obesidad como factor de riesgo.....	15	9.5.3. INR lábil y dosis adecuadas de anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K	27
7.5.2. Pérdida de peso en pacientes obesos con fibrilación auricular.....	15	9.5.4. Consumo excesivo de alcohol.....	28
7.5.3. Ablación con catéter en pacientes obesos.....	16	9.5.5. Caídas y demencia	28
7.6. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea del sueño y otras enfermedades respiratorias.....	16	9.5.6. Pruebas genéticas.....	28
7.7. Enfermedad renal crónica.....	16	9.5.7. Terapia puente en los periodos de interrupción transitoria de la anticoagulación oral	28
8. Abordaje integral de los pacientes con fibrilación auricular	16	9.6. Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas de los pacientes con fibrilación auricular anticoagulados... 29	
8.1. Datos que respaldan la atención integral a la fibrilación auricular.....	18	9.6.1. Tratamiento de sangrados leves, moderados y graves ... 29	

9.6.2. Anticoagulación oral para pacientes con riesgo de hemorragia o con evento hemorrágico	30	12.1. Combinación de fármacos antiarrítmicos y ablación con catéter	45
9.7. Tratamiento combinado con anticoagulantes orales y antiagregantes	30	12.2. Combinación de fármacos antiarrítmicos y marcapasos....	46
9.7.1. Tratamiento antitrombótico tras un síndrome coronario agudo e intervención coronaria percutánea en pacientes que requieren anticoagulación oral	30	13. Situaciones específicas	46
10. Tratamiento para el control de la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular	31	13.1. Pacientes frágiles y ancianos	46
10.1. Control agudo de la frecuencia cardíaca	32	13.2. Miocardiopatías/canalopatías hereditarias y vías accesorias	47
10.2. Control farmacológico de la frecuencia cardíaca a largo plazo	32	13.2.1. Síndrome de Wolff-Parkinson-White	47
10.2.1. Bloqueadores beta	32	13.2.2. Miocardiopatía hipertrofica	47
10.2.2. Bloqueadores de los canales del calcio no dihidropiridínicos	32	13.2.3. Canalopatías y miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	48
10.2.3. Digital	33	13.3. Deporte y fibrilación auricular	48
10.2.4. Amiodarona	33	13.4. Gestación.....	49
10.3. Objetivos de control de la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular	34	13.4.1. Control de la frecuencia cardíaca.....	49
10.4. Ablación del nódulo auriculoventricular y marcapasos.....	34	13.4.2. Control del ritmo cardíaco	49
11. Control del ritmo cardíaco en la fibrilación auricular	35	13.4.3. Anticoagulación.....	49
11.1. Restauración aguda del ritmo sinusal.....	36	13.5. Fibrilación auricular posoperatoria	49
11.1.1. Fármacos antiarrítmicos para la restauración aguda del ritmo sinusal («cardioversión farmacológica»)	36	13.5.1. Prevención de la fibrilación auricular posoperatoria	49
11.1.2. Estrategia de «pastilla en el bolsillo» (<i>pill in the pocket</i>) para la cardioversión realizada por los pacientes.....	36	13.5.2. Anticoagulación.....	50
11.1.3. Cardioversión eléctrica	36	13.5.3. Tratamiento para el control del ritmo cardíaco en la fibrilación auricular posoperatoria	50
11.1.4. Anticoagulación de pacientes sometidos a cardioversión.....	37	13.6. Arritmias auriculares en pacientes adultos con cardiopatía congénita.....	50
11.2. Tratamiento antiarrítmico a largo plazo	37	13.6.1. Estrategia general de tratamiento de las arritmias auriculares de pacientes adultos con cardiopatía congénita	50
11.2.1. Selección de fármacos antiarrítmicos para el tratamiento a largo plazo: la seguridad ante todo	38	13.6.2. Taquiarritmias auriculares y comunicación interauricular	50
11.2.1.1. Amiodarona	38	13.6.3. Taquiarritmias auriculares tras la cirugía de Fontan	51
11.2.1.2. Dronedarona	38	13.6.4. Taquiarritmias auriculares tras la corrección de la tetralogía de Fallot.....	51
11.2.1.3. Flecainida y propafenona	38	13.7. Tratamiento del <i>flutter</i> auricular	51
11.2.1.4. Quinidina y disopiramida	38	14. Participación del paciente, educación y autocuidado.....	52
11.2.1.5. Sotalol	39	14.1. Atención centrada en el paciente	52
11.2.1.6. Dofetilida	39	14.2. Educación integral del paciente.....	52
11.2.2. Electrocardiograma de 12 derivaciones como herramienta para identificar a los pacientes con riesgo de proarritmia.....	39	14.3. Autocuidado y decisiones compartidas.....	52
11.2.3. Nuevos fármacos antiarrítmicos	40	15. Lagunas en la evidencia	52
11.2.4. Efectos antiarrítmicos de fármacos no antiarrítmicos	40	15.1. Condicionantes más importantes que causan fibrilación auricular	52
11.3. Ablación con catéter	41	15.2. ¿En qué medida la fibrilación auricular obliga a tratamiento?	52
11.3.1. Indicaciones.....	41	15.3. Episodios de frecuencia auricular rápida y necesidad de anticoagulación	52
11.3.2. Técnicas y tecnologías.....	42	15.4. Riesgo de accidente cerebrovascular en poblaciones específicas.....	53
11.3.3. Resultados y complicaciones	42	15.5. Anticoagulación para pacientes con enfermedad renal crónica avanzada	53
11.3.3.1. Resultados de la ablación con catéter de la fibrilación auricular	42	15.6. Oclusión de la orejuela izquierda para la prevención de accidentes cerebrovasculares	53
11.3.3.2. Complicaciones de la ablación con catéter de la fibrilación auricular	42	15.7. Anticoagulación para pacientes con fibrilación auricular tras una complicación hemorrágica o un accidente cerebrovascular.....	53
11.3.4. Anticoagulación: antes, durante y después de la ablación.....	42	15.8. Anticoagulación y momento más adecuado para la cardioversión no aguda	53
11.3.5. Ablación de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca	43	15.9. Causas de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio en pacientes con fibrilación auricular	53
11.3.6. Seguimiento tras la ablación con catéter	43	15.10. Anticoagulación para pacientes con válvulas cardíacas biológicas (incluidos los implantes transcáteter de válvula aórtica) y valvulopatías no reumáticas	53
11.4. Cirugía de la fibrilación auricular.....	43	15.11. Anticoagulación tras la ablación «eficaz» con catéter.....	53
11.4.1. Cirugía de la fibrilación auricular concomitante	43	15.12. Comparación de fármacos para el control de la frecuencia cardíaca.....	53
11.4.2. Cirugía para el control del ritmo cardíaco	44	15.13. Ablación con catéter de la fibrilación auricular persistente y de larga duración.....	54
11.5. Elección de la estrategia de control del ritmo tras fracaso del tratamiento	44		
11.6. El equipo cardiológico de fibrilación auricular (<i>heart team</i>).....	45		
12. Tratamiento híbrido para el control del ritmo cardíaco.....	45		

15.14. Técnica óptima para repetir la ablación con catéter	54
15.15. Tratamiento combinado para mantener el ritmo sinusal...	54
15.16. ¿El tratamiento para el control del ritmo conlleva un beneficio pronóstico para los pacientes con fibrilación auricular?	54
15.17. Cirugía de la fibrilación auricular por toracoscopia electiva.....	54
15.18. Exclusión quirúrgica de la orejuela izquierda	54
15.19. Cirugía de la fibrilación auricular como procedimiento asociado.....	54
16. Mensajes clave de la guía sobre qué hacer y qué no hacer.....	54
17. Resumen de la estrategia de tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular	56
18. Anexo web.....	56
19. Apéndice.....	60
20. Bibliografía	61

Abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico
 AclCr: aclaramiento de creatinina
 ACO: anticoagulantes orales
 ACV: accidente cerebrovascular
 AHRE: episodios de frecuencia auricular rápida
 AI: aurícula izquierda
 AIT: accidente isquémico transitorio
 ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
 ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides
 AVK: antagonistas de la vitamina K
 AVP: aislamiento de venas pulmonares
 CABG: cirugía de revascularización coronaria
 CCA: cardiopatías congénitas del adulto
 CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer)
 CHADS₂: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad, diabetes, ictus (doble)
 CI: cardiopatía isquémica
 CV: cardiovascular
 CYP2D6: citocromo P450 2D6
 CYP3A4: citocromo P450 3A4
 DAI: desfibrilador automático implantable
 DE: desviación estándar
 EAC: enfermedad arterial coronaria
 ECA: enzima de conversión de la angiotensina
 ECDA: ensayo controlado con distribución aleatoria
 ECG: electrocardiograma
 ERC: enfermedad renal crónica
 ETE: ecocardiografía transesofágica
 FA: fibrilación auricular
 FAA: fármaco antiarrítmico
 FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 FFP: concentrados de complejo de protrombina de 4 factores
 FT: factor tisular
 FXII: factor XII
 GDF-15: factor 15 de diferenciación de crecimiento
 HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal (1 punto cada una), ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, ancianos (> 65 años), consumo concomitante de drogas/alcohol (1 punto cada uno)

HEMORR₂HAGES: enfermedad hepática o renal, abuso de etanol, historia de malignidad, edad > 75 años, trombocitopenia, riesgo de nueva hemorragia (doble), hipertensión no controlada, anemia, factores genéticos, riesgo excesivo de caídas, ictus previo
 HNF: heparina no fraccionada
 HR: *hazard ratio*
 HVI: hipertrofia ventricular izquierda
 i.v.: intravenoso
 IC: insuficiencia cardiaca
 IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada
 IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
 IC-FERm: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio
 ICP: intervención coronaria percutánea
 IL-6: interleucina 6
 IMC: índice de masa corporal
 INR: razón internacional normalizada
 IRAN: inhibición del receptor de la angiotensina y neprilisina
 lpm: latidos por minuto
 NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K
 NIHSS: escala de gravedad del ictus de los *National Institutes of Health*
 NNP: número de enfermos que es necesario tratar para que se produzca un efecto perjudicial
 OI: orejuela izquierda
 OR: *odds ratio*
 PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1
 PUFA: ácido graso poliinsaturado
 RF: radiofrecuencia
 RM: resonancia magnética
 RR: razón de riesgo
 RS: ritmo sinusal
 r-TPA: activador tisular del plasminógeno recombinante
 SAME-TT₂R₂: sexo (mujer), edad (< 60 años), historia médica (2 de los siguientes: hipertensión, diabetes, IM, EAP, insuficiencia cardiaca congestiva, ictus previo, enfermedad pulmonar, enfermedad renal o hepática), tratamiento (interacción de fármacos, como amiodarona), fumador (en los últimos 2 años; doble puntuación), raza (no caucásico; doble puntuación)
 SCA: síndrome coronario agudo
 TC: tomografía computarizada
 TFG: tasa de filtrado glomerular
 TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*
 TRT: tiempo en rango terapéutico
 TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado
 TV: taquicardia ventricular
 VI: ventrículo izquierdo
 VVI: marcapasos con detección y estimulación ventricular
 WPW: síndrome de Wolff-Parkinson-White

1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia de tratamiento posible para un paciente en particular, que sufre una enfermedad determinada, no solo teniendo en cuenta el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concreto. Las GPC y las recomendaciones deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio

diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto la debe tomar el médico responsable de su salud, en consulta con el propio paciente o, cuando proceda, con la persona encargada de sus cuidados.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS), además de otras sociedades y organizaciones científicas, han publicado un gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de manera clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC están disponibles en la sección de guías de la página *web* de la ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Las GPC de la ESC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

Los miembros de este Grupo de Trabajo fueron seleccionados por la ESC, incluidos representantes de la *European Heart Rhythm Association* (EHRA), la EACTS y la *European Stroke Organisation* (ESO), en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la patología tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el tratamiento de una entidad concreta (incluidos el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y la rehabilitación) según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la Elaboración de GPC y la aprobación de la EACTS y la ESO. Además, llevaron a cabo la evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la valoración de la razón riesgo/beneficio. Cuando se dispone de datos, se incluye también una estimación de los resultados sanitarios para grandes grupos de población. Se valoró el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas 1 y 2.

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

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas GPC elaboradas por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. El Comité de la ESC y expertos externos, además de expertos seleccionados por la EACTS y la ESO, realizaron una revisión exhaustiva del documento, tras lo cual fue aprobado por todos los miembros del Grupo de Trabajo. Por último, el documento final fue aprobado por el Comité de GPC de la ESC, la EACTS y la ESO, para su publicación en *European Heart Journal*, *Europace* e *International Journal of Stroke* (TBC). La ela-

Tabla 2
Niveles de evidencia

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

boración de la presente GPC se realizó tras la meticulosa evaluación del conocimiento científico y médico y de la evidencia disponible hasta la fecha de su redacción.

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

Asimismo es necesario realizar encuestas y registros para verificar si la práctica clínica real se corresponde con las recomendaciones de las guías y de esta forma se completa el ciclo entre la investigación clínica, la elaboración de las guías y su implementación en la práctica clínica.

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

2. INTRODUCCIÓN

A pesar de los progresos en el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular (FA), esta arritmia sigue siendo una de las más importantes causas de accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca (IC), muerte súbita y morbilidad cardiovascular (CV) en todo el mundo. Además, se prevé que el número de pacientes con FA aumente significativamente en los próximos años. En respuesta a la

Tabla 1
Clases de recomendación

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

creciente demanda de cuidados efectivos para los pacientes con FA, en los últimos años se ha generado y publicado nueva información que ha permitido avances considerables. Por estas razones, parece apropiado publicar en este momento la segunda edición de la GPC de la ESC sobre FA.

Para reflejar la aportación multidisciplinaria en el tratamiento de los pacientes con FA, el Grupo de Trabajo está formado por cardiólogos de distintas subespecialidades, cirujanos cardiacos, neurólogos especializados en ACV y personal especializado de enfermería. Como complemento de la revisión de la evidencia que se señala en el preámbulo, este Grupo de Trabajo ha definido 3 preguntas sobre población, intervención, comparación, resultados y tiempo (PICOT, de sus siglas en inglés) que abarcan aspectos relevantes para las guías de práctica clínica. La ESC encargó una revisión sistemática a revisores externos para responder a estas preguntas y esta revisión ha servido de base para algunas recomendaciones específicas.

Además de seguir el procedimiento estándar que se emplea en todas las guías de la ESC para la generación de recomendaciones (véase el preámbulo), este Grupo de Trabajo discutió cada propuesta de recomendación en reuniones realizadas por internet, a lo que siguió un acuerdo de consenso y el voto de cada recomendación. Solo se incluyen en la guía las recomendaciones que alcanzaron un apoyo de, como mínimo, el 75% de los miembros del Grupo de Trabajo.

Esperamos que esta guía sirva de ayuda para proporcionar cuidados sanitarios de calidad a todos los pacientes con FA según la evidencia disponible en 2016.

3. EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO PARA LOS PACIENTES

3.1. Incidencia y prevalencia de la fibrilación auricular

En 2010, el número estimado de varones y mujeres con FA en todo el mundo era de 20,9 millones y 12,6 millones respectivamente, con mayor incidencia en los países desarrollados¹². En Europa y Estados Unidos, 1 de cada 4 adultos sufrirá FA³⁻⁵. Se prevé que en 2030 la población de pacientes con FA en la Unión Europea será de 14-17 millones, con 120.000-215.000 nuevos diagnósticos cada año^{2,67}. Estas estimaciones indican que la prevalencia de la FA será de, aproximadamente, el 3% de los adultos de 20 o más años^{8,9}, con mayor prevalencia en personas mayores¹ y pacientes con hipertensión, IC, enfermedad arterial coronaria (EAC), valvulopatía, obesidad, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica (ERC)^{7,10-15}. El aumento de la prevalencia de la FA se puede atribuir a una mejor detección de la FA silente¹⁶⁻¹⁸, junto con el envejecimiento y otras entidades que favorecen el desarrollo de FA¹⁹.

3.2. Morbilidad, mortalidad y carga de la fibrilación auricular para el sistema de salud

La FA se asocia de forma independiente con un aumento de 2 veces del riesgo de mortalidad por todas las causas en mujeres y de 1,5 veces en varones (tabla 3)²⁰⁻²². La muerte por ACV se puede reducir en gran medida mediante la anticoagulación, mientras que otras muertes cardiovasculares, por ejemplo las causadas por IC o la muerte súbita, siguen siendo frecuentes incluso en pacientes con FA que reciben tratamiento basado en la evidencia²³. La FA también se asocia con un aumento de morbilidades como la IC y los ACV^{21,24,25}. Estudios contemporáneos muestran que un 20-30% de los pacientes con ictus isquémico tienen un diagnóstico de FA antes, durante o después del evento inicial^{17,26,27}. Las lesiones de sustancia blanca, los trastornos cognitivos²⁸⁻³⁰, la reducción de la calidad de vida^{31,32} y los estados depresivos son comunes en los pacientes con FA, y un 10-40% de los pacientes con FA son hospitalizados cada año^{23,34,35}. Los costes directos de la FA ascendían a aproximadamente el 1% del gasto sanitario total en Reino Unido y entre 6.000 y 26.000 millones de dólares en Estados Unidos en 2008^{36,37}, y se derivan fundamentalmente de las complicaciones

Tabla 3

Morbimortalidad cardiovascular asociada a la fibrilación auricular

Acontecimiento clínico	Asociación con la FA
Muerte	Aumento de la mortalidad, especialmente de la mortalidad cardiovascular debida a muerte súbita, insuficiencia cardiaca y ACV
ACV	El 20-30% de todos los ACV se deben a la FA. Se diagnostica FA paroxística «silente» a un número cada vez mayor de pacientes con ACV
Hospitalizaciones	Cada año se hospitaliza al 10-40% de los pacientes con FA
Calidad de vida	La calidad de vida de los pacientes con FA está disminuida independientemente de otras entidades cardiovasculares
Disfunción del VI e IC	Se halla disfunción del VI en un 20-30% de los pacientes con FA. La FA causa o empeora la disfunción del VI de muchos pacientes con FA, mientras que otros tienen la función del VI totalmente conservada a pesar de la FA de larga duración
Deterioro cognitivo y demencia vascular	El deterioro cognitivo y la demencia vascular pueden aparecer incluso en pacientes con FA anticoagulados. Las lesiones de la sustancia blanca cerebral son más comunes en pacientes con FA que en pacientes sin esta enfermedad

ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardiaca; VI: ventrículo izquierdo.

relacionadas con la FA (como los ACV) y los costes del tratamiento (como las hospitalizaciones). Estos costes aumentarán considerablemente si no se toman medidas adecuadas y efectivas para la prevención y el tratamiento de la FA.

3.3. Impacto del tratamiento basado en la evidencia en los resultados en pacientes con fibrilación auricular

La figura 1 muestra los avances más importantes en el tratamiento de la FA, pero a pesar de ellos la morbilidad sigue siendo alta. La anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K (AVK) o los nuevos anticoagulantes orales no AVK (NACO) reducen considerablemente la incidencia de ACV y la mortalidad de los pacientes con FA^{38,39}. Otras intervenciones, como el control del ritmo y de la frecuencia cardiaca, mejoran los síntomas relacionados con la FA y pueden conservar la función cardiaca, pero no se ha demostrado que reduzcan la morbilidad o la mortalidad a largo plazo^{40,41}. En estudios clínicos contemporáneos sobre FA, con distribución aleatoria y grupo de control, la tasa media anual de ACV es del 1,5% aproximadamente, y la tasa anualizada de muerte es del 3% de los pacientes con FA anticoagulados⁴⁰. En la vida real, la mortalidad anual puede ser diferente (más alta o más baja)⁴². Una minoría de estas muertes está relacionada con los ACV, mientras que la muerte súbita y la muerte por el progreso de la IC son más frecuentes, lo cual indica la necesidad de intervenciones más allá de la anticoagulación^{43,44}. Además, la FA también se asocia con tasas más altas de hospitalización, normalmente para el tratamiento de la FA, pero frecuentemente también por IC, infarto de miocardio y complicaciones asociadas con el tratamiento^{34,45}.

3.4. Sexo

Tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, la incidencia y la prevalencia de la FA ajustadas por edad son más bajas en las mujeres, mientras que el riesgo de muerte de las mujeres con FA es similar o mayor que el de los varones^{1,46,47}. Las mujeres con FA y factores de riesgo de ACV adicionales (especialmente la edad avanzada) también tienen mayor riesgo de sufrir un ACV que los varones^{48,49}, incluso las pacientes anticoaguladas con warfarina⁵⁰ (véase la sección 9 para más información). Las mujeres con diagnóstico de FA son más

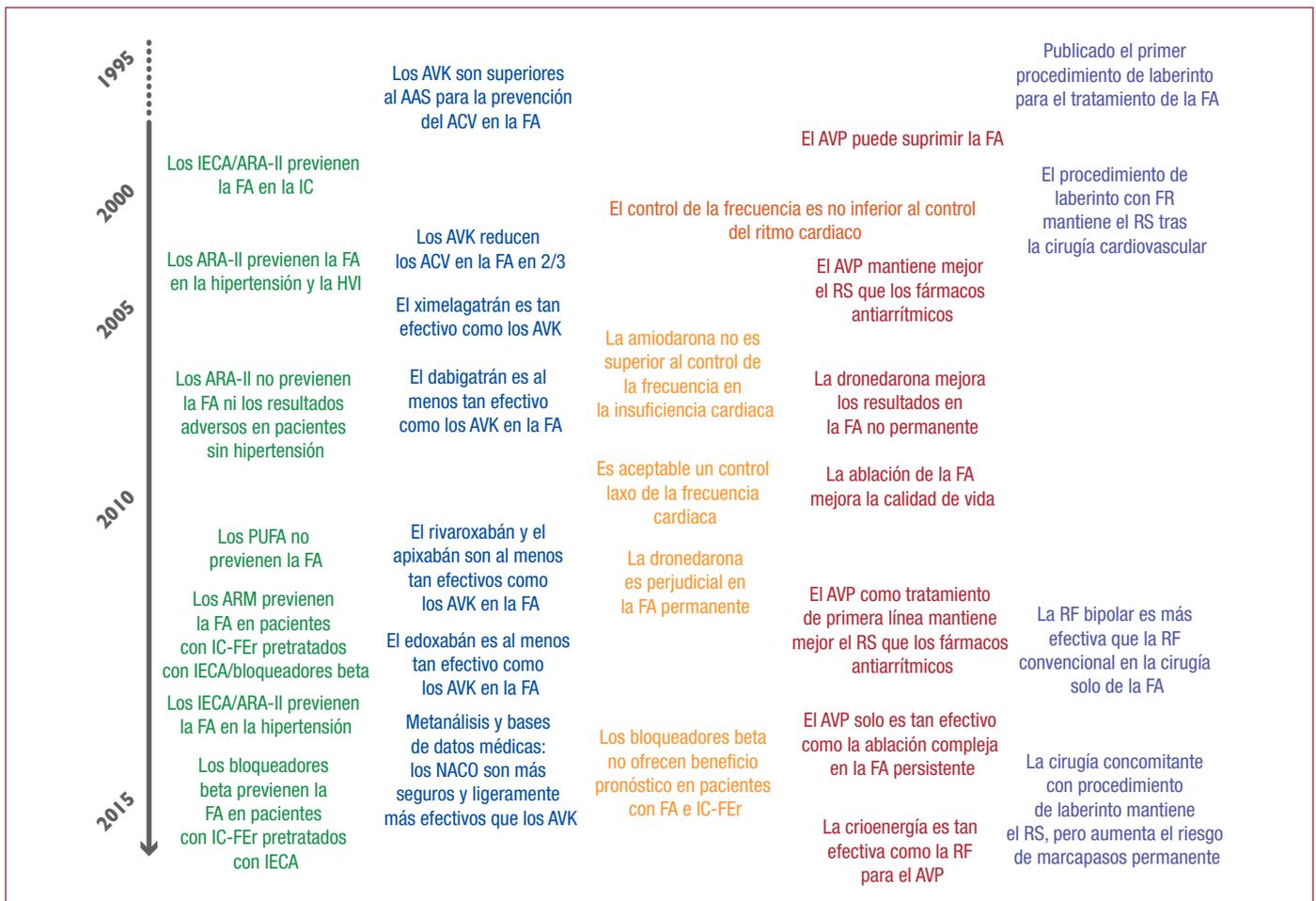


Figura 1. Cronología de los hallazgos más importantes para el tratamiento de la fibrilación auricular, incluidos el tratamiento y la prevención de enfermedades concomitantes (verde), la anticoagulación (azul), el tratamiento para el control de la frecuencia cardíaca (anaranjado), el tratamiento para el control del ritmo cardíaco (rojo) y la cirugía de la FA (morado). AAS: ácido acetilsalicílico; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; AVK: antagonistas de la vitamina K; AVP: aislamiento de venas pulmonares; CdV: calidad de vida; FA: fibrilación auricular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados; RF: radiofrecuencia; RS: ritmo sinusal.

sintomáticas que los varones y, típicamente, son mayores y tienen más comorbilidades^{51,52}. El riesgo de sangrado debido al tratamiento anticoagulante es similar para ambos sexos^{49,50,53}, pero parece que las mujeres reciben menos cuidados especializados y menos tratamiento para el control del ritmo cardíaco⁵⁴, mientras que los resultados de la ablación con catéter o la cirugía para la FA son comparables a los de los varones^{55,56}. Estas observaciones señalan la necesidad de ofrecer de manera igualitaria a mujeres y varones pruebas diagnósticas y tratamientos efectivos.

Recomendaciones relacionadas con el sexo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Los especialistas de FA deben ofrecer equitativamente pruebas diagnósticas y tratamientos efectivos a mujeres y varones para prevenir los ACV y la muerte	I	A	39,46, 57
Se debe considerar las técnicas de ablación con cirugía o catéter igual de efectivas para mujeres y varones	Ila	B	55,56

ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

4. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS Y GENÉTICOS QUE GUÍAN EL TRATAMIENTO

4.1. Predisposición genética

La FA, especialmente la FA que se inicia pronto, tiene un fuerte componente hereditario que es independiente de otras entidades CV concomitantes^{58,59}. Algunos pacientes jóvenes padecen miocardiopatías o canalopatías hereditarias mediadas por mutaciones que causan la enfermedad. Estas enfermedades monogénicas también conllevan un riesgo de muerte súbita (véase la sección 6). Hasta un tercio de los pacientes con FA son portadores de variantes genéticas que predisponen a la FA, aunque estas conllevan un riesgo añadido relativamente bajo. Al menos 14 de estas variantes comunes, generalmente polimorfismos de un solo nucleótido, aumentan el riesgo de la prevalencia de la FA en la población⁶⁰⁻⁶². Las variantes más importantes se encuentran próximas al gen del factor de transcripción 2 homeodominio (*Pitx2*) en el cromosoma 4q25^{63,64}. Estas variantes modifican el riesgo de FA hasta 7 veces⁶⁴. Algunas de las variantes con riesgo de FA también se asocian con el ictus cardioembólico o isquémico, posiblemente debido a la FA silente (véase la sección 4.1)^{62,65,66}. Se ha señalado que los cambios en las características de la función auricular⁶⁷⁻⁷⁰, el remodelado auricular y la penetración modificada de defectos genéticos raros⁶¹ podrían ser mecanismos que aumentan el riesgo de FA de los portadores de variantes genéticas comunes. En el futuro, la

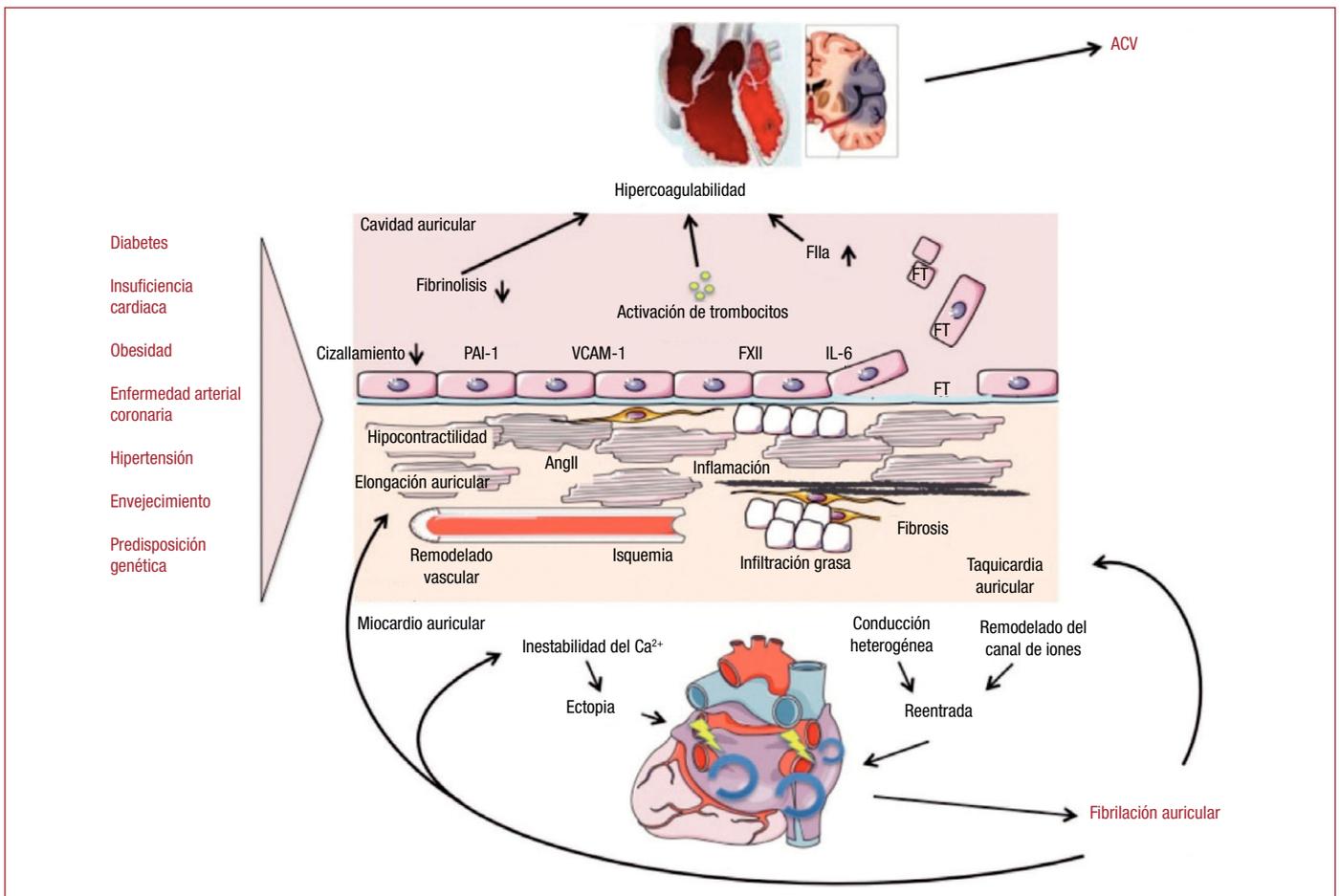


Figura 2. Mecanismos más importantes de la fibrilación auricular que se debe tener en cuenta a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento. Los factores etiológicos (izquierda) causan una compleja serie de cambios fisiopatológicos en las aurículas, como fibrosis auricular producida por elongación, hipocontractilidad, infiltración grasa, inflamación, remodelado vascular, isquemia, disfunción de los canales de iones e inestabilidad del Ca^{2+} . Estos cambios favorecen la aparición y las alteraciones de la conducción, que favorecen el desarrollo o la perpetuación de la FA. Al mismo tiempo, algunas de estas alteraciones promueven la aparición del estado de hipercoagulabilidad asociado a la FA. Por ejemplo, la hipocontractilidad reduce la tensión de cizallamiento endotelial, que aumenta la expresión de PAI-1, y la inflamación inducida por isquemia aumenta la expresión de moléculas de adhesión endotelial o el desprendimiento de células endoteliales, lo que origina la exposición del factor tisular al flujo sanguíneo. Estos cambios contribuyen a la creación de un entorno trombogénico en las aurículas de los pacientes con FA. La FA por sí sola puede agravar muchos de estos mecanismos, lo cual explicaría la naturaleza progresiva de la arritmia. ACV: accidente cerebrovascular; AngII: angiotensina II; FT: factor tisular; FXII: factor XII; IL-6: interleucina 6; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1; VCAM-1: molécula de adhesión vascular 1.

identificación de variantes genéticas podría ser útil para seleccionar a los pacientes que se beneficiarían del control del ritmo o la frecuencia cardíaca⁷¹⁻⁷⁴. Aunque el análisis genómico podría ser una herramienta para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la FA en el futuro^{75,76}, por el momento no se puede recomendar la realización sistemática de pruebas genéticas para identificar variantes genéticas comunes asociadas a la FA⁷⁷.

4.2. Mecanismos que conducen a la fibrilación auricular

4.2.1. Remodelado auricular y función de los canales de iones

Factores externos de estrés, como la cardiopatía estructural, la hipertensión, posiblemente la diabetes, pero también la propia FA, inducen un proceso lento pero progresivo de remodelado estructural en las aurículas (figura 2). La activación de fibroblastos, el aumento de depósitos de tejido conectivo y la fibrosis son los elementos más importantes de este proceso⁷⁸⁻⁸⁰. Además, la infiltración de grasa en las aurículas, los infiltrados inflamatorios, la hipertrofia de miocitos, la necrosis y la amiloidosis se encuentran también en los pacientes con FA y otras entidades concomitantes que predisponen a la FA⁸¹⁻⁸⁴. El remodelado estructural produce una disociación eléctrica entre los haces musculares y heterogeneidad de la conducción local⁸⁵ que

favorece el fenómeno de reentrada y la perpetuación de la arritmia⁸⁶. En muchos pacientes, el proceso de remodelado estructural ocurre antes de la aparición de la FA⁷⁸. Dado que algunos procesos de remodelado estructural son irreversibles, parece conveniente iniciar pronto el tratamiento⁸⁷. En la tabla 4 se incluyen las más relevantes alteraciones fisiopatológicas del tejido auricular asociadas con la FA y se enumeran las entidades clínicas correspondientes que contribuyen a estos cambios.

Los cambios funcionales y estructurales del miocardio auricular y la estasis sanguínea, especialmente en la orejuela auricular izquierda (OI), generan un medio protrombótico. Por otra parte, los episodios de FA, incluso los breves, producen un daño en el miocardio auricular y la expresión de factores protrombóticos en la superficie endotelial auricular, además de la activación de plaquetas y células inflamatorias, y contribuyen a un estado protrombótico generalizado^{88,89}. La activación auricular y sistémica del sistema de la coagulación podría explicar parcialmente por qué los episodios cortos de FA conllevan un riesgo a largo plazo de ACV.

4.2.2. Mecanismos electrofisiológicos de la fibrilación auricular

La FA causa un acortamiento del periodo refractario auricular y la duración del ciclo de la FA durante los primeros días de la arritmia,

Tabla 4

Alteraciones fisiopatológicas en el tejido auricular asociadas con la fibrilación auricular y entidades clínicas que contribuyen a dichas alteraciones

Alteración fisiopatológica	Entidades clínicas que contribuyen a la alteración	Mecanismo proarrítmico/consecuencia funcional	Referencias
<i>Cambios en la matriz extracelular, función de los fibroblastos y células grasas</i>			
Fibrosis intersticial y de reemplazo	FA (especialmente las formas con más carga de FA), hipertensión, IC, valvulopatías (por la presión y la sobrecarga de volumen)	Disociación eléctrica, bloqueo de la conducción, mayor complejidad de la FA	78,79,90,91
Infiltración inflamatoria		Respuestas profibróticas, mayor complejidad de la FA	81
Infiltración grasa	Obesidad	Respuestas profibróticas/proinflamatorias, bloqueo localizado de la conducción	82,92
Depósito amiloide	Envejecimiento, IC, EAC (por tejido cicatricial auricular), factores genéticos	Alteraciones de la conducción	83,93
<i>Alteraciones de los canales iónicos</i>			
Remodelado de los canales iónicos	FA (especialmente las formas con más carga de FA), predisposición genética a la FA	Acortamiento del ciclo de la FA (si se debe a la propia taquiarritmia auricular), prolongación del ciclo de FA (si se debe a IC), aumento de la heterogeneidad de la repolarización auricular	94-96
Manejo inestable del Ca ²⁺	FA (especialmente las formas con más carga de FA), IC, hipertensión (posiblemente mediante el aumento de la actividad simpática)	Aumento de la predisposición a la ectopia	97,98
Redistribución de las conexiones comunicantes	FA	Alteraciones de la conducción	99
<i>Alteraciones de los miocitos</i>			
Apoptosis y necrosis	EAC, IC (debido a la muerte de cardiomiocitos y tejido cicatricial auricular)	Puede inducir fibrosis de reemplazo	100
Hipertrofia de los miocitos	Dilatación auricular, FA	Empeora las alteraciones de la conducción	84,101
<i>Alteraciones endoteliales y vasculares</i>			
Cambios microvasculares	Aterosclerosis, EAC, EAP, posiblemente FA	Empeora la isquemia auricular, la heterogeneidad de la función eléctrica y el remodelado estructural	102
Remodelado endocárdico		Riesgo de formación de trombos aumentado	103,104
<i>Cambios en el sistema nervioso autónomo</i>			
Hiperinervación simpática	IC, hipertensión	Aumenta la predisposición a la ectopia	80,105

EAC: enfermedad arterial coronaria; EAP: enfermedad arterial periférica; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca.

debido en gran parte a la regulación a la baja de la corriente de entrada del Ca²⁺ y la regulación al alza de las corrientes rectificadoras de entrada de K^{+94,95}. Por el contrario, la cardiopatía estructural tiende a prolongar el periodo refractario auricular, lo cual explica la naturaleza heterogénea de los mecanismos que causan FA en distintos pacientes⁹⁶. La hiperfosforilación de varias proteínas que manejan el Ca²⁺ puede contribuir a episodios de liberación espontánea de Ca²⁺ y actividad desencadenada^{97,98}, que causan ectopia y promueven la FA. Aunque el concepto de inestabilidad del control del Ca²⁺ se ha cuestionado recientemente^{106,107}, este mecanismo podría favorecer la FA en presencia de remodelado auricular estructural y explicar cómo las alteraciones del tono autónomo pueden generar FA^{80,105}.

4.2.2.1. Inicio focal y mantenimiento de la fibrilación auricular

La importante observación de Haissaguerre et al.¹⁰⁸ fue que una fuente focal en las venas pulmonares podría desencadenar la FA y que la ablación de esta fuente puede suprimir la FA recurrente. El mecanismo de la actividad focal puede incluir tanto la actividad desencadenada como la reentrada localizada^{109,110}. La organización jerárquica de la FA con áreas que se activan rápidamente y producen la arritmia se documentó en pacientes con FA paroxística^{111,112}, pero es menos obvia en pacientes con FA persistente¹¹³.

4.2.2.2. Hipótesis de múltiples ondas y rotors como fuente de la fibrilación auricular

Moe et al.¹¹⁴ propusieron que la FA se perpetúa por una conducción continua de varias ondas independientes que se propagan por la mus-

culatura auricular siguiendo lo que parece un patrón caótico. Mientras que el número de frentes de onda no descienda por debajo de un nivel crítico, las ondas múltiples pueden mantener la arritmia. Numerosas observaciones experimentales y clínicas pueden compartir los fundamentos de la hipótesis de múltiples ondas¹¹⁵. Todas las fuentes localizadas de la FA (focos ectópicos, rotors y otros circuitos estables de reentrada) causan una conducción fibriladora lejos de la fuente, que es difícil de diferenciar de la propagación de múltiples ondas que mantiene la FA, y cualquiera de estos fenómenos puede generar «rotors» detectados en registros intracardíacos^{116,117} y en la superficie corporal¹¹⁷.

5. DIAGNÓSTICO Y DETECCIÓN A TIEMPO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

5.1. Fibrilación auricular manifiesta y silente

El diagnóstico de la FA requiere la monitorización del ritmo cardíaco mediante un ECG en el que se registre el patrón típico de FA: intervalos R-R totalmente irregulares y ondas P indistinguibles o no definidas. La FA documentada por ECG es uno de los criterios de inclusión de los estudios que proporcionan la evidencia para esta guía. Por una convención aceptada, un episodio que dura un mínimo de 30 s se considera diagnóstico. Los individuos con FA pueden ser sintomáticos o asintomáticos («FA silente»). Muchos pacientes con FA tienen episodios tanto sintomáticos como asintomáticos¹¹⁸⁻¹²¹. La FA silente no detectada es frecuente^{120,122} y puede tener consecuencias graves, como los ACV y la muerte¹²³⁻¹²⁵. Los registros electrocardiográficos precoces mediante ECG son un método efectivo y económico para documentar las formas crónicas de FA¹²⁶. La tecnología para detectar episodios de

FA paroxística autolimitada está evolucionando rápidamente (véase la sección 6.1 para la definición de los patrones de FA). Existe evidencia de que la monitorización prolongada mediante ECG aumenta la detección de la FA no diagnosticada, como por ejemplo, el ECG durante 72 h después de un ACV^{27,127} o incluso periodos más largos^{18,128}. El ECG diario a corto plazo aumenta la detección de FA en poblaciones de más de 75 años de edad (figura 1 del anexo web)¹²⁹. Algunos estudios que se están desarrollando actualmente permitirán determinar si la detección precoz podría alterar el tratamiento (p. ej., inicio de la anticoagulación) y mejorar los resultados.

Cuando se haya establecido el diagnóstico de FA por ECG, la monitorización electrocardiográfica posterior puede aportar información para el tratamiento en los siguientes contextos: *a)* cambio en los síntomas o aparición de nuevos síntomas; *b)* sospecha de progreso de la FA; *c)* monitorización de los efectos de los fármacos en la frecuencia ventricular, y *d)* monitorización del efecto de fármacos antiarrítmicos o de la ablación con catéter para el control del ritmo cardíaco.

5.2. Detección de la fibrilación auricular silente

5.2.1. Detección de la fibrilación auricular mediante electrocardiograma en atención primaria

La FA no diagnosticada es común, especialmente en personas mayores y pacientes con IC¹³⁰. El cribado oportunista de la FA silente

parece coste-efectivo en las poblaciones de más edad (p. ej., 65 años)¹³¹ y se han comunicado efectos similares mediante ECG de una derivación en otros grupos de población en riesgo^{132,133}. El cribado de poblaciones de más edad (media, 64 años) mediante ECG a corto plazo o la palpación del pulso (seguida de ECG en caso de pulso irregular) arrojó una prevalencia de formas crónicas de FA del 2,3% de 122.571 participantes¹³⁴. La FA no diagnosticada se encontró en el 1,4% de los participantes mayores de 65 años, lo que indica un número de pacientes cribados de 70 para detectar 1 caso. Estos hallazgos animan a que se evalúen programas sistemáticos de detección de la FA en poblaciones en riesgo.

5.2.2. Monitorización prolongada para la fibrilación auricular paroxística

Frecuentemente la FA paroxística pasa inadvertida¹²⁰. La repetición diaria del ECG aumentó la detección de la FA silente, asintomática y paroxística en una población sueca no seleccionada de mayores de 75 años^{120,135}. Se han validado distintos dispositivos que pueden ser activados por los propios pacientes^{136,137} y dispositivos de monitorización electrocardiográfica continua mediante grabadores cutáneos¹³⁸ para la detección de la FA paroxística (véase la figura 1 del anexo web)¹³⁹. La detección de la FA asintomática mediante dispositivos de nueva tecnología, como teléfonos inteligentes que incorporan electrodos de ECG, relojes inteligentes o medidores de la presión arterial con algoritmos

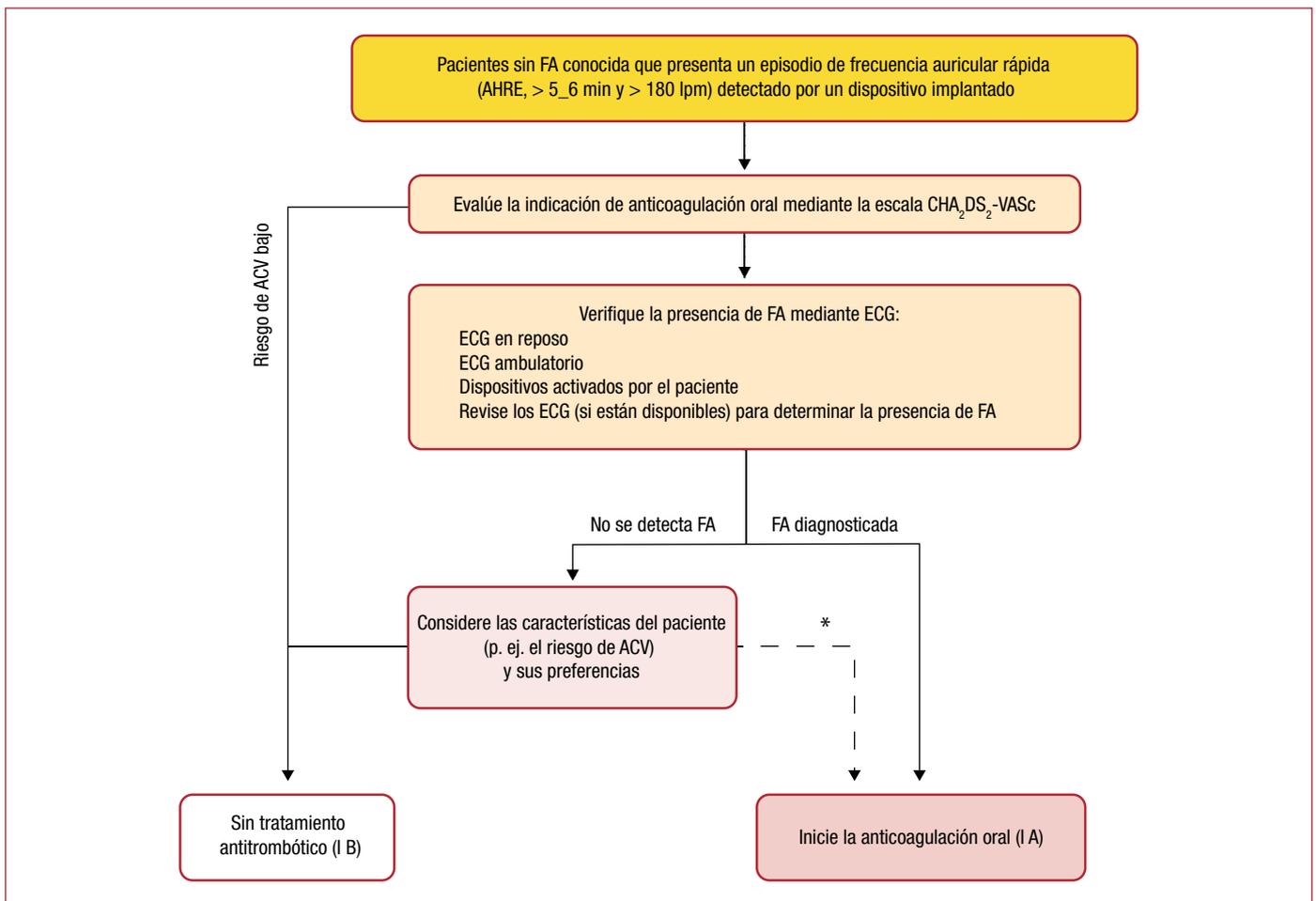


Figura 3. Tratamiento de AHRE detectados mediante un dispositivo implantado. Adaptada del informe de la Tercera Conferencia de Consenso de la AFNET/EHRA¹⁵⁰. AFNET: German Competence Network on Atrial Fibrillation; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); EHRA: European Heart Rhythm Association; FA: fibrilación auricular; lpm: latidos por minuto. Adaptada del informe de la Tercera Conferencia de Consenso de la AFNET/EHRA¹⁵⁰.

*En casos raros se podría considerar la anticoagulación oral para pacientes con AHRE, pero sin FA diagnosticada. Esta medida se debe discutir con el paciente, teniendo en cuenta el beneficio estimado y los riesgos.

de detección de la FA, no se ha evaluado formalmente ni se han comparado con los métodos convencionales para la detección de la arritmia¹⁴⁰.

5.2.3. Pacientes con marcapasos y otros dispositivos implantados

Los marcapasos o desfibriladores implantados con un electrodo auricular permiten monitorizar continuamente el ritmo auricular. Mediante esta tecnología se puede identificar a pacientes con episodios de frecuencia auricular rápida (AHRE). Dependiendo del perfil de riesgo de la población estudiada, los AHRE se detectan en un 10-15% de los pacientes con marcapasos¹⁴¹. Los AHRE se asocian con un aumento de riesgo de FA manifiesta (*hazard ratio* [HR] = 5,56; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 3,78-8,17; $p < 0,001$) y ACV isquémico o embolia sistémica (HR = 2,49; IC95%, 1,28-4,85; $p = 0,007$). El riesgo de ACV en pacientes con AHRE parece ser menor que en pacientes con FA diagnosticada, y no todos los AHRE indican la presencia de FA¹⁴². Los ACV se producen frecuentemente sin que se hayan detectado AHRE en los 30 días previos al acontecimiento clínico¹⁴³⁻¹⁴⁷. Consecuentemente, no está claro si los AHRE implican los mismos requisitos terapéuticos que la FA manifiesta¹⁴⁸ y el beneficio de la anticoagulación oral para los pacientes con AHRE se está estudiando en varios ensayos clínicos (ARTESiA –NCT01938248– y NOAH-AFNET 6 –NCT02618577–). Por el momento, se debe revisar regularmente los registros del marcapasos o de los dispositivos implantados para la detección de AHRE y, en caso de encontrarlos, realizar pruebas adicionales, incluida la monitorización por ECG, para evaluar los factores de riesgo de ACV y la presencia de FA manifiesta (figura 3)¹⁴⁹.

5.2.4. Detección de la fibrilación auricular en supervivientes a accidentes cerebrovasculares

Mediante la monitorización secuencial estratificada con ECG, la FA se detectó en el 24% (IC95%, 17-31) de los supervivientes a ACV¹⁵¹ y el 11,5% (IC95%, 8,9-14,3) en otro metanálisis¹⁷, con grandes variaciones dependiendo del momento, la duración y el método de monitorización. La detección de la FA no es inusual en pacientes con ACV no seleccionados (6,2%; IC95%, 4,4-8,3)¹²⁸, pero es más probable en pacientes con ACV criptogénico en los que se implantó una grabadora

Recomendaciones para el cribado de la fibrilación auricular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda el cribado oportunista de la FA mediante la palpación del pulso o tiras de ritmo de ECG para pacientes mayores de 65 años	I	B	130,134, 155
Para pacientes con AIT o ACV isquémico, se recomienda el cribado de FA mediante ECG a corto plazo seguido de monitorización electrocardiográfica continua durante al menos 72 h	I	B	27,127
Se recomienda revisar regularmente el marcapasos o DAI en busca de AHRE. Se debe monitorizar a los pacientes con AHRE también con ECG para documentar la FA antes de iniciar el tratamiento de esta enfermedad	I	B	141,156
Para los pacientes con ACV, se debe considerar la monitorización electrocardiográfica adicional continua mediante monitores de ECG no invasivos o grabadores de asa para documentar la FA silente	Ila	B	18,128
Se puede considerar el cribado sistemático mediante ECG para la detección de FA en pacientes mayores de 75 años o con alto riesgo de ACV	Ilb	B	130,135, 157

ACV: accidente cerebrovascular; AHRE: episodios de frecuencia auricular rápida; AIT: accidente isquémico transitorio; DAI: desfibrilador automático implantable; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

de asa o monitorizados con ECG durante varias semanas^{18,128,152}. El ACV criptogénico se define como aquel cuya causa no se puede identificar después de numerosas pruebas¹⁵³. Otra definición más amplia es el ACV embólico por causas indeterminadas¹⁵⁴. En varios estudios también se ha encontrado FA en pacientes en los que se identificaron clínicamente otras causas concurrentes del ACV (como hipertensión o estenosis arterial carotídea)^{27,127}. Por ello, parece razonable la monitorización con ECG de todos los supervivientes a ACV isquémico sin diagnóstico de FA establecido.

5.3. Detección del flutter auricular mediante electrocardiograma

El flutter auricular derecho dependiente del istmo tiene un patrón electrocardiográfico y una frecuencia cardíaca típicos¹⁵⁸. La prevalencia del flutter auricular es menos que un décimo de la prevalencia de FA¹⁵⁹. En el flutter típico dependiente del istmo, las ondas P normalmente muestran una morfología «aserrada», especialmente en las derivaciones inferiores (II, III, aVF). La frecuencia ventricular puede variar (el cociente de la contracción entre la aurícula y el ventrículo está entre 4:1 y 2:1, y en casos raros es 1:1) y las taquicardias macroreentrantes pueden pasar inadvertidas en caso de conducción 2:1 estable. Por ello, la estimulación vagal o la adenosina intravenosa pueden ser útiles para desenmascarar el flutter auricular. El tratamiento del flutter auricular se expone en la sección 12.7. La taquicardia macroreentrante de la aurícula derecha o la izquierda se encuentra fundamentalmente en pacientes sometidos a ablación con catéter, cirugía para la FA o cirugía cardíaca a corazón abierto¹⁵⁸.

6. CLASIFICACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

6.1. Patrones de la fibrilación auricular

En numerosos pacientes, la FA evoluciona de episodios cortos y poco frecuentes a ataques más largos y frecuentes. Con el tiempo, en muchos pacientes se desarrollan formas de FA persistentes. Solo un pequeño porcentaje de pacientes permanecen en FA paroxística durante varias décadas (un 2-3% de los pacientes con FA)¹⁶¹. La distribución de las recurrencias de FA paroxística no es aleatoria, sino que se encuentra agrupada¹⁶². La FA también puede revertir de la forma persistente a la paroxística. Además, las recurrencias asintomáticas de la FA también son comunes en los pacientes con FA sintomática¹²⁰. Según la presentación, la duración y la terminación espontánea de los episodios de FA, se distinguen tradicionalmente 5 tipos: diagnosticada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración y permanente (tabla 5). Si los pacientes sufren episodios tanto paroxísticos como persistentes, se empleará el tipo más frecuente para su clasificación. Los patrones de FA determinados clínicamente no se corresponden bien con la carga de FA medida con monitorización electrocardiográfica a largo plazo¹⁶³. La respuesta al tratamiento de la FA persistente o paroxística de larga duración es incluso más desconocida. A pesar de estas imprecisiones, la diferenciación entre FA paroxística y persistente se ha empleado en numerosos estudios y, por lo tanto, constituye la base de algunas recomendaciones.

Algunos datos indican que la carga de la FA puede influir en el riesgo de ACV^{44,124,164} y modificar la respuesta al tratamiento para el control del ritmo^{76,165}, pero la evidencia es insuficiente. Por lo tanto, la carga de la FA no debe ser el factor principal que determine la utilidad de una intervención que se considera adecuada por otras razones.

6.2. Tipos de fibrilación auricular que reflejan diferentes causas de arritmia

El riesgo de sufrir FA aumenta con la presencia de una serie de estados fisiológicos y patológicos (figura 2) y el término «FA aislada»

Tabla 5
Patrones de la fibrilación auricular

Patrón de FA	Definición
FA diagnosticada por primera vez	La FA no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella
FA paroxística	Autolimitada, en la mayoría de los casos en 48 h. Algunos episodios de FA paroxística pueden durar hasta 7 días*. Los episodios de FA que se revierten en los primeros 7 días se considerarán paroxísticos*
FA persistente	La FA se mantiene durante más de 7 días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica después de 7 o más días
FA persistente de larga duración	FA continua de duración \geq 1 año tras adoptar la estrategia de control del ritmo cardiaco
FA permanente	El paciente (y el médico) asume la FA. Por lo tanto, por definición no se adoptan intervenciones para el control del ritmo cardiaco de pacientes con FA permanente. En caso de aplicarse medidas para el control del ritmo, la arritmia se reclasificaría como «FA persistente de larga duración»

FA: fibrilación auricular.

*La diferenciación entre FA paroxística y persistente no se hace correctamente sin monitorización a largo plazo¹⁶³. De ahí que esta clasificación por sí sola suele ser insuficiente para seleccionar un tratamiento específico. Si se dan episodios tanto persistentes como paroxísticos, para la clasificación se debe emplear el patrón predominante.

puede llevar a confusión y se debe evitar¹⁶⁶. Aunque el patrón de la FA sea similar, los mecanismos que desencadenan la FA varían sustancialmente de un paciente a otro (tabla 6)¹⁶⁷. Esto indica que la estratificación de los pacientes según las causas de FA subyacentes puede ser útil para el tratamiento, por ejemplo, si se tiene en cuenta las comorbilidades cardíacas y sistémicas (diabetes y obesidad)¹⁶⁸, los

Tabla 6
Tipos clínicos de fibrilación auricular*

Tipo de FA	Presentación clínica	Posible fisiopatología
FA secundaria a enfermedad cardíaca estructural	FA en pacientes con disfunción del VI sistólica o diastólica, hipertensión de larga duración y/u otra enfermedad cardíaca estructural. La aparición de FA en estos pacientes es una causa frecuente de hospitalización y un predictor de pronóstico desfavorable	Aumento de la presión y remodelado estructural auricular, junto con activación del sistema simpático y de la renina-angiotensina
FA focal	Pacientes con rachas auriculares y episodios frecuentes y cortos de FA paroxística. A menudo en pacientes jóvenes muy sintomáticos con ondas auriculares diferenciadas (FA gruesa), ectopia auricular y/o taquicardia auricular que progresa a FA.	Desencadenantes localizados, que en la mayoría de los casos se originan en las venas pulmonares, inician la FA. La FA debida a uno o varios circuitos de reentrada también se clasifica en este tipo de FA
FA poligénica	La FA en portadores de variantes genéticas comunes que se asocian a la aparición precoz de la FA	Actualmente está en estudio. La presencia de algunas variantes genéticas puede influir en el resultado del tratamiento
FA posoperatoria	FA de nueva aparición (generalmente autolimitada) tras cirugía mayor (típicamente cardíaca) en pacientes que estaban en ritmo sinusal antes de la cirugía y no tenían antecedentes de FA	Factores agudos: inflamación, estrés auricular oxidativo, tono simpático aumentado, alteraciones electrolíticas y sobrecarga de volumen, que pueden interactuar con un sustrato preexistente
FA en pacientes con estenosis mitral y válvulas cardíacas protésicas	FA en pacientes con estenosis mitral, tras cirugía de válvula mitral y, en algunos casos, otra valvulopatía	La presión auricular izquierda (estenosis mitral) y la carga de volumen (regurgitación mitral) son las principales causas del agrandamiento y el remodelado estructural auricular en estos pacientes
FA en atletas	Normalmente FA paroxística, relacionada con la duración y la intensidad del ejercicio	Aumento del tono vagal y el volumen auricular
FA monogénica	FA en pacientes con miocardiopatías hereditarias, incluidas las canalopatías	Los mecanismos arritmogénicos de la muerte súbita probablemente contribuyan a la aparición de FA en estos pacientes

FA: fibrilación auricular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; VI: ventrículo izquierdo.

*Los tipos clínicos de la FA están modificados según el cuarto informe de la conferencia de consenso AFNET/EHRA⁷⁶. Estos tipos de FA se pueden superponer en la práctica clínica y es preciso evaluar sistemáticamente su impacto en el manejo de la FA.

factores del estilo de vida (nivel de actividad, tabaquismo, consumo de alcohol)^{169,170}, los marcadores de remodelado cardíaco estructural (fibrosis¹⁷¹⁻¹⁷³ o parámetros electrocardiográficos de la complejidad de la FA)¹⁷⁴ o el sustrato genético. En la tabla 6 se encuentra esta taxonomía, que se basa en el consenso de expertos^{76,120,175} pero carece de suficiente evidencia para respaldar su uso en la práctica clínica¹⁷⁶. Es necesario el estudio sistemático de las causas principales que desencadenan la FA para definir mejor sus distintos tipos¹⁷⁶.

6.3. Carga sintomática en la fibrilación auricular

Los pacientes con FA tienen una calidad de vida significativamente peor que los grupos de control sanos por la presencia de una serie de síntomas, entre los que se incluyen letargo, palpitaciones, disnea, opresión torácica, trastornos del sueño y estrés psicosocial^{32,177-180}. Se ha apreciado una mejora en la calidad de vida con el uso de tratamientos farmacológicos e intervencionistas¹⁸¹⁻¹⁸⁵, pero hay pocos datos comparativos de los distintos tratamientos^{32,186}. Además, la evaluación de la calidad de vida está limitada por la falta de herramientas validadas de uso específicamente en FA¹⁸⁷⁻¹⁹¹. Con respecto a la evaluación de los síntomas, la EHRA ha propuesto una escala para describir la gravedad de los síntomas de los pacientes con FA (tabla 7)¹⁹². En Canadá se emplea una escala similar (*Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation Scale*)¹⁹³. Se ha validado y empleado la escala de la EHRA¹⁹⁴⁻¹⁹⁹. En 2014 se propuso una modificación para subdividir los síntomas de la clase 2 en síntomas leves (clase 2a) y síntomas moderados (clase 2b)¹⁹⁹. Dado que los síntomas de la clase 2b (síntomas «problemáticos») identificaron a los pacientes que se beneficiarían del control del ritmo cardiaco en dicho estudio, esta modificación puede emplearse como umbral para tomar decisiones sobre el tratamiento, aunque está pendiente de validación. Mientras que un 25-40% de los pacientes con FA no tienen síntomas o estos son leves, un porcentaje considerable (15-30%) refiere síntomas graves o discapacitantes^{194,196}. La escala modificada de la EHRA se debe emplear para guiar el tratamiento orientado por los síntomas y para elaborar un perfil longitudinal de los pacientes.

Tabla 7

Escala modificada de la *European Heart Rhythm Association* para la clasificación de los síntomas (modificada de Wynn et al.)¹⁹⁹

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

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

*Las clases 2a y 2b se pueden diferenciar evaluando si los síntomas de FA afectan a la funcionalidad del paciente. Los síntomas más comunes relacionados con la FA son fatiga/cansancio y falta de aire con el ejercicio; las palpitaciones y el dolor de pecho son menos frecuentes^{42,194,200-202}.

Recomendación sobre el uso de la escala modificada de la *European Heart Rhythm Association* para la clasificación de los síntomas

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda emplear la escala modificada de la EHRA para la clasificación de los síntomas en la práctica clínica y los estudios de investigación para cuantificar los síntomas relacionados con la FA	I	C	192,199

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

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

7. DETECCIÓN Y CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO Y LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES CONCOMITANTES

Muchas enfermedades CV y entidades concomitantes aumentan el riesgo de FA (tabla 8), FA recurrente y complicaciones asociadas a la FA. La identificación de estas enfermedades es un factor importante para la prevención de la FA y su carga patológica. El conocimiento de estos factores y su tratamiento es, por lo tanto, fundamental para el tratamiento óptimo de los pacientes con FA^{203,204}.

7.1. Insuficiencia cardiaca

La IC está presente en muchos pacientes con FA²¹⁵⁻²¹⁷ y ambas enfermedades comparten factores de riesgo similares y la misma fisiopatología²¹⁸. La IC y la FA se pueden causar y exacerbar la una a la otra mediante distintos mecanismos, como el remodelado cardiaco estructural, la activación neurohormonal y la afeción de la función del ventrículo izquierdo (VI) relacionada con la frecuencia cardiaca. Los pacientes con FA e IC concomitante, tanto con fracción de eyección del VI (FEVI) conservada (50%) como con FEVI reducida (< 40%)^{219,220}, tienen peor pronóstico, incluida una mayor mortalidad^{16,221}. La reciente guía de la ESC sobre IC²²² introduce también una nueva categoría de IC con FEVI en rango medio (IC-FErM; FEVI 40-49%), aunque los datos de pacientes con FA en este grupo son escasos. Prevenir complicaciones adversas y mantener una buena calidad de vida son los objetivos del tratamiento de los pacientes con FA e IC concomitante, independientemente de la FEVI²²³. La estrategia general para el tratamiento de la FA no varía entre los pacientes con IC y otros, pero es conveniente tener en cuenta algunas consideraciones. Hay que señalar que el único tratamiento con un valor pronóstico

Tabla 8

Enfermedades cardiovasculares y otras entidades asociadas independientemente de la fibrilación auricular

Característica/comorbilidad	Asociación con la FA
<i>Predisposición genética (con base en variables genéticas comunes asociadas con la FA)</i> ⁶⁴	HR de 0,4 a 3,2
<i>Edad avanzada</i> ¹⁹	
50-59 años	HR = 1,00 (referencia)
60-69 años	HR = 4,98 (IC95%, 3,49-7,10)
70-79 años	HR = 7,35 (IC95%, 5,28-10,2)
80-89 años	HR = 9,33 (IC95%, 6,68-13,0)
<i>Hipertensión (tratada), sí frente a no</i> ¹⁹	HR = 1,32 (IC95%, 1,08-1,60)
<i>Insuficiencia cardiaca, sí frente a no</i> ¹⁹	HR = 1,43 (IC95%, 0,85-2,40)
<i>Valvulopatía, sí frente a no</i> ²⁰⁵	RR = 2,42 (IC95%, 1,62-3,60)
<i>Infarto de miocardio, sí frente a no</i> ¹⁹	HR = 1,46 (IC95%, 1,07-1,98)
<i>Disfunción tiroidea</i> ^{206,207}	(Referencia: eutiroidismo)
Hipotiroidismo	HR = 1,23 (IC95%, 0,77-1,97)
Hipertiroidismo subclínico	RR = 1,31 (IC95%, 1,19-1,44)
Hipertiroidismo manifiesto	RR = 1,42 (IC95%, 1,22-1,63)
<i>Obesidad</i> ^{19,208}	
Normopeso (IMC < 25)	HR = 1,00 (referencia)
Sobrepeso (IMC 25-30)	HR = 1,13 (IC95%, 0,87-1,46)
Obesidad (IMC ≥ 31)	HR = 1,37 (IC95%, 1,05-1,78)
<i>Diabetes mellitus, sí frente a no</i> ¹⁹	HR = 1,25 (IC95%, 0,98-1,60)
<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</i> ²⁰⁹	
FEV ₁ ≥ 80%	RR = 1,00 (referencia)
FEV ₁ 60-80%	RR = 1,28 (IC95%, 0,79-2,06)
FEV ₁ < 60%	RR = 2,53 (IC95%, 1,45-4,42)
<i>Apnea obstructiva del sueño, sí frente a no</i> ²¹⁰	HR = 2,18 (IC95%, 1,34-3,54)
<i>Enfermedad renal crónica</i> ²¹¹	
No	OR = 1,00 (referencia)
Fase 1 o 2	OR = 2,67 (IC95%, 2,04-3,48)
Fase 3	OR = 1,68 (IC95%, 1,26-2,24)
Fase 4 o 5	OR = 3,52 (IC95%, 1,73-7,15)
<i>Tabaquismo</i> ²¹²	
Nunca	HR = 1,00 (referencia)
Antes	HR = 1,32 (IC95%, 1,10-1,57)
Ahora	HR = 2,05 (IC95%, 1,71-2,47)
<i>Consumo de alcohol</i> ²¹³	
Nunca	RR = 1,00 (referencia)
1-6 bebidas por semana	RR = 1,01 (IC95%, 0,94-1,09)
7-14 bebidas por semana	RR = 1,07 (IC95%, 0,98-1,17)
15-21 bebidas por semana	RR = 1,14 (IC95%, 1,01-1,28)
> 21 bebidas por semana	RR = 1,39 (IC95%, 1,22-1,58)
<i>Ejercicio intenso habitual</i> ²¹⁴	
Ningún ejercicio	RR = 1,00 (referencia)
< 1 día por semana	RR = 0,90 (IC95%, 0,68-1,20)
1-2 días por semana	RR = 1,09 (IC95%, 0,95-1,26)
3-4 días por semana	RR = 1,04 (IC95%, 0,91-1,19)
5-7 días por semana	RR = 1,20 (IC95%, 1,02-1,41)

FA: fibrilación auricular; FEV₁: volumen espiratorio forzado el primer segundo; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio; RR: razón de riesgo.

probado en estos pacientes es la anticoagulación, por lo que se debe prescribir anticoagulantes orales (ACO) a todos los pacientes con riesgo de ACV (véase la sección 8).

7.1.1. Pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Además de ACO, se debe emplear el tratamiento estándar para la IC de pacientes con IC y FEVI reducida (IC-FEr), como se detalla en la guía de la ESC²²². Este tratamiento incluye inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), desfibriladores y terapia de resincronización cardiaca

(TRC), combinados con un inhibidor del receptor de la angiotensina y de la neprilisina (IRAN) en pacientes capaces de tolerar un IECA o un ARA-II en presencia de síntomas²²⁴.

El control de la frecuencia cardíaca en la FA se trata con más detalle en la sección 9. En resumen, solo los bloqueadores beta y la digoxina son apropiados para la IC-FER debido al potencial inotrópico negativo del verapamilo y el diltiazem. Los bloqueadores beta son la primera opción para pacientes estables con IC-FER, aunque un metanálisis de datos individuales de pacientes incluidos en estudios controlados con distribución aleatoria (ECDA) no encontró ninguna reducción de la mortalidad con el uso de bloqueadores beta, comparados con placebo, en pacientes con FA de base (HR = 0,97; IC95%, 0,83-1,14)²³. En la práctica clínica se prescribe la digoxina con frecuencia, aunque no se ha realizado ningún estudio de comparación directa en pacientes con FA. En un metanálisis de estudios observacionales, la digoxina tuvo un efecto neutro en la mortalidad de los pacientes con FA e IC concomitante (estudios observacionales ajustados, HR = 0,90; IC95%, 0,70-1,16; estudios observacionales ajustados por tendencia, RR = 1,08; IC95%, 0,93-1,26)²²⁵. Por lo tanto, el tratamiento inicial y combinado para el control de la frecuencia cardíaca en la FA con IC-FER debe tener en cuenta las características y los síntomas individuales de cada paciente; el inicio de los bloqueadores beta se debe retrasar en pacientes con IC descompensada de forma aguda y la digoxina puede tener efectos adversos en pacientes con disfunción renal (véase la sección 9).

Los pacientes con FA e IC-FER que presentan síntomas graves pueden requerir tratamiento para el control del ritmo cardíaco, además del control de la frecuencia. Para los pacientes que sufren IC-FER como resultado de la FA rápida (taquimiocardiopatía) se prefiere una estrategia de control del ritmo, según los datos de varias cohortes de pacientes y estudios relativamente pequeños en los que se observó una mejoría de la función del VI tras la reversión a ritmo sinusal^{185,226-228}. El diagnóstico de la taquimiocardiopatía puede ser difícil y a veces requiere la restauración del ritmo sinusal²²⁹. La ablación con catéter podría ser un método útil para restaurar la función del VI y la calidad de vida de los pacientes con FA e IC-FER^{185,226-228}, pero son nece-

sarios datos adicionales. La figura 4 resume la estrategia de tratamiento para los pacientes con FA e IC.

7.1.2. Pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada

El diagnóstico de la IC con FEVI conservada (IC-FEC) en pacientes con FA es problemático debido a la dificultad de separar los síntomas causados por la IC de los causados por la FA. Aunque la cardioversión seguida de la reevaluación clínica permite realizar un diagnóstico diferenciado, la cardioversión se debe reservar para mejorar los síntomas, ya que, hasta la fecha, no hay un tratamiento específico para mejorar el pronóstico en la IC-FEC. La ecocardiografía puede ser útil para detectar la IC-FEC en pacientes con FA al proporcionar evidencia de cardiopatía estructural relevante (p. ej., hipertrofia del VI [HVI]) o medir el grado de disfunción sistólica. La reducción de la velocidad miocárdica diastólica temprana (e'), medida por Doppler tisular, refleja una relajación del VI reducida, mientras que el cociente E/e' se correlaciona con la medición invasiva de las presiones de llenado del VI²³⁰⁻²³⁴. Aunque la concentración de péptidos natriuréticos forma parte de la evaluación diagnóstica de la IC-FEC²²², estos están elevados en los pacientes con FA y se desconoce el valor de corte óptimo para el diagnóstico²³⁵. El tratamiento de los pacientes con FA e IC-FEC se debe centrar en el control del balance de fluidos y de las entidades concomitantes, como la hipertensión y la isquemia miocárdica.

7.1.3. Pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio

La IC-FERm es una entidad recientemente definida que describe a los pacientes con signos y síntomas de IC, FEVI del 40-49%, concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos e HVI, agrandamiento auricular izquierdo o evidencia de disfunción diastólica²²². Sin embargo, el diagnóstico es difícil en pacientes con FA, ya que los péptidos natriuréticos están elevados en ellos y la dilatación de la aurícula



Figura 4. Tratamiento inicial de la FA concomitante de nuevo diagnóstico y la insuficiencia cardiaca. Adaptada de Kotecha et al.²¹⁸. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IRAN: inhibición del receptor de la angiotensina y de la neprilisina; lpm: latidos por minuto. Adaptada de Kotecha et al.²¹⁸.

*Pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida. Considere también añadir un IRAN en pacientes que toleran un IECA o un ARA-II y tienen síntomas.

izquierda (AI) es frecuente, independientemente de que conomite IC. La FEVI es también variable y difícil de evaluar en pacientes con FA debido a la reducción de la función sistólica del VI inducida por la FA y la variabilidad de la duración del ciclo cardiaco. Son necesarios más estudios de investigación antes de que se pueda recomendar estrategias específicas de tratamiento para los pacientes con FA e IC-FEC.

7.1.4. Prevención de la fibrilación auricular en la insuficiencia cardiaca

En análisis retrospectivos de grandes ECDA, se ha observado una menor incidencia de la FA de nueva aparición en pacientes tratados con IECA/ARA-II que con placebo²³⁶⁻²³⁸. Dicha reducción es menos evidente en pacientes con IC-FEC²³⁹ y desaparece en pacientes sin IC²⁴⁰⁻²⁴². No parece que la inhibición de la neprilisina cambie este efecto²²⁴. El tratamiento con bloqueadores beta se asoció con una reducción del 33% en las *odds ratio* ajustadas de la FA de nueva aparición en pacientes con IC-FER pretratados con IECA/ARA-II, lo cual refuerza la importancia del tratamiento con bloqueadores beta para los pacientes con IC-FER en ritmo sinusal²³. La eplerenona, un ARM, también redujo el riesgo de FA de nueva aparición en pacientes con FEVI \leq 35% en clase de la *New York Heart Association* (NYHA) II, combinada con IECA/ARA-II y bloqueadores beta²⁴³.

7.2. Hipertensión

La hipertensión es un factor de riesgo de ACV en la FA. La presión arterial elevada no controlada aumenta el riesgo de ACV y complicaciones hemorrágicas y puede llevar a la FA recurrente. Por lo tanto, un buen control de la presión arterial debería formar parte del tratamiento integral de los pacientes con FA²⁴⁷. La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede prevenir el remodelado estructural y la FA recurrente^{236,244}. Un reciente análisis de la base de datos del sistema sanitario danés sobre el efecto a largo plazo de diferentes fármacos antihipertensivos en la incidencia de la FA manifiesta indica que los IECA o ARA-II tienen un efecto beneficioso²⁴⁵. Otros análisis secundarios sobre el efecto de los IECA o ARA-II en pacientes con IC o HVI muestran una menor incidencia de FA de nueva aparición^{238,246}. En pacientes con FA establecida pero sin disfunción del VI o IC, los ARA-II no previenen la FA recurrente, comparados con placebo^{240,241}. Los IECA o ARA-II podrían reducir la FA recurrente tras la cardioversión cuando se combinan con un antiarrítmico respecto al antiarrítmico solo^{248,249}. Los metanálisis de varios estudios indican que hay menos riesgo de FA recurrente^{236-238,250}, pero en uno de los ECDA realizados no se demostró este beneficio^{240,251}.

7.3. Valvulopatías

Las valvulopatías cardiacas se asocian de manera independiente con la aparición de FA²⁵². Aproximadamente el 30% de los pacientes con FA tiene algún tipo de valvulopatía, que generalmente solo se detecta mediante ecocardiografía^{201,253-255}. La FA empeora el pronóstico de los pacientes con valvulopatía grave²⁵⁶, incluidos los pacientes sometidos a cirugía o intervención transcáteter por valvulopatía aórtica o mitral²⁵⁷⁻²⁶². Las valvulopatías también se asocian con un aumento del riesgo tromboembólico, que probablemente aumenta el riesgo de ACV de los pacientes con FA²⁶³. Al igual que la IC, las valvulopatías y la FA interactúan y se perpetúan mutuamente por la sobrecarga de volumen y presión, taquimiocardiopatía y factores neurohumorales²⁶⁴⁻²⁷⁰. Cuando la disfunción valvular es grave, se puede considerar la FA como un marcador del progreso de la enfermedad que aconsejaría la reparación o el reemplazo valvular²⁷¹.

Tradicionalmente, se ha dividido a los pacientes con FA en «FA valvular» y «FA no valvular»²⁷². Aunque se han empleado definiciones ligeramente diferentes, la FA valvular se refiere fundamentalmente a los pacientes con FA que tienen valvulopatía reumática (frecuente-

mente estenosis mitral) o válvulas cardiacas mecánicas. De hecho, mientras que la FA implica un incremento del riesgo de tromboembolia para los pacientes con estenosis mitral^{263,273,274}, no hay pruebas definitivas de que se deba considerar otras valvulopatías, como la regurgitación mitral o la valvulopatía aórtica, a la hora de seleccionar un anticoagulante o estimar el riesgo de ACV en la FA²⁷⁵. Por ello se ha decidido sustituir el término «FA no valvular» por la enfermedad subyacente específica.

Recomendaciones para los pacientes con valvulopatías cardiacas y fibrilación auricular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar la cirugía mitral temprana en caso de regurgitación mitral grave, función del VI conservada y FA de nueva aparición, incluso en ausencia de síntomas y especialmente cuando la reparación valvular es viable	Ila	C	276
Se debe considerar la valvulotomía mitral para pacientes asintomáticos con estenosis mitral grave y anatomía valvular adecuada que presentan FA de nueva aparición	Ila	C	

FA: fibrilación auricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

7.4. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus y la FA coexisten frecuentemente debido a su asociación con otros factores de riesgo²⁷⁷⁻²⁸³. La diabetes es un factor de riesgo de ACV y otras complicaciones de la FA²⁸⁴. En pacientes con FA, parece que la mayor duración de la diabetes implica mayor riesgo de tromboembolia, aunque sin mayor riesgo de sangrado relacionado con la anticoagulación oral²⁸⁵. Desafortunadamente, el control glucémico intensivo no influye en la tasa de FA de nueva aparición²⁸⁴, mientras que el tratamiento con metformina parece asociado con una disminución del riesgo a largo plazo de FA de los pacientes diabéticos²⁸⁶ e incluso con menos riesgo a largo plazo de ACV¹³. La retinopatía diabética, un indicador del progreso de la enfermedad, no aumenta el riesgo de hemorragia ocular de los pacientes anticoagulados²⁸⁷.

7.5. Obesidad y pérdida de peso

7.5.1. La obesidad como factor de riesgo

La obesidad aumenta el riesgo de FA (tabla 8)²⁸⁸⁻²⁹¹, con un incremento progresivo según el índice de masa corporal (IMC)^{288,290-292}. Los pacientes obesos tienen más disfunción diastólica del VI, un aumento de la actividad simpática e inflamación y mayor infiltración de grasa en las aurículas²⁹³⁻²⁹⁵. La obesidad también puede ser un factor de riesgo de ictus isquémico, tromboembolia y muerte para los pacientes con FA²⁹².

7.5.2. Pérdida de peso en pacientes obesos con fibrilación auricular

La reducción de peso intensiva (en una banda de 10-15 kg perdidos), además del control de otros factores de riesgo CV, llevó a menos recurrencias y síntomas de la FA que con una estrategia basada en el asesoramiento general de pacientes obesos con FA^{203,204,296}. Una mayor capacidad cardiorrespiratoria podría disminuir adicionalmente la carga de FA de los pacientes obesos con FA²⁹⁷. Aunque todavía se debe confirmar los hallazgos de estos estudios, estos datos indican que la pérdida de peso tiene efectos positivos para los pacientes obesos con FA.

7.5.3. Ablación con catéter en pacientes obesos

La obesidad puede incrementar la tasa de recurrencias de la FA tras la ablación con catéter²⁹⁸⁻³⁰¹, y la apnea del sueño es un importante factor de confusión. La obesidad también se ha asociado a dosis más altas de radiación y tasas más altas de complicaciones durante la ablación de la FA^{302,303}. Hay que destacar que la mejoría de los síntomas tras la ablación con catéter en pacientes obesos es comparable a la de los pacientes con peso en la franja normal²⁹⁸. En vista del potencial para reducir los episodios de FA mediante la reducción de peso (véase la sección 6.5.2), la ablación de la FA se debería ofrecer a los pacientes obesos junto con intervenciones en el estilo de vida que lleven a la pérdida de peso.

Recomendación para pacientes con fibrilación auricular obesos

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Para los pacientes con FA obesos, se debe considerar la pérdida de peso junto con el tratamiento de otros factores de riesgo para reducir la carga y los síntomas de la FA	Ila	B	204,288, 296

FA: fibrilación auricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

7.6. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea del sueño y otras enfermedades respiratorias

La FA se ha asociado a la apnea obstructiva del sueño (AOS)^{304,305}. Múltiples mecanismos pueden contribuir a la FA en la AOS, como la disfunción autónoma, la hipoxia, la hipercapnia y la inflamación^{96,304-307}. La AOS amplifica los cambios de las presiones intratorácicas, lo que por sí solo, a través de la activación vagal, puede provocar el acortamiento del potencial de acción auricular e inducir la FA. El control de los factores de riesgo y la ventilación con presión positiva continua pueden reducir las recurrencias de la FA³⁰⁸⁻³¹². Parece razonable considerar la detección de la AOS en pacientes con FA y factores de riesgo. En algunos pacientes se debe optimizar el tratamiento de la AOS para mejorar los efectos del tratamiento para la FA. La servoveilación con presión controlada no se debe emplear en los pacientes con IC-FER y apnea del sueño predominantemente central (de los que el 25% tienen FA concomitante)³¹³. Los pacientes con EPOC sufren frecuentemente taquicardia auricular, que se debe diferenciar de la FA mediante ECG. Los fármacos empleados para aliviar el broncospasmo, especialmente teofilinas y agonistas betaadrenérgicos, pueden preci-

Recomendaciones para los pacientes con fibrilación auricular y enfermedades respiratorias

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar la corrección de la hipoxemia y la acidosis como parte del tratamiento inicial de los pacientes que contraen FA durante una enfermedad pulmonar aguda o la exacerbación de la EPOC	Ila	C	
Se debe buscar signos de apnea del sueño en todo paciente con FA	Ila	B	304, 305, 314,315
Se debe optimizar el tratamiento de la AOS para reducir la recurrencia de la FA y mejorar los efectos del tratamiento de esta	Ila	B	307-311

AOS: apnea obstructiva del sueño; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

pitara la FA y dificultar el control de la frecuencia ventricular. Los bloqueadores beta no selectivos sotalol, propafenona y adenosina deben emplearse con precaución en pacientes con broncospasmo significativo, pero son seguros en los pacientes con EPOC. Los bloqueadores beta 1 selectivos (como bisoprolol, metoprolol y nebivolol), el diltiazem y el verapamilo normalmente se toleran bien y son efectivos (véase la sección 9).

7.7. Enfermedad renal crónica

La FA está presente en un 15-20% de los pacientes con ERC³¹⁶. La definición de ERC en la mayoría de los estudios sobre FA es relativamente estricta. Aunque una tasa de aclaramiento de creatinina (AclCr) estimada < 60 ml/min indica ERC, en varios estudios de pacientes con FA se ha empleado un AclCr < 50 ml/min para ajustar el tratamiento con NACO, normalmente con la fórmula de Cockcroft-Gault. El AclCr en pacientes con FA se puede deteriorar con el tiempo³¹⁷. El tratamiento con ACO para pacientes con ERC se trata en la sección 8.2.4.

Recomendaciones para los pacientes con enfermedad renal y fibrilación auricular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda evaluar la función renal determinando la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina de todo paciente con FA, para detectar enfermedad renal y ajustar las dosis del tratamiento de la FA	I	A	316, 318-321
Se debe evaluar al menos 1 vez al año la función renal de todo paciente con FA tratado con anticoagulación oral, para detectar enfermedad renal crónica	Ila	B	

FA: fibrilación auricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

8. ABORDAJE INTEGRAL DE LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

La mayoría de los pacientes tienen su primer contacto con el servicio de salud a través de farmacéuticos, personal sanitario y médicos de atención primaria. Dado que la FA suele ser asintomática («FA silente»), estos profesionales de la salud desempeñan una labor muy importante para detectar la FA y asegurar el tratamiento adecuado de los pacientes. La evaluación inicial se debe realizar en el punto de primer contacto con el sistema de salud y suele ser posible en la mayoría de los contextos sanitarios (cuando se dispone de ECG). Se propone tener en cuenta 5 aspectos en la evaluación inicial de los pacientes con FA de nueva aparición (figura 5). Estos aspectos son:

1. Inestabilidad hemodinámica o síntomas limitantes graves.
2. Presencia de factores precipitantes (como tirotoxicosis, sepsis o FA posoperatoria) y entidades cardiovasculares subyacentes.
3. Riesgo de ACV y necesidad de anticoagulación.
4. Frecuencia cardíaca y necesidad de control de la frecuencia.
5. Evaluación de los síntomas y decisiones sobre el control del ritmo cardíaco.

Un abordaje integral y estructurado para la atención de la FA, como se ha aplicado con éxito en otros campos de la medicina³²²⁻³²⁴, permitirá el tratamiento adecuado de la enfermedad según las recomendaciones de las guías de práctica clínica (figura 6)³²⁵, con el potencial de mejorar los resultados^{42,326,327}. Este tipo de abordajes se encuadran en el programa *Innovative Care for Chronic Conditions Framework* presentado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)³²⁸. Tras la evalua-

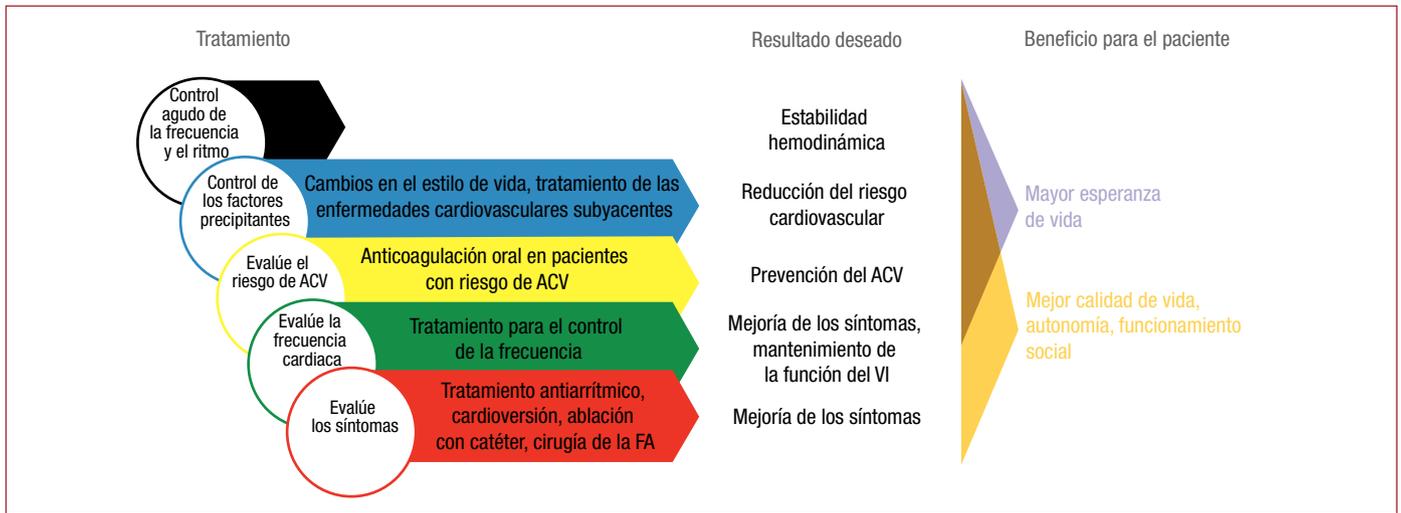


Figura 5. Tratamiento agudo y crónico de los pacientes con fibrilación auricular, resultados cardiovasculares deseados y beneficios para los pacientes. Adaptada del informe de la Cuarta Conferencia de Consenso de la AFNET/EHRA⁷⁶. FA: fibrilación auricular; VI: ventrículo izquierdo.

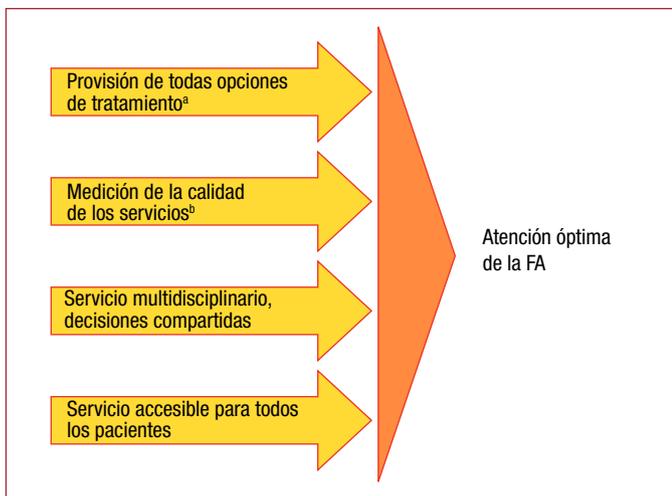


Figura 6. Componentes para la óptima atención de los pacientes con fibrilación auricular. FA: fibrilación auricular.

^aEn el centro o mediante la cooperación de instituciones.

^bLos resultados sobre seguridad deben recogerse en bases de datos publicadas y monitorizadas.

ción inicial, suele ser necesario referir a los pacientes a un equipo especializado en FA, o al cardiólogo, para evaluar en profundidad el efecto de la FA en la salud CV³²⁹. La atención especializada también

Tabla 9
Signos clínicos que requieren la actuación urgente de un equipo especializado en fibrilación auricular*

Inestabilidad hemodinámica
Frecuencia cardíaca incontrolable
Bradicardia sintomática que no responde a tratamiento con fármacos para el control de la frecuencia
Angina grave o empeoramiento de la función ventricular izquierda
Accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular

*La anticoagulación de todo paciente que la requiera debe iniciarse pronto y no requiere sistemáticamente la valoración de un especialista.

podría ser necesaria precozmente o de urgencia (tabla 9). La atención integral de los pacientes con FA de nuevo diagnóstico debería ayudar a superar las carencias actuales del tratamiento de la FA, entre las que se incluye la infratilización de la anticoagulación, el acceso al tratamiento para el control del ritmo cardíaco y la incoherencia de las distintas estrategias de reducción del riesgo CV. La atención integral de la FA requiere la cooperación de médicos de atención primaria, cardiólogos, cirujanos cardíacos, especialistas en FA, especialistas en ACV, profesionales afines y de los pacientes, para abordar cambios en el estilo de vida, el tratamiento de las enfermedades CV subyacentes y el tratamiento específico de la FA (figura 7).

Atención integral de la FA			
Participación del paciente	Equipos multidisciplinarios	Herramientas tecnológicas	Acceso a todas las opciones de tratamiento para la FA
<ul style="list-style-type: none"> • Papel central en el proceso médico • Educación del paciente • Motivar y capacitar al paciente para el autocuidado • Asesoramiento y educación sobre el estilo de vida y el control de los factores de riesgo • Decisiones compartidas 	<ul style="list-style-type: none"> • El personal médico (médicos generales, cardiólogos, especialistas en FA, cirujanos) y profesionales afines trabajan en un modelo de medicina colaborativa • Combinación eficiente de habilidades de comunicación, educación y experiencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Información sobre la FA • Apoyo a las decisiones clínicas • Listas de comprobación y herramientas de comunicación • Herramientas empleadas por el personal sanitario y los pacientes • Monitorización de la adherencia y eficacia del tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Apoyo estructurado para los cambios en el estilo de vida • Anticoagulación • Control de la frecuencia cardíaca • Fármacos antiarrítmicos • Intervenciones quirúrgicas o con catéter (ablación, oclusión de la OI, cirugía de la FA, etc.)
<ul style="list-style-type: none"> • Paciente informado, participativo y capacitado 	<ul style="list-style-type: none"> • Trabajo conjunto en un equipo multidisciplinario de FA crónica 	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema electrónico de navegación que facilite las decisiones del equipo sobre el tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Las decisiones complejas se apoyan en la valoración del equipo cardiológico de FA

Figura 7. Principios para la atención integral de los pacientes con fibrilación auricular. FA: fibrilación auricular; OI: orejuela izquierda.

8.1. Datos que respaldan la atención integral a la fibrilación auricular

Se han desarrollado varias estrategias estructuradas para la atención integral de la FA. Algunos de los datos disponibles respaldan su uso, aunque es necesaria investigación adicional para determinar cuál es el modo más adecuado de hacerlo. En un ECDA, la atención integral de la FA aumentó el uso de cuidados basados en la evidencia y redujo aproximadamente en un tercio la variable compuesta de hospitalización de causa CV y muerte CV durante un seguimiento medio de 22 meses (el 14,3 frente al 20,8%; HR = 0,65; IC95%, 0,45-0,93; $p = 0,017$) comparada con la atención convencional en un gran hospital terciario³³⁰. En dicho estudio, la atención integral de la FA fue coste-efectiva³³¹. Sin embargo, un ECDA australiano solo mostró un efecto marginal en las hospitalizaciones no planificadas y la mortalidad mediante la atención integral de la FA limitada al periodo inicial, lo cual probablemente subraye la necesidad de una atención integral continua³³². Dos estudios observacionales sobre la atención integral de la FA mostraron menor número de hospitalizaciones^{333,334}; en uno de ellos, se observó menor incidencia de ACV³³³ y en otro sin distribución aleatoria se observó una tendencia hacia una tasa más baja de la variable compuesta de muerte, hospitalización CV y consultas urgentes relacionadas con la FA³³⁵. Es necesaria más investigación sobre este tema y probablemente la atención integral de la FA requerirá un diseño específico para distintos contextos sanitarios.

8.2. Componentes de la atención integral a la fibrilación auricular

8.2.1. Participación del paciente

Los pacientes deben tener un papel central en el proceso de atención sanitaria. Debido a que el tratamiento de la FA requiere cambios en el estilo de vida y tratamiento crónico, en ocasiones sin un beneficio inmediato tangible, los pacientes deben comprender su responsabilidad en el proceso de atención. Los médicos y el personal sanitario tienen la responsabilidad de proporcionar tratamientos basados en la evidencia, pero la adherencia al tratamiento es, en último caso, responsabilidad del paciente informado y autónomo, y esta relación se describe mejor con el término «responsabilidad compartida»³³⁶. Por ello, la información y la educación de los pacientes, y en muchos casos de sus cónyuges y familiares, son elementos indispensables para promover el autocuidado y la capacidad de los pacientes para participar en el proceso de toma de decisiones^{326,328} y conocer mejor la enfermedad y las opciones de tratamiento³³⁷.

8.2.2. Equipo multidisciplinario de fibrilación auricular

La delegación de tareas del especialista al médico de atención primaria y de este a profesionales afines es uno de los conceptos fundamentales de los modelos de atención integral. Un equipo multidisciplinario para el tratamiento de la FA debe integrar aspectos fundamentales, como las habilidades interpersonales y comunicativas, la educación y la experiencia en el tratamiento de la FA y en el uso de tecnología específica. En este tipo de abordaje es importante rediseñar la práctica clínica diaria de forma que el personal no especializado y los profesionales afines tengan un papel importante en la educación de los pacientes y la coordinación de los cuidados médicos, mientras que el especialista sigue siendo el responsable médico. Las diferencias culturales y regionales determinarán la composición de los equipos de FA.

8.2.3. Papel de los profesionales no especialistas

Algunos profesionales médicos no especialistas, como los médicos de atención primaria, tienen amplia experiencia en la prevención de

ACV y el tratamiento inicial de los pacientes con FA, mientras que otros profesionales necesitarán formación para adquirir este conocimiento. Otros componentes del tratamiento de la FA (como la evaluación de enfermedades CV concomitantes, el tratamiento farmacológico antiarrítmico o el tratamiento intervencionista) requieren la participación de un especialista. Las estructuras del tratamiento integral de la FA deben promover que el médico no especialista sea el encargado del tratamiento inicial, cuando sea apropiado, y proporcionar un acceso rápido al especialista para optimizar los cuidados de la FA.

8.2.4. Uso de la tecnología para el cuidado de los pacientes con fibrilación auricular

La tecnología —por ejemplo, los programas electrónicos de apoyo en la toma de decisiones— tiene el potencial de mejorar la implementación de los cuidados médicos basados en la evidencia y los resultados si se emplea para reforzar los consejos del especialista³³⁸. Las herramientas electrónicas también pueden garantizar una comunicación coherente entre el equipo de FA. Con el fin de promover un mayor uso de este tipo de dispositivos tecnológicos, este Grupo de Trabajo proporciona a los profesionales dedicados a la FA y a los pacientes herramientas digitales para la toma de decisiones (en forma de aplicaciones gratuitas para teléfonos inteligentes).

Recomendaciones para una aproximación integral a la atención

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar una atención integral con una organización estructurada de los cuidados para todos los pacientes con FA, para mejorar la adherencia a las recomendaciones de las guías y reducir las hospitalizaciones y la mortalidad	Ila	B	330-332
Los pacientes deben ocupar un lugar central en el proceso de toma de decisiones, con el objeto de adecuar el manejo a sus preferencias y mejorar la adherencia al tratamiento a largo plazo	Ila	C	330,332, 334

FA: fibrilación auricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

8.3. Diagnóstico de los pacientes con fibrilación auricular

La FA se encuentra frecuentemente en pacientes con otras enfermedades CV que, en algunos casos, no se han diagnosticado. Por ello, una evaluación CV exhaustiva suele ser beneficiosa para los pacientes con FA³³⁹.

8.3.1. Evaluación recomendada para los pacientes con fibrilación auricular

Se debe realizar una historia médica completa y una evaluación clínica exhaustiva que incluya la búsqueda de enfermedades concomitantes, la determinación del patrón de FA, la valoración del riesgo de ACV, los síntomas relacionados con la FA y las complicaciones relacionadas con la arritmia, como la tromboembolia y la disfunción del VI. El ECG de 12 derivaciones está recomendado para establecer el diagnóstico en caso de sospecha de FA, determinar la frecuencia cardíaca en la FA y explorar la presencia de defectos de conducción, isquemia y signos de cardiopatía estructural. Los análisis de sangre iniciales sirven para evaluar la función renal y tiroidea, además deben incluir la determinación de electrolitos séricos y recuento sanguíneo completo. La ecocardiografía transtorácica está recomendada para todo paciente con FA para guiar las decisiones sobre el tratamiento y

se empleará para identificar la enfermedad estructural (valvulopatías), evaluar la función (sistólica y diastólica) y el tamaño del VI, el tamaño de las aurículas y la función del corazón derecho^{339,340}. Aunque algunos biomarcadores, como los péptidos natriuréticos, están elevados en los pacientes con FA, no hay suficientes datos para establecer que su concentración en la sangre sea un marcador independiente de FA³⁴¹⁻³⁴³.

8.3.2. Pruebas adicionales para pacientes con fibrilación auricular seleccionados

La monitorización ambulatoria mediante ECG de los pacientes con FA permite evaluar el control de la frecuencia cardiaca, relacionar los síntomas con las recurrencias de la FA y detectar la inducción focal de los episodios de FA paroxística. La ecocardiografía transeofágica (ETE) es útil para evaluar las valvulopatías y excluir la presencia de trombos intracardiacos, especialmente en la orejuela izquierda, y facilitar la indicación temprana de cardioversión o ablación con catéter³⁴⁴. Los pacientes con signos o síntomas de isquemia miocárdica deben ser evaluados mediante coronariografía o prueba de estrés, según proceda. Para los pacientes con FA y signos de isquemia cerebral o ACV, están recomendadas la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) cerebral para detectar la presencia de ictus y guiar las decisiones sobre el tratamiento agudo y la anticoagulación a largo plazo. La RM con realce tardío de gadolinio de la AI³⁴⁵⁻³⁴⁷, el mapeo T₁ mediante RM cardiaca³⁴⁷ y la ecocardiografía intracardiaca³⁴⁸ pueden ayudar en las decisiones sobre el tratamiento de la FA, pero son necesarios más estudios multicéntricos para su validación.

8.4. Seguimiento estructurado

La mayoría de los pacientes con FA necesitan un seguimiento regular para garantizar un tratamiento óptimo. El seguimiento se puede realizar en atención primaria por personal de enfermería con formación específica, cardiólogos o especialistas en FA^{325,330}. Un especialista debe coordinar los cuidados y el seguimiento. El seguimiento debe asegurar la implementación del plan de tratamiento, la adherencia del paciente y el ajuste del tratamiento cuando sea necesario.

Recomendaciones para el diagnóstico de los pacientes con fibrilación auricular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Los registros de ECG son necesarios para establecer el diagnóstico de FA	I	B	349
Se recomienda realizar a todo paciente con FA una evaluación cardiovascular completa que incluya la historia médica completa, un examen clínico exhaustivo y la evaluación de enfermedades concomitantes	I	C	
Se recomienda ecocardiografía transtorácica para todo paciente con FA para guiar el tratamiento	I	C	339
Se debe considerar la monitorización con ECG a largo plazo para pacientes seleccionados, para evaluar el control de la frecuencia cardiaca de los pacientes sintomáticos y relacionar los síntomas con los episodios de FA	IIa	C	

FA: fibrilación auricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

8.5. Definición de los objetivos del tratamiento de la fibrilación auricular

El tratamiento de la FA incluye tratamientos con un impacto pronóstico (anticoagulación y tratamiento de enfermedades CV) y trata-

mientos que proporcionan fundamentalmente alivio de los síntomas (control de la frecuencia y del ritmo cardiaco; tabla 10). Se debe explicar cuidadosamente los tratamientos con beneficio pronóstico a los pacientes, ya que sus beneficios no se perciben de inmediato. El tratamiento para el control del ritmo cardiaco es eficaz si logra controlar los síntomas, aunque haya recurrencias de la FA. Explicar los beneficios esperados a cada paciente al inicio del tratamiento puede evitar que tenga expectativas infundadas y además tiene el potencial de mejorar la calidad de vida.

9. TRATAMIENTO PARA LA PREVENCIÓN DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

El tratamiento con ACO puede prevenir la mayoría de los ACV isquémicos a los pacientes con FA y prolongarles la vida^{38,39,42,194,201,329,350-352}. Este tratamiento es superior a la ausencia de tratamiento o el tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) para pacientes con distintos perfiles de riesgo de ACV^{353,354}. El beneficio clínico neto es prácticamente universal, con la excepción de los pacientes con un riesgo muy bajo de ACV, por lo que se debe emplear ACO en la mayoría de los pacientes con FA (figura 8). A pesar de la evidencia disponible, sigue siendo frecuente la infrautilización o la interrupción prematura de los ACO. Las complicaciones hemorrágicas, tanto graves como leves, el alto riesgo «percibido» de sangrado con los ACO y los esfuerzos necesarios para monitorizar y ajustar la dosis de AVK son las razones más comunes para interrumpir o no prescribirlos^{352,355-359}. Sin embargo, el riesgo de ACV sin ACO normalmente excede el riesgo de sangrado, incluso en pacientes de edad avanzada, pacientes con disfunción cognitiva o con frecuentes caídas o fragilidad^{360,361}. El riesgo de sangrado con AAS es similar al del tratamiento con AVK³⁶² o con NACO^{354,363}, mientras que estos, pero no el AAS, previenen de manera eficaz los ACV en pacientes con FA^{38,354,362,363}.

9.1. Predicción del riesgo de accidente cerebrovascular y riesgo hemorrágico

9.1.1. Escalas de riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica

A finales de la década de los noventa, se desarrollaron varios métodos de estratificación del riesgo de ACV de fácil aplicación clínica en pequeñas cohortes de pacientes, más tarde mejoradas y validadas en poblaciones más grandes³⁶⁴⁻³⁶⁸. La introducción de la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc (tabla 11) ha simplificado la decisión de indicar ACO a pacientes con FA. Desde que se incorporó en la guía de la ESC de 2010³⁶⁹, se ha usado ampliamente³⁷⁰. Se recomienda la estratificación del riesgo de ACV de los pacientes con FA según la escala CHA₂DS₂-VASc³⁶⁸. Por lo general, los pacientes sin factores clínicos de riesgo de ACV no necesitan tratamiento antitrombótico, mientras que los que tienen factores de riesgo (CHA₂DS₂-VASc \geq 1 punto los varones y \geq 2 puntos las mujeres) se pueden beneficiar de los ACO.

Otros factores de riesgo de ACV menos establecidos son: una razón internacional normalizada (INR) lábil o un tiempo en rango terapéutico (TRT) corto en pacientes tratados con AVK, historia de sangrado o anemia, abuso de alcohol y otros marcadores de falta de adherencia al tratamiento, ERC, concentraciones elevadas de troponina de alta sensibilidad y concentraciones elevadas de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).

9.1.2. Anticoagulación para pacientes con CHA₂DS₂-VASc de 1 punto los varones y 2 puntos las mujeres

Numerosos estudios con grupo control que investigaron la anticoagulación oral en pacientes con FA incluían a pacientes con alto riesgo de ACV^{38,39,42,194,201,329,351,352}, por lo que hay evidencia convincente

Tabla 10
Seguimiento basado en los objetivos

Categoría	Intervención	Aspectos del seguimiento	Indicador de rendimiento (ejemplos)
Pronóstico	Control de las comorbilidades (ejemplos relevantes)	Obesidad Hipertensión arterial Insuficiencia cardiaca Diabetes Valvulopatías	Pérdida de peso Control de la presión arterial Tratamiento para la IC y hospitalizaciones Tratamiento con estatinas y antiagregantes; revascularización Control glucémico Reparación o reemplazo valvular
Pronóstico	Anticoagulación	Indicación (perfil de riesgo; momento, p. ej., después de la cardioversión) Adherencia (NACO o AVK) e INR (en caso de AVK) Dosis de NACO (medicación concomitante; edad; peso; función renal)	ACV Sangrado Mortalidad
Fundamentalmente sintomático Parcialmente pronóstico	Control de la frecuencia cardiaca	Síntomas Frecuencia cardiaca media en reposo < 110 lpm	Escala EHRA modificada Estado de insuficiencia cardiaca Función del VI Capacidad de ejercicio Hospitalización
Actualmente sintomático	Control del ritmo cardiaco	Síntomas frente a efectos secundarios Exclusión de proarritmias (PR; QRS; intervalo QTc)	Complicaciones del tratamiento
Relevante para la implementación del tratamiento y la adherencia	Educación del paciente y capacidad de autocuidado	Conocimiento (sobre la enfermedad, el tratamiento, el manejo, los objetivos) Capacidad (¿qué hacer en caso de...?)	Adherencia al tratamiento Evaluación dirigida, preferiblemente con listas de comprobación sistemáticas
Relevante para los cuidados crónicos	Participación del cuidador	¿Quién? (cónyuge; médico de familia; enfermería a domicilio; farmacéutico) Explicar claramente el papel de los participantes Conocimiento y capacidad	Evaluación dirigida de las tareas (p. ej., mediante tarjetas para el paciente) Medicación dispensada Registro de consultas de seguimiento

AVK: antagonistas de la vitamina K; EHRA: *European Heart Rhythm Association* (escala para la evaluación de los síntomas); IC: insuficiencia cardiaca; INR: razón internacional normalizada; lpm: latidos por minuto; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; VI: ventrículo izquierdo.

de que los pacientes con $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ puntos los varones y ≥ 3 puntos las mujeres se benefician de los ACO. Afortunadamente, hoy también se dispone de cierta evidencia sobre los pacientes con un factor clínico de riesgo (es decir, CHA_2DS_2-VASc de 1 punto los varones y 2 puntos las mujeres), aunque se basa en tasas de ACV observadas en pacientes que no recibían ACO. A muchos de estos pacientes la anticoagulación parece proporcionarles beneficio clínico³⁷¹⁻³⁷⁵. Las tasas de ACV y tromboembolia varían considerablemente en pacientes con CHA_2DS_2-VASc de 1 o 2 puntos debido a las diferencias en los resultados, las poblaciones y el estado de anticoagulación (tabla 1 del anexo web)^{371,376,377,1041}. Por ello, para la elaboración de esta guía, hemos encargado un análisis del riesgo de ACV en varones y mujeres que tienen un factor adicional de riesgo de ACV (última línea de la tabla 1 del anexo web). Se debe considerar los ACO para varones con CHA_2DS_2-VASc de 1 punto y mujeres con 2 puntos, y buscar un equilibrio entre la reducción esperada del riesgo de ACV, el riesgo de sangrado y las preferencias del paciente. Hay que señalar que la edad (≥ 65 años) conlleva un riesgo de ACV relativamente alto y en continuo aumento que, además, potencia otros factores de riesgo (como la IC y el sexo). De ahí que la evaluación individualizada del riesgo, además de las preferencias del paciente, debe ser la base para decidir sobre la indicación de tratamiento anticoagulante a pacientes con 1 solo factor de riesgo de la escala CHA_2DS_2-VASc , aparte del sexo femenino. No parece que el sexo femenino aumente el riesgo de ACV en ausencia de otros factores de riesgo (tabla 1 del anexo web)^{378,379}.

La determinación de troponinas cardíacas (troponina T o I de alta sensibilidad) y péptidos natriuréticos (NT-proBNP) puede proporcionar información pronóstica adicional de algunos pacientes con FA³⁸⁰⁻³⁸². En el futuro, las escalas de riesgo basadas en biomarcadores podrían ser útiles para la estratificación de los pacientes (p. ej., pacientes con un riesgo de ACV realmente bajo)^{75,382}.

9.1.3. Escalas de riesgo de sangrado

Se han desarrollado varias escalas de riesgo de sangrado, fundamentalmente en pacientes tratados con AVK. Entre ellas se incluye la escala HAS-BLED (hipertensión, función renal/hepática anormal [1 punto cada una], ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, ancianos [> 65 años], consumo concomitante de drogas/alcohol [1 punto cada uno]), la escala ORBIT (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation*) y, más recientemente, la escala ABC (edad, biomarcadores e historia clínica, de sus siglas en inglés), que emplea algunos biomarcadores³⁸³⁻³⁸⁵. Los factores de riesgo de ACV y sangrado se superponen (compare las tablas 11 y 12). Por ejemplo, la edad avanzada es uno de los predictores de riesgo más importantes tanto de ACV isquémico como de sangrado en pacientes con FA^{386,387}. En general, una puntuación de riesgo de sangrado alta no debería ser una contraindicación a los ACO. En su lugar, se debe identificar los factores de riesgo y corregir los factores que sean tratables (véase la sección 8.5). La tabla 12 proporciona información sobre los factores de riesgo de sangrado modificables.

9.2. Prevención de accidentes cerebrovasculares

9.2.1. Antagonistas de la vitamina K

La warfarina y otros AVK fueron los primeros anticoagulantes empleados en pacientes con FA. El tratamiento con AVK reduce en 2 tercios el riesgo de ACV y en 1 cuarto la mortalidad comparado con un grupo de control (AAS o sin tratamiento)³⁸. Los AVK se han utilizado ampliamente en todo el mundo con buenos resultados³⁹⁴⁻³⁹⁶, como se refleja en los resultados de los grupos asignados a warfarina en los estudios sobre NACO (véase la sección 9.2.2.). El uso de AVK

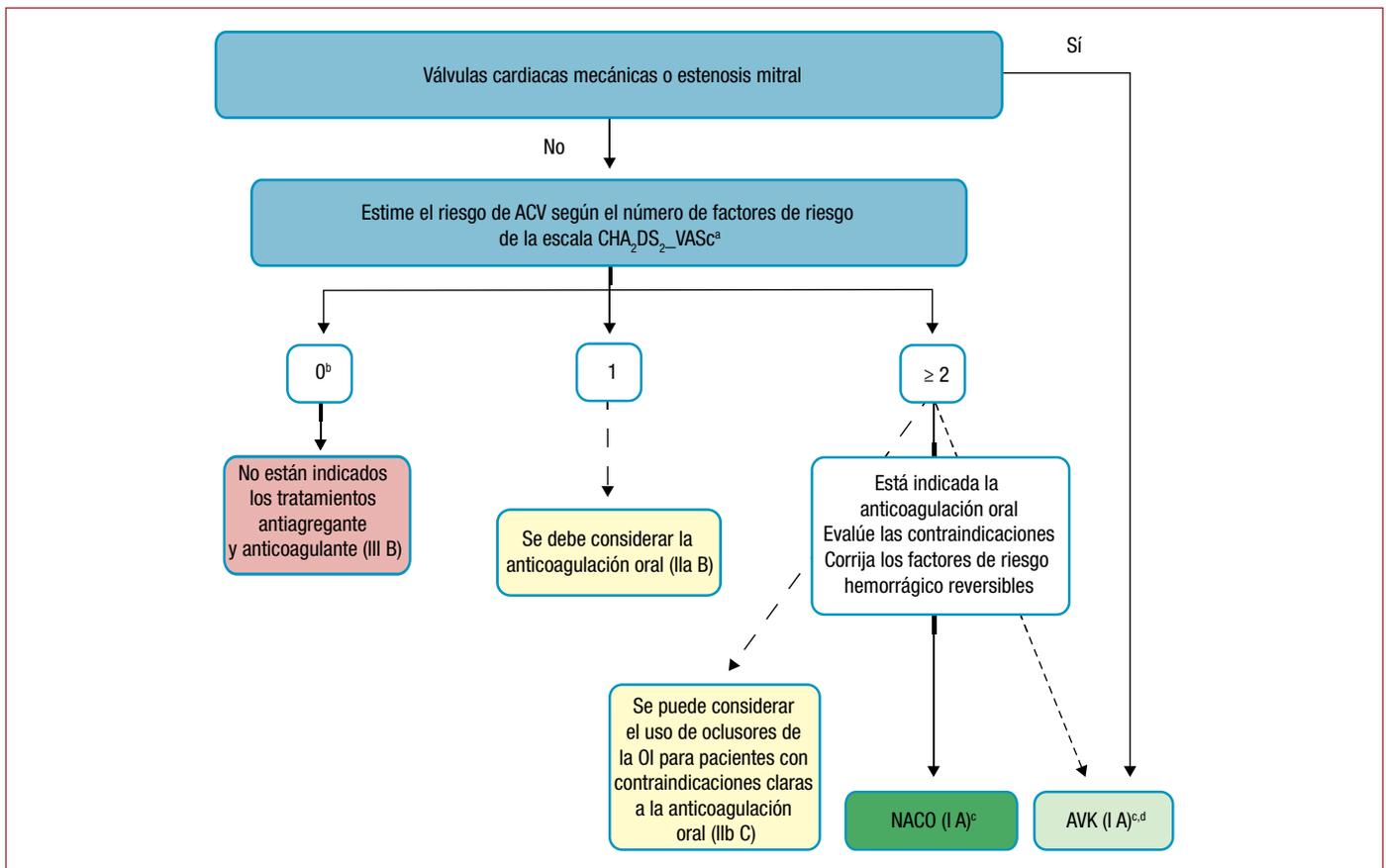


Figura 8. Prevención del ACV en la fibrilación auricular. ACO: anticoagulantes orales; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; OI: orejuela izquierda.

^aCHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer).

^bIncluye a mujeres sin otros factores de riesgo de ACV.

^cIIa B para mujeres con un solo factor de riesgo de ACV adicional.

^dI B para pacientes con válvulas cardíacas mecánicas o estenosis mitral.

Recomendaciones para la predicción del riesgo de accidente cerebrovascular y el riesgo hemorrágico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda emplear la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc para la predicción del riesgo de ACV de los pacientes con FA	I	A	368,371, 386
Se debe considerar el empleo de escalas de riesgo hemorrágico para los pacientes con FA tratados con anticoagulantes orales, para identificar los factores modificables de riesgo de sangrado mayor	IIa	B	384,386, 387, 389-392
Se puede considerar la determinación de biomarcadores, como troponina de alta sensibilidad o péptido natriurético, para mejorar la estimación del riesgo de ACV y sangrado de los pacientes con FA	IIb	B	380-382, 387,393

ACO: anticoagulantes orales; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); FA: fibrilación auricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

está limitado por el estrecho intervalo terapéutico que requiere una frecuente monitorización y ajuste de la dosis, pero cuando los AVK se administran con un adecuado TRT, son eficaces para la prevención de ACV en pacientes con FA. Los parámetros clínicos pueden ayudar a

Tabla 11

Factores clínicos de riesgo de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio y embolia sistémica en la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc

Factor de riesgo CHA ₂ DS ₂ -VASc	Puntos
<i>Insuficiencia cardíaca congestiva</i> Signos/síntomas de IC o evidencia objetiva de FEVI reducida	+1
<i>Hipertensión</i> Presión arterial en reposo > 140/190 mmHg en al menos 2 ocasiones o tratamiento antihipertensivo en curso	+1
<i>Edad ≥ 75 años</i>	+2
<i>Diabetes mellitus</i> Glucosa en ayunas > 125 mg/dl (7 mmol/l) o tratamiento hipoglucemiante oral y/o insulina	+1
<i>ACV, AIT o tromboembolia previos</i>	+2
<i>Enfermedad vascular</i> Infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica previos	+1
<i>Edad entre 65 y 74 años</i>	+1
<i>Categoría de sexo (femenino)</i>	+1

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca.

Tabla 12

Factores de riesgo de sangrado modificables y no modificables de los pacientes anticoagulados según las escalas de riesgo hemorrágico

Hipertensión (especialmente cuando la presión arterial sistólica es > 160 mmHg) ^{a,c}
INR lábil o tiempo en rango terapéutico < 60% en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K
Medicación que predispone al sangrado, como fármacos antiagregantes y antiinflamatorios no esteroideos ^{a,d}
Consumo excesivo de alcohol (≥ 8 bebidas por semana) ^{a,b}
Anemia ^{b-d}
Función renal afectada ^{a-d}
Función hepática afectada ^{a,b}
Recuento o función plaquetaria reducida ^b
Edad ^e (> 65 años ^a , ≥ 75 años) ^{b-d}
Antecedente de sangrado mayor ^{a-d}
ACV previo ^{a,b}
Enfermedad renal dependiente de diálisis o trasplante renal ^{a,c}
Enfermedad hepática cirrótica ^a
Malignidad ^b
Factores genéticos ^b
Factores de riesgo hemorrágico según biomarcadores
Troponina de alta sensibilidad ^e
Factor 15 de diferenciación de crecimiento ^e
Creatinina sérica/AclCr estimado ^e

AclCr: aclaramiento de creatinina; AVK: antagonistas de la vitamina K; ERC: enfermedad renal crónica; INR: razón internacional normalizada; TRT: tiempo en rango terapéutico.

^aDerivado de la escala HAS-BLED³⁸⁴.

^bDerivado de la escala HEMORR₂HAGES³⁸³.

^cDerivado de la escala ATRIA³⁸⁵.

^dDerivado de la escala ORBIT³⁸⁸.

^eDerivado de la escala de riesgo hemorrágico ABC³⁸⁷.

identificar a los pacientes que pueden alcanzar un buen TRT mediante el tratamiento con AVK³⁹⁷. Estos parámetros están incluidos en la escala SAME-TT₂R₂. Los pacientes que tienen una buena puntuación, cuando se los trata con AVK, tienen un TRT más largo que los pacientes con peores puntuaciones^{398,399}. Actualmente, los AVK son el único tratamiento probadamente seguro en pacientes con FA y valvulopatía mitral reumática o prótesis valvular mecánica⁴⁰⁰.

9.2.2. Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

Los NACO, como el inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores del factor Xa (apixabán, edoxabán y rivaroxabán), son una alternativa adecuada a los AVK para la prevención de ACV en la FA (tabla 13). Su uso en la práctica clínica aumenta rápidamente⁴⁰¹. Todos los NACO tienen un efecto predecible (inicio y fin de la acción) sin necesidad de una monitorización regular de la anticoagulación. Se han desarrollado estudios de fase III con dosis de NACO cuidadosamente seleccionadas y normas claras para la reducción de la dosis que se deben seguir en la práctica clínica (tabla 13).

9.2.2.1. Apixabán

En el estudio ARISTOTLE³¹⁹, el apixabán (5 mg 2 veces al día) redujo la tasa de ACV o embolia sistémica en un 21%, comparado con warfarina, combinado con una reducción del 31% en sangrados mayores y del 11% en la mortalidad por todas las causas (porcentajes estadísticamente significativos). Las tasas de ACV hemorrágico y hemorragia intracranial (pero no de ACV isquémico) fueron más bajas con apixabán. Las tasas de sangrado gastrointestinal fueron similares entre los

2 grupos de tratamiento⁴⁰². El apixabán es el único NACO que se ha comparado con el AAS en pacientes con FA; el apixabán redujo significativamente las tasas de ACV o embolia sistémica en un 55%, comparado con el AAS, sin diferencia o solo con una pequeña diferencia en las tasas de sangrado mayor o hemorragia intracranial^{354,403}.

9.2.2.2. Dabigatrán

En el estudio RE-LY^{318,404}, el dabigatrán (150 mg 2 veces al día) redujo la tasa de ACV y embolia sistémica en un 35%, comparado con warfarina, sin una diferencia significativa en las complicaciones de sangrado mayor. El dabigatrán en dosis de 110 mg 2 veces al día no fue inferior a la warfarina para la prevención de ACV y embolia sistémica, con un 20% de menos complicaciones de sangrado mayor. Ambas dosis de dabigatrán redujeron significativamente el ACV hemorrágico y la hemorragia intracranial. El dabigatrán (150 mg 2 veces al día) redujo significativamente la tasa de ACV en un 24% y de mortalidad vascular en un 12%, mientras que el sangrado gastrointestinal aumentó significativamente en un 50%. Se observó un incremento numérico no significativo en la tasa de infarto de miocardio con ambas dosis de dabigatrán^{318,404}, que no se ha repetido en los análisis de grandes estudios posautorización³⁹⁶. Estos datos observacionales también muestran el beneficio del dabigatrán frente a los AVK observado en el estudio RE-LY, fundamentalmente en pacientes tratados con la dosis más alta de dabigatrán (150 mg 2 veces al día)³⁹⁶.

9.2.2.3. Edoxabán

En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48³²¹, el edoxabán, en dosis de 60 o 30 mg 1 vez al día (con reducción de la dosis en algunos pacientes) (tabla 13) se comparó con warfarina en dosis ajustadas⁴⁰⁵. El edoxabán (60 mg/24 h) fue no inferior a la warfarina (tabla 13). En un análisis «por protocolo», la dosis de edoxabán de 60 mg/24 h redujo significativamente la tasa de ACV o embolia sistémica en un 21% y las complicaciones de sangrado mayor en un 20%, comparado con warfarina, mientras que la dosis de edoxabán de 30 mg/24 h fue no inferior a warfarina para la prevención de ACV y embolia sistémica, pero redujo significativamente la tasa de complicaciones de sangrado mayor en un 53%. La tasa de muerte CV se redujo en los pacientes aleatorizados al tratamiento con edoxabán (60 o 30 mg al día), comparado con la warfarina. Solo se ha aprobado la dosis más alta para la prevención de los ACV en la FA.

9.2.2.4. Rivaroxabán

En el estudio ROCKET-AF³²⁰, se aleatorizó a los pacientes a tratamiento con rivaroxabán 20 mg/día o AVK, con ajuste de dosis a 15 mg/día para los pacientes con un AclCr estimado de 30-49 ml/min calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault (tabla 13). El rivaroxabán fue no inferior a la warfarina para la prevención de ACV y embolia sistémica en el análisis «por intención de tratar», mientras que en el análisis «por protocolo» alcanzó superioridad estadística, con una reducción del 21% de la tasa de ACV o embolia sistémica frente a warfarina. El rivaroxabán no redujo las tasas de mortalidad, ACV isquémico o complicaciones de sangrado mayor respecto a los AVK. Se observó un aumento de las complicaciones de sangrado gastrointestinal, pero también una reducción del ACV hemorrágico y la hemorragia intracranial comparado con warfarina. Se han comunicado similares tasas de complicaciones en los análisis posautorización que forman parte del proceso de control de riesgos tras la aprobación de un fármaco^{406,407}.

9.2.3. Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K o antagonistas de la vitamina K

Tanto los AVK como los NACO son efectivos para la prevención del riesgo de ACV en la FA. Un metanálisis³⁹ basado en los grupos de trata-

Tabla 13

Comparación de las características de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K aprobados

	Dabigatrán (RE-LY)		Rivaroxabán (ROCKET-AF)		Apixabán (ARISTOTLE)		Edoxabán (ENGAGE AF-TIMI 48)			
Mecanismo	Inhibidor oral directo de la trombina		Inhibidor oral directo del factor Xa		Inhibidor oral directo del factor Xa		Inhibidor oral directo del factor Xa			
Biodisponibilidad (%)	6		66 en ayunas, 80-100 con comida		50		62			
Tiempo hasta nivel pico (h)	3		2-4		3		1-2			
Vida media (h)	12-17		5-13		9-14		10-14			
Excreción	80% renal		66% hepática, 33% renal		27% renal		50% renal			
Dosis	150 mg/12 h o 110 mg/12 h		20 mg/24 h		5 mg/12 h		60 mg/24 h o 30 mg/24 h			
Reducción de la dosis para pacientes seleccionados			Rivaroxabán, 15 mg/24 h si el AclCr es 30-49 ml/min		Apixabán, 2,5 mg/12 h en caso de 2 de los siguientes: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l)		Edoxabán 60 mg se reduce a 30 mg/24 h y edoxabán 30 mg se reduce a 15 mg/24 h en caso de 1 de los siguientes: AclCr 30-50 ml/min, peso corporal ≤ 60 kg, uso concomitante de verapamilo o quinidina o dronedarona			
Diseño del estudio	Distribución aleatoria, sin enmascaramiento		Distribución aleatoria, enmascaramiento doble		Distribución aleatoria, enmascaramiento doble		Distribución aleatoria, enmascaramiento doble			
Número de pacientes	18.113		14.264		18.201		21.105			
Seguimiento (años)	2		1,9		1,8		2,8			
Grupos aleatorizados	Warfarina con ajuste de dosis frente a dosis de dabigatrán enmascaradas (150 mg/12 h, 110 mg/12 h)		Warfarina con ajuste de dosis frente a rivaroxabán 20 mg/24 h		Warfarina con ajuste de dosis frente a apixabán 5 mg/12 h		Warfarina con ajuste de dosis frente a edoxabán (60 mg/24 h, 30 mg/24 h)			
Edad (años)	71,5 ± 8,7		73 [65-78]		70 [63-76]		72 (64-78)			
Sexo masculino, %	63,6		60,3		64,5		61,9			
Escala CHADS ₂ , 2,1 media			3,5		2,1		2,8			
	Warfarina	Dabigatrán 150	Dabigatrán 110	Warfarina	Rivaroxabán	Warfarina	Apixabán	Warfarina	Edoxabán 60	Edoxabán 30
	n = 6.022	n = 6.076	n = 6.015	n = 7.133	n = 7.131	n = 9.081	n = 9.120	n = 7.036	n = 7.035	n = 7.034
	Tasa de complicaciones, %/año	Tasa de complicaciones, %/año (RR frente a warfarina)	Tasa de complicaciones, %/año (RR frente a warfarina)	Tasa de complicaciones, %/año	Tasa de complicaciones, %/año (HR frente a warfarina)	Tasa de complicaciones, %/año	Tasa de complicaciones, %/año (HR frente a warfarina)	Tasa de complicaciones, %/año	Tasa de complicaciones, %/año (HR frente a warfarina)	Tasa de complicaciones, %/año (HR frente a warfarina)
ACV/embolia sistémica	1,72	1,12 (0,65, 0,52-0,81; para no inferioridad y superioridad, p < 0,001)	1,54 (0,89, 0,73-1,09; para no inferioridad, p < 0,001)	2,4	2,1 (0,88, 0,75-1,03; para no inferioridad, p < 0,001, para superioridad, p = 0,12)	1,6	1,27 (0,79, 0,66-0,95; para no inferioridad, p = 0,01 para superioridad)	1,8	1,57 (0,87, 0,73-1,04; para no inferioridad, p = 0,08 para superioridad)	2,04 (1,13, 0,96-1,34; para no inferioridad, p = 0,10 para superioridad)
ACV isquémico	1,22	0,93 (0,76, 0,59-0,97; p = 0,03)	1,34 (1,10, 0,88-1,37; p = 0,42)	1,42	1,34 (0,94, 0,75-1,17; p = 0,581)	1,05	0,97 (0,92, 0,74-1,13; p = 0,42)	1,25	1,25 (1,00, 0,83-1,19; p = 0,97)	1,77 (1,41, 1,19-1,67; p < 0,001)
ACV hemorrágico	0,38	0,10 (0,26, 0,14-0,49; p < 0,001)	0,12 (0,31, 0,17-0,56; p < 0,001)	0,44	0,26 (0,59, 0,37-0,93; p = 0,024)	0,47	0,24 (0,51, 0,35-0,75; p < 0,001)	0,47	0,26 (0,54, 0,38-0,77; p < 0,001)	0,16 (0,33, 0,22-0,50; p < 0,001)
Sangrado mayor	3,61	3,40 (0,94, 0,82-1,08; p = 0,41)	2,92 (0,80, 0,70-0,93; p = 0,003)	3,45	3,60 (1,04, 0,90-2,30; p = 0,58)	3,09	2,13 (0,69, 0,60-0,80; p < 0,001)	3,43	2,75 (0,80, 0,71-0,91; p < 0,001)	1,61 (0,47, 0,41-0,55; p < 0,001)
Hemorragia intracraneal	0,77	0,32 (0,42, 0,29-0,61; p < 0,001)	0,23 (0,29, 0,19-0,45; p < 0,001)	0,74	0,49 (0,67, 0,47-0,93; p = 0,02)	0,8	0,33 (0,42, 0,30-0,58; p < 0,001)	0,85	0,39 (0,47, 0,34-0,63; p < 0,001)	0,26 (0,30, 0,21-0,43; p < 0,001)
Hemorragia gastrointestinal mayor	1,09	1,60 (1,48, 1,19-1,86; p < 0,001)	1,13 (1,04, 0,82-1,33; p = 0,74)	1,24	2,00 (1,61, 1,30-1,99; p < 0,001)	0,86	0,76 (0,89, 0,70-1,15; p = 0,37)	1,23	1,51 (1,23, 1,02-1,50; p = 0,03)	0,82 (0,67, 0,53-0,83; p < 0,001)
Infarto de miocardio	4,13	0,81 (1,27, 0,94-1,71; p = 0,12)	0,82 (1,29, 0,96-1,75; p = 0,09)	1,12	0,91 (0,81, 0,63-1,06; p = 0,12)	0,61	0,53 (0,88, 0,66-1,17; p = 0,37)	0,75	0,70 (0,94, 0,74-1,19; p = 0,60)	0,89 (1,19, 0,95-1,49; p = 0,13)
Muerte por cualquier causa	4,13	3,64 (0,88, 0,77-1,00; p = 0,051)	3,75 (0,91, 0,80-1,03; p = 0,13)	2,21	1,87 (0,85, 0,70-1,02; p = 0,07)	3,94	3,52 (0,89, 0,80-0,99; p = 0,047)	4,35	3,99 (0,92, 0,83-1,01; p = 0,08)	3,80 (0,87, 0,79-0,96; p = 0,006)

miento con altas dosis de estudios importantes que compararon la warfarina con los NACO incluyó a 42.411 pacientes tratados con un NACO y 29.272 pacientes tratados con warfarina. Los NACO en altas dosis redujeron significativamente las tasas de ACV o embolia sistémica en un 19% respecto a warfarina (RR = 0,81; IC95%, 0,73-0,91; $p < 0,0001$), debido fundamentalmente a la reducción de los ACV hemorrágicos (RR = 0,49; IC95%, 0,38-0,64; $p < 0,0001$). La mortalidad fue un 10% menor entre los pacientes aleatorizados al tratamiento con NACO (RR = 0,90; IC95%, 0,85-0,95; $p = 0,0003$) y la hemorragia intracranial se redujo a la mitad (RR = 0,48; IC95%, 0,39-0,59; $p < 0,0001$), mientras que las complicaciones de sangrado gastrointestinal fueron más frecuentes (RR = 1,25; IC95%, 1,01-1,55; $p = 0,04$)³⁹. La reducción de los ACV fue constante en todos los subgrupos analizados, mientras que se observó una mayor reducción relativa de las complicaciones de sangrado en pacientes tratados con NACO en centros con mal control de la INR ($p = 0,022$ para la interacción). Es notable que la reducción sustancial de las hemorragias intracraniales de los pacientes tratados con NACO parezca no tener relación con la calidad del control de la INR^{408,409}.

9.2.4. Anticoagulación oral de pacientes con fibrilación auricular y enfermedad renal crónica

En grandes bases de datos, la ERC se asocia con los ACV y las complicaciones hemorrágicas^{410,411}. La anticoagulación se puede emplear con seguridad en pacientes con FA y ERC moderada o moderada-grave (tasa de filtrado glomerular [TFG] ≥ 15 ml/min): en el estudio SPAF III, que incluyó a 805 y 1.936 participantes con ERC en fase III (TFG estimada [TFGe] < 59 ml/min/1,73 m²), el tratamiento con warfarina obtuvo buenos resultados (INR 2-3)⁴¹². Este hallazgo se confirma con los datos de una base de datos sueca, en la que el riesgo de ACV fue menor en los pacientes con ERC y FA tratados con warfarina (HR ajustada = 0,76; IC95%, 0,72-0,80)⁴¹³, mientras que las complicaciones hemorrágicas aumentaron ligeramente, especialmente durante el inicio del tratamiento⁴¹⁴. En un metanálisis de los estudios más importantes sobre el tratamiento con NACO, los pacientes con ERC leve o moderada sufrieron menos ACV, embolia sistémica o complicaciones de sangrado mayor que con warfarina⁴¹⁵. La función renal de los pacientes con FA tratados con ACO se debe monitorizar regularmente para ajustar la dosis en los pacientes que reciben NACO (tabla 14) y mejorar la estimación del riesgo⁴¹⁶.

Tabla 14

Ajuste de las dosis de NACO según la evaluación de estudios de fase III (adaptada de Hart et al.³¹⁶)

	Dabigatrán (RE-LY) ^{318,425}	Rivaroxabán (ROCKET-AF) ^{320,426}	Apixabán (ARISTOTLE) ^{319,427}	Edoxabán (ENGAGE AF-TIMI 48) ³²¹
Aclaramiento renal	80%	35%	25%	50%
Número de pacientes	18.113	14.264	18.201	21.105
Dosis	150 mg o 110 mg 2 veces al día	20 mg/24 h	5 mg/12 h	60 mg (o 30 mg)/24 h
Criterio de exclusión por ERC	AclCr < 30 ml/min	AclCr < 30 ml/min	Creatinina sérica $> 2,5$ mg/dl o AclCr < 25 ml/min	AclCr < 30 ml/min
Ajuste de la dosis en caso de ERC	No	15 mg/24 h en caso de AclCr $< 30-49$ ml/min	2,5 mg/12 h en caso de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l), además de edad ≥ 80 años o peso ≤ 60 kg	30 mg (o 15 mg)/24 h en caso de AclCr < 50 ml/min
Proporción de pacientes con ERC	El 20% con AclCr 30-49 ml/min	El 21% con AclCr 30-49 ml/min	El 15% con AclCr 30-50 ml/min	El 19% con AclCr < 50 ml/min
Reducción de ACV y embolias sistémicas	Sin interacción con el estado de la ERC	Sin interacción con el estado de la ERC	Sin interacción con el estado de la ERC	ND
Reducción de las hemorragias mayores comparado con warfarina	La reducción de las hemorragias mayores con dabigatrán fue mayor en pacientes con TFG > 80 ml/min con cualquiera de las dosis	La incidencia de hemorragias mayores fue similar	Reducción de hemorragias mayores con apixabán	ND

AclCr: aclaramiento de creatinina; ERC: enfermedad renal crónica; ND: no disponible; TFG: tasa de filtración glomerular.

9.2.5. Anticoagulación oral para pacientes con fibrilación auricular en diálisis

Aproximadamente 1 de cada 8 pacientes en diálisis sufren FA, con una tasa de incidencia de 2,7/100 pacientes-años⁴¹⁷. La FA se asocia con un aumento de la mortalidad de los pacientes en diálisis⁴¹⁷. No hay ECDA sobre el tratamiento con NACO de pacientes en hemodiálisis⁴¹⁸ ni estudios controlados con pacientes con ERC grave (AclCr $< 25-30$ ml/min)³¹⁸⁻³²¹. La warfarina se asoció con efecto neutro o aumento de riesgo de ACV en análisis de bases de datos de pacientes en diálisis⁴¹⁹⁻⁴²¹, entre los que se incluye un análisis poblacional realizado en Canadá (HR ajustado para los ACV = 1,14; IC95%, 0,78-1,67; HR ajustado para las complicaciones hemorrágicas = 1,44; IC95%, 1,13-1,85)⁴²². Por el contrario, los datos sanitarios nacionales daneses indican que hay beneficio asociado a la ACO para los pacientes con terapia de reemplazo renal⁴²³. De todo ello se desprende que son necesarios más estudios sobre el uso de anticoagulantes (AVK y NACO) en pacientes con FA en diálisis⁴²⁴.

9.2.6. Pacientes con fibrilación auricular que requieren trasplante renal

No hay ECDA que evalúen el tratamiento anticoagulante oral en pacientes sometidos a trasplante renal. La prescripción del tratamiento con NACO se debe guiar por la TFG del riñón trasplantado. Se debe considerar las interacciones farmacocinéticas potenciales de los ACO con fármacos inmunosupresores.

9.2.7. Tratamiento antiagregante como alternativa a la anticoagulación oral

Los datos que respaldan el tratamiento antiagregante en monoterapia para la prevención de los ACV en la FA son muy escasos^{38,428-430}. El tratamiento con AVK es superior para la prevención de ACV, embolia sistémica, infarto de miocardio y muerte vascular que el tratamiento antiagregante en monoterapia o doble con AAS y clopidogrel (riesgo anual del 5,6% con AAS y clopidogrel frente al 3,9% con los AVK)⁴³¹. Se ha observado incluso mayor beneficio en pacientes tratados con AVK y un TRT alto⁴³². El tratamiento antiagregante aumenta el riesgo de sangrado, especialmente el tratamiento doble (el 2,0 frente al 1,3% con monoterapia antiagregante; $p < 0,001$)⁴³³, con tasas de san-

Recomendaciones para la prevención de los accidentes cardiovasculares en pacientes con fibrilación auricular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda el tratamiento anticoagulante para la prevención de tromboembolias en pacientes varones con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	I	A	38, 318-321, 354,404
Se recomienda el tratamiento anticoagulante para la prevención de tromboembolias en pacientes de sexo femenino con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3	I	A	38, 318-321, 354,404
Se debe considerar el tratamiento anticoagulante para la prevención de tromboembolias en pacientes varones con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1, teniendo en cuenta las características individuales y las preferencias del paciente	IIa	B	371, 375-377
Se debe considerar el tratamiento anticoagulante para la prevención de la tromboembolia en pacientes de sexo femenino con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc = 2, teniendo en cuenta las características individuales y las preferencias de la paciente	IIa	B	371,376, 377
Se recomienda el tratamiento con AVK (INR 2,0-3,0 o superior) para la prevención de los ACV en pacientes con FA y estenosis mitral de moderada a grave o válvula cardíaca mecánica	I	B	274,4 35-440
Cuando se inicia la anticoagulación oral de un paciente con FA candidato a tratamiento con NACO (apixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán), este tratamiento es preferible a un AVK	I	A	39, 318-321, 404
Cuando los pacientes reciben tratamiento con AVK, se debe mantener lo más alto posible el TRT y monitorizarlo regularmente	I	A	395,432, 441-444
Se debe considerar a los pacientes con FA que reciben tratamiento con un AVK para tratamiento con NACO si el TRT no se controla adecuadamente a pesar de una buena adherencia o si lo prefiere el paciente, siempre que no haya contraindicaciones para los NACO (p. ej., válvula protésica)	IIb	A	39,318, 319,404,4 08
La combinación de anticoagulantes orales y antiagregantes aumenta el riesgo de sangrado y debe evitarse en pacientes con FA que no tienen otra indicación para la inhibición plaquetaria	III (perjudicial)	B	429,445
Para pacientes de ambos sexos con FA que no tienen otros factores de riesgo de ACV, no se recomienda el tratamiento anticoagulante o antiagregante para la prevención de ACV	III (perjudicial)	B	368,371, 376,377
No se recomienda el tratamiento antiplaquetario en monoterapia para la prevención de ACV en pacientes con FA, independientemente del riesgo de ACV	III (perjudicial)	A	38,429, 430
No se recomiendan los NACO (apixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán) para pacientes con válvulas cardíacas mecánicas (nivel de evidencia B) o estenosis mitral de moderada a grave (nivel de evidencia C)	III (perjudicial)	B C	318-321, 400,404

ACO: anticoagulación oral/anticoagulantes orales; ACV: accidente cerebrovascular; AVK: antagonistas de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); FA: fibrilación auricular; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; TRT: tiempo en rango terapéutico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

grado similares a las obtenidas con ACO^{354,362,431,434}. Por lo tanto, no se puede recomendar el tratamiento antiagregante para la prevención del ACV en pacientes con FA.

9.3. Oclusión y exclusión de la orejuela izquierda

9.3.1. Dispositivos de oclusión de la orejuela izquierda

El cierre percutáneo⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁹ y la ligadura percutánea de la OI, con la que hay menos experiencia, se han evaluado fundamentalmente a partir de los datos de estudios observacionales y registros. Solo un dispositivo (Watchman®) se ha comparado con el tratamiento con AVK en ECDA, el PROTECT AF (tabla 2 del anexo web) y el PREVAIL⁴⁴⁹⁻⁴⁵¹. En estos grupos de datos, la oclusión de la OI fue no inferior al tratamiento con AVK para la prevención de ACV en pacientes con FA y riesgo moderado de ACV, con la posibilidad de tasas de sangrado más bajas en los pacientes que continuaron el seguimiento^{452,453}. Estos datos se confirmaron en un metanálisis de los 2 estudios y sus registros asociados⁴⁵³. La oclusión de la OI puede reducir el riesgo de ACV en pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación oral^{454,455}. El procedimiento de implante puede causar complicaciones serias^{446,456-458} y tiene altas tasas de complicaciones según los análisis de bases de datos de compañías aseguradoras y revisiones sistemáticas, aunque existe la posibilidad de cierto sesgo de los datos^{446,456}. En un reciente registro europeo de grandes dimensiones se observó una elevada tasa de éxito del implante (98%), con una tasa aceptable de complicaciones relacionadas con el procedimiento, del 4% a los

30 días⁴⁵⁹. Parece que la mayoría de los pacientes a los que históricamente no se consideraría aptos para tratamiento con ACO responden bien al tratamiento contemporáneo con estos fármacos^{396,407,460}. Son necesarios urgentemente estudios que evalúen la utilidad y el uso de los dispositivos de oclusión de la OI, en pacientes que realmente no son candidatos a ACO o que han sufrido un ACV durante el tratamiento con ACO, y asimismo son necesarios estudios que comparen la oclusión de la OI frente al tratamiento con NACO y evaluaciones para establecer el tratamiento antiagregante mínimo aceptable después de la oclusión de la OI.

9.3.2. Oclusión o exclusión quirúrgica de la orejuela izquierda

La oclusión o exclusión quirúrgica de la OI concomitante a la cirugía cardíaca se ha realizado durante décadas mediante distintas técnicas. Los datos de varios estudios observacionales indican que la oclusión/exclusión quirúrgica de la OI es viable y segura, aunque se dispone de solo un escaso número de ECDA⁴⁶¹⁻⁴⁶⁴. El flujo residual o la exclusión incompleta de la OI pueden aumentar el riesgo de ACV⁴⁶⁵. En la mayoría de los estudios, la oclusión/exclusión de la OI tuvo lugar durante cirugía cardíaca a corazón abierto y, más recientemente, también durante la ablación quirúrgica de la FA⁴⁶³ o como procedimiento de toracoscopia. Los datos de un estudio publicado en 2015 sobre la cirugía concomitante de la FA y la oclusión de la OI no indican un claro beneficio de la exclusión de la OI para la prevención de ACV en el subgrupo de pacientes sometidos a cirugía de la FA⁴⁶⁶. Actualmente está en curso un gran estudio aleatorizado.

Recomendaciones para la oclusión o exclusión de la orejuela izquierda

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Tras la oclusión o exclusión quirúrgica de la OI, se recomienda continuar el tratamiento anticoagulante para la prevención de ACV en pacientes con FA y riesgo de ACV	I	B	461,462
Se puede considerar la oclusión de la OI para la prevención de ACV en pacientes con FA y contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante a largo plazo (p. ej., pacientes que han sufrido una hemorragia potencialmente mortal sin una causa reversible)	IIb	B	449,453, 454
Se puede considerar la oclusión/exclusión quirúrgica de la OI para la prevención de ACV en pacientes con FA sometidos a cirugía cardíaca	IIb	B	463
Se puede considerar la oclusión/exclusión quirúrgica de la OI para la prevención de ACV en pacientes sometidos a cirugía de la FA mediante toracoscopia	IIb	B	468

ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; OI: orejuela izquierda.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

9.4. Prevención secundaria del accidente cerebrovascular

Los más importantes factores de riesgo de ACV de los pacientes con FA son la edad avanzada y un ACV tromboembólico o accidente isquémico transitorio (AIT) previos³⁸², lo cual subraya la necesidad de tratar con ACO a estos pacientes. El mayor riesgo de ACV recurrente está en la fase temprana tras el primer ACV o AIT^{469,470}.

9.4.1. Tratamiento del ictus isquémico agudo

La trombolisis sistémica con un activador tisular del plasminógeno recombinante (r-TPA) es un tratamiento médico efectivo y aprobado para el ictus isquémico agudo en pacientes atendidos en las primeras 4,5 h desde la aparición de los síntomas⁴⁷¹. La trombolisis sistémica está contraindicada para los pacientes en tratamiento con ACO^{472,473}. El r-TPA también se puede administrar a pacientes tratados con AVK si la INR es < 1,7⁴⁷⁴ o con dabigatrán si el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) es normal y la última toma fue antes de las últimas 48 h (según el consenso de expertos)⁴⁷². Es necesario investigar si se puede emplear antídotos específicos de los NACO⁴⁷⁵ seguidos de trombolisis sistémica. La trombectomía se puede realizar en pacientes anticoagulados con oclusión distal en la arteria carotídea interna o en la arteria cerebral media en una ventana de 6 h⁴⁷⁶.

9.4.2. Inicio de la anticoagulación tras un accidente isquémico transitorio o un ictus isquémico

Los datos sobre el uso óptimo de anticoagulantes (heparina, heparina de bajo peso molecular, heparinoides, AVK, NACO) en los primeros días después de un ACV son muy escasos. Parece que los anticoagulantes parenterales se asocian a una reducción no significativa del ictus isquémico recurrente cuando se administran 7-14 días después de un ACV agudo (OR = 0,68; IC95%, 0,44-1,06), con un aumento significativo de la hemorragia intracranial sintomática (OR = 2,89; IC95%, 1,19-7,01) y una tasa de muerte y discapacidad similar al final del seguimiento⁴⁷⁷. Parece que el riesgo de sangrado con la anticoagulación parenteral excede el beneficio relativo a la prevención de los ACV en los primeros días tras un ACV grave, mientras que los pacientes con un AIT o un ACV leve se podrían beneficiar de iniciar inmediatamente o continuar la anticoagulación. Por lo tanto, se propone iniciar la anticoagulación de los pacientes con FA entre 1 y 12 días tras un ACV isquémico, dependiendo de su gravedad (figura 9)⁴⁷⁸.

Asimismo se aconseja repetir las pruebas de imagen cerebral para determinar el momento óptimo para iniciar la anticoagulación de pacientes que han sufrido un ACV grave con riesgo de transformación hemorrágica. La anticoagulación oral con un AVK^{363,479-481} o un NACO⁴⁸² es beneficiosa para los pacientes con FA que han sobrevivido a un ACV. Parece que los NACO ofrecen resultados ligeramente superiores, fundamentalmente por la menor incidencia de hemorragia craneal y ACV hemorrágico (OR = 0,44; IC95%, 0,32-0,62)⁴⁸². Hasta la fecha no se han publicado los datos relativos al tratamiento con edoxabán³²¹. Si un paciente sufre un ACV o un AIT mientras recibe tratamiento con un anticoagulante, se debe considerar el cambio a otro anticoagulante.

9.4.3. Inicio de la anticoagulación tras una hemorragia intracranial

Ningún estudio prospectivo ha investigado el beneficio o el riesgo de iniciar anticoagulación oral tras una hemorragia intracranial⁴⁸³, y los pacientes con historia de sangrado intracranial estaban excluidos de los estudios que compararon el tratamiento con NACO o AVK. Los datos disponibles indican que, en pacientes con FA, se puede reiniciar la anticoagulación después de 4-8 semanas, especialmente si se ha tratado la causa o el factor de riesgo del sangrado (p. ej., la hipertensión no controlada) (tabla 12) y que dicho tratamiento lleva a menos

Recomendaciones para la prevención secundaria de los ACV

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
No se recomienda la anticoagulación con heparina o HBPM para pacientes con FA inmediatamente después de un ACV isquémico	III (perjudicial)	A	477
Se debe evaluar y optimizar la adherencia al tratamiento de los pacientes que sufren un AIT o un ACV durante el tratamiento anticoagulante	IIa	C	
Se debe interrumpir durante 3-12 días la anticoagulación de los pacientes que sufren un ACV isquémico de moderado a grave estando en tratamiento, con base en la evaluación multidisciplinaria del ACV agudo y el riesgo hemorrágico	IIa	C	
Para pacientes que sufren un ACV, se debe considerar la administración de AAS para la prevención secundaria del ACV hasta que se inicie o reanude la anticoagulación oral	IIa	B	485
No se recomienda la trombolisis sistémica con r-TPA si la INR es > 1,7 (o si el TTPa de los pacientes tratados con dabigatrán está fuera de la franja normal)	III (perjudicial)	C	472,474
Se recomienda el tratamiento con NACO, en lugar de AVK o AAS, para los pacientes con FA y ACV previo	I	B	363,482
No se recomienda el tratamiento combinado con un ACO y un antiagregante tras un AIT o ACV	III (perjudicial)	B	486
Tras una hemorragia intracranial, se puede reiniciar la anticoagulación oral de los pacientes con FA a las 4-8 semanas, siempre que la causa del sangrado o el factor relevante de riesgo se haya tratado o controlado	IIb	B	483,484, 487

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral/anticoagulantes orales; ACV: accidente cerebrovascular; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; r-TPA: activador tisular del plasminógeno recombinante; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

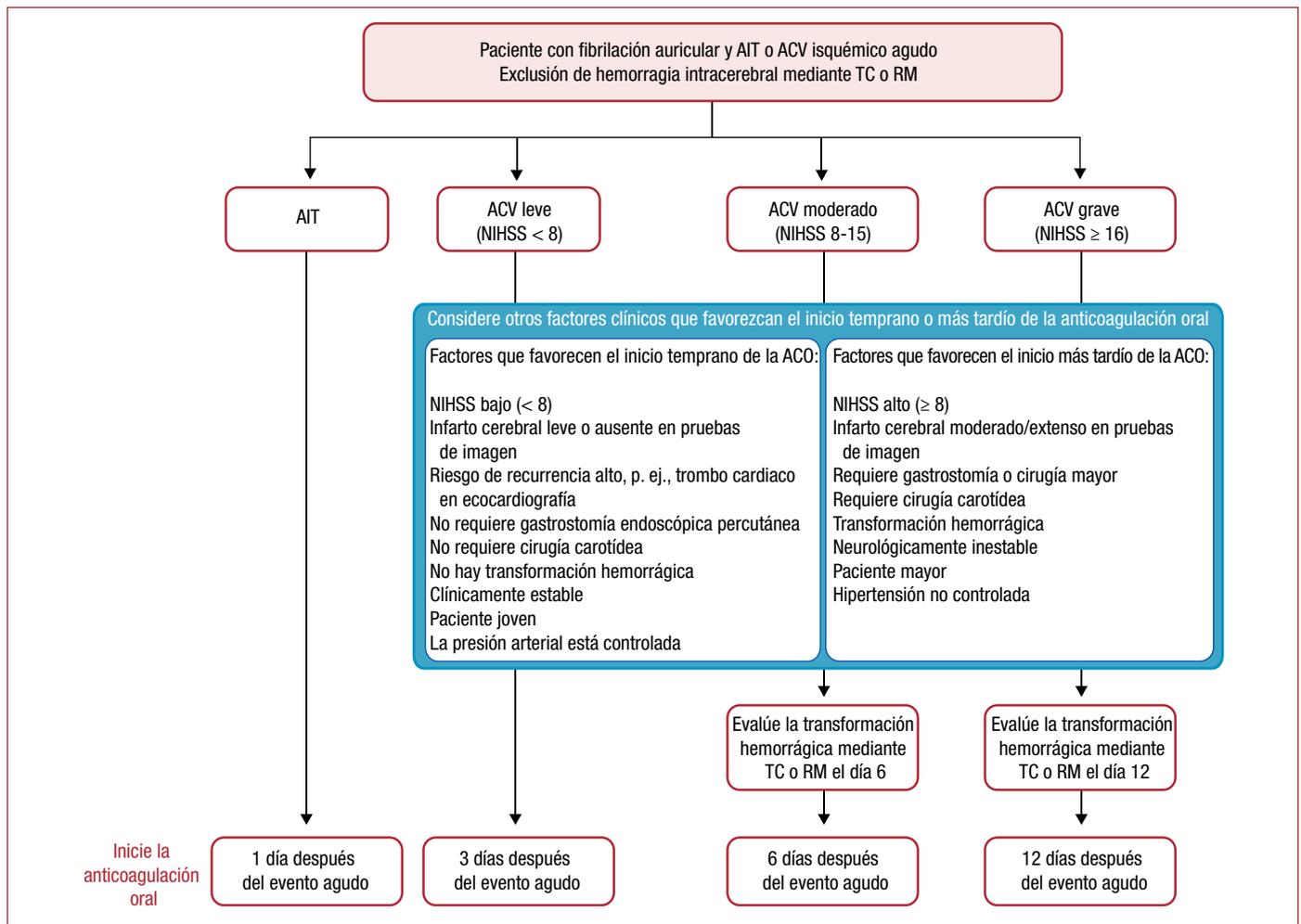


Figura 9. Inicio o continuación de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular tras un accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio. Este abordaje se apoya más en el consenso de expertos que en datos prospectivos. ACO: anticoagulantes orales; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; FA: fibrilación auricular; NIHSS: escala de gravedad del ictus de los NIH (*National Institutes of Health*, disponible en: http://www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011/08/NIH_Stroke_Scale.pdf); RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

recurrencias del ACV (isquémico) y a menor mortalidad^{460,484}. Si se reinicia la anticoagulación, parece razonable considerar un anticoagulante con un riesgo hemorrágico bajo³⁹. La figura 10 resume la opinión consensuada sobre el inicio o la reanudación de los ACO tras una hemorragia intracranial. Se recomienda que valore la decisión un equipo multidisciplinario formado por médicos/neurólogos especialistas en ACV, cardiólogos, neurorradiólogos y neurocirujanos.

9.5. Estrategias para minimizar el riesgo de sangrado asociado al tratamiento anticoagulante

En un metanálisis de 47 estudios, la incidencia total de hemorragias mayores asociadas al tratamiento con AVK fue de 2,1 (intervalo, 0,9-3,4)/100 pacientes-años en estudios con grupo de control y 2,0 (0,2-7,6)/100 pacientes-años en estudios observacionales⁴⁸⁸. Es fundamental minimizar los factores de riesgo de sangrado tratables (tabla 12) para reducir la tasa de sangrado asociado a la anticoagulación.

9.5.1. Hipertensión no controlada

La hipertensión no controlada aumenta el riesgo hemorrágico de los pacientes tratados con ACO⁵³. Por ello es particularmente importante mantener un buen control de la presión arterial sistólica de los pacientes con FA en tratamiento anticoagulante. Se recomienda el tratamiento acorde con la actual guía de práctica clínica para pacientes con hipertensión diagnosticada⁴⁸⁹.

9.5.2. Antecedente de sangrado

La historia de episodios de sangrado y la presencia de anemia son elementos importantes en la evaluación de los pacientes que reciben ACO. La mayoría de los episodios de sangrado son gastrointestinales. En comparación con la warfarina, el riesgo de sangrado gastrointestinal aumentó con dabigatrán (150 mg/12 h)^{396,490}, rivaroxabán (20 mg/24 h)⁴⁹¹ y edoxabán (60 mg/24 h)³²¹. El riesgo de sangrado gastrointestinal fue comparable al de la warfarina con dabigatrán en dosis de 110 mg/12 h⁴⁹⁰ y apixabán en dosis de 5 mg/12 h³¹⁹. Algunos análisis recientes de datos observacionales no han obtenido los mismos hallazgos y señalan que el efecto puede ser menor^{396,492,493}. Los pacientes cuya causa del sangrado se ha identificado y corregido pueden reiniciar los ACO. Esto parece ser aplicable también a los pacientes que han tenido una hemorragia intracranial, una vez que se han corregido los factores de riesgo de sangrado modificables (como la hipertensión no controlada)^{460,484}.

9.5.3. INR lábil y dosis adecuadas de anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

El TRT durante el tratamiento con AVK es un importante predictor de hemorragias mayores^{432,441,494}. Por lo tanto, se recomienda alcanzar una INR entre 2,0 y 3,0 en los pacientes tratados con AVK y mantener un TRT alto (p. ej., ≥ 70%)⁴⁹⁴; en caso de que no se pueda mantener un TRT alto, se considerará cambiar el AVK por un NACO⁴⁴⁴. El trata-

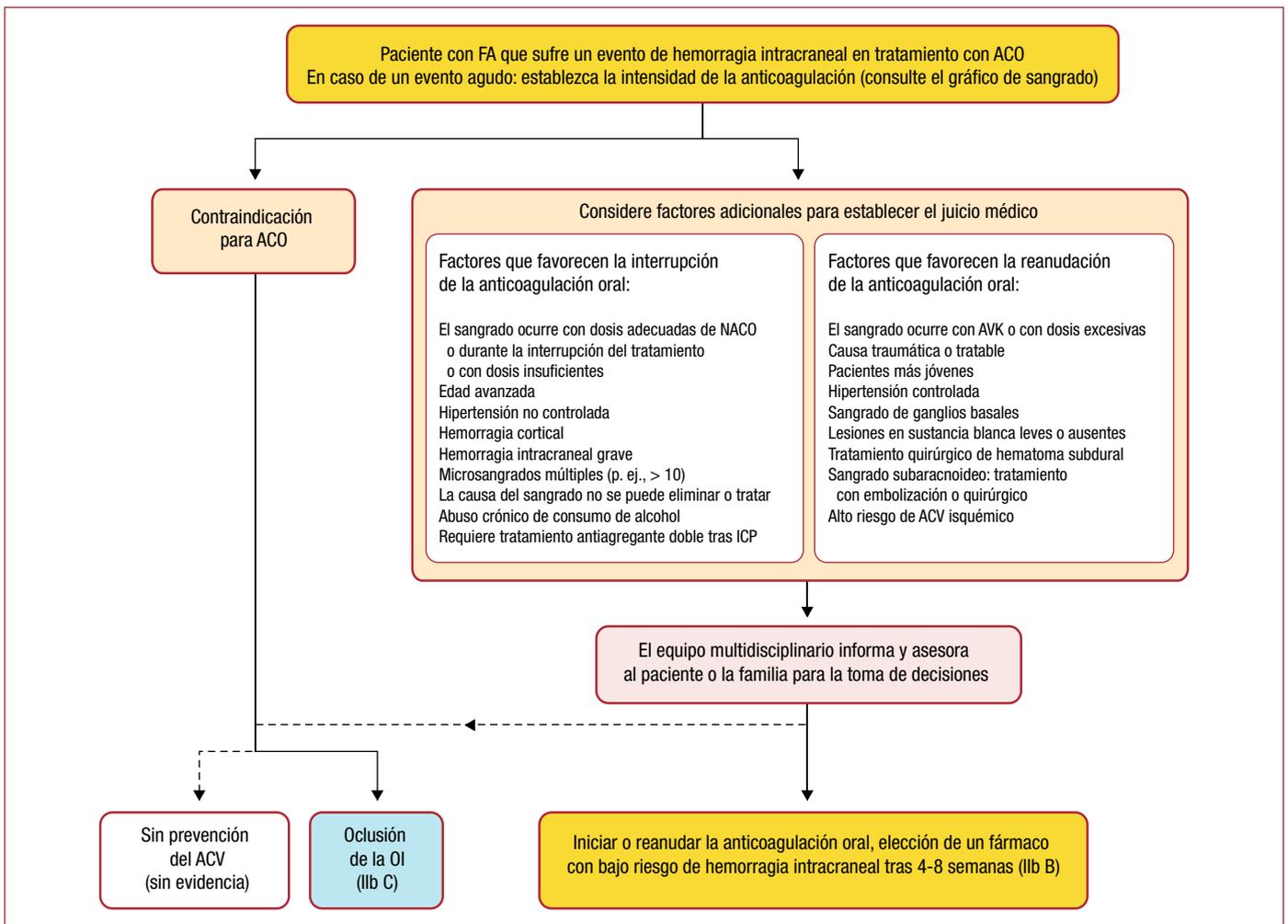


Figura 10. Inicio o reanudación de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular tras un evento de hemorragia intracraneal. Este abordaje se apoya más en la opinión consensuada que en datos retrospectivos. Para todos los pacientes, se requiere la valoración de un equipo multidisciplinario antes de la instauración de tratamiento (especialista en ACV/neurólogo, cardiólogo, neurorradiólogo y neurocirujano). ACO: anticoagulantes orales; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; ICP: intervención coronaria percutánea; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; OI: orejuela izquierda.

miento con NACO debe seguir el criterio de «reducción de la dosis» que se ha evaluado en los estudios clínicos, teniendo en cuenta la función renal, la edad y el peso. La información del paciente y su capacidad de autocuidado, que deberían encuadrarse preferiblemente en un programa de atención integral de la FA, son aspectos fundamentales para alcanzar este objetivo.

9.5.4. Consumo excesivo de alcohol

El consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados³⁸⁴ y se asocia a mala adherencia, enfermedad hepática, sangrado varicoso y riesgo de traumatismo mayor. Se debe corregir el consumo excesivo y el ocasional consumo masivo de alcohol en los pacientes candidatos a tratamiento con ACO.

9.5.5. Caídas y demencia

Las caídas y la demencia se asocian con un aumento de la mortalidad de pacientes con FA⁴⁹⁵, sin que haya evidencia de que estas condiciones aumenten significativamente el riesgo de hemorragia intracraneal^{495,496}. Por ello, la anticoagulación solo se debe evitar en pacientes con caídas graves no controladas (como los pacientes epilépticos o con atrofia multisistémica avanzada con caídas hacia atrás)

o pacientes con demencia seleccionados cuyos cuidadores no puedan asegurar la adherencia al tratamiento.

9.5.6. Pruebas genéticas

Además de las interacciones con alimentos y fármacos, las variaciones genéticas múltiples afectan al metabolismo de los AVK⁴⁹⁷. El uso sistemático de información genética para el ajuste de las dosis de AVK se evaluó en varios estudios clínicos con grupo de control⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰. La información de las pruebas genéticas tiene un efecto menor en el TRT o en el riesgo de sangrado asociado al tratamiento con warfarina y actualmente no se recomienda su uso en la práctica clínica⁵⁰¹.

9.5.7. Terapia puente en los periodos de interrupción transitoria de la anticoagulación oral

La mayoría de las intervenciones cardiovasculares (como las intervenciones coronarias percutáneas o el implante de marcapasos) se pueden realizar con seguridad sin interrumpir la anticoagulación. Cuando es necesario interrumpir la ACO, la terapia puente no parece beneficiosa, excepto en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. En un ECDA que incluyó a 1.884 pacientes con FA, la interrupción de la anticoagulación fue no inferior a la terapia puente con heparina en cuanto a la incidencia de tromboembolias arteriales (incidencia del

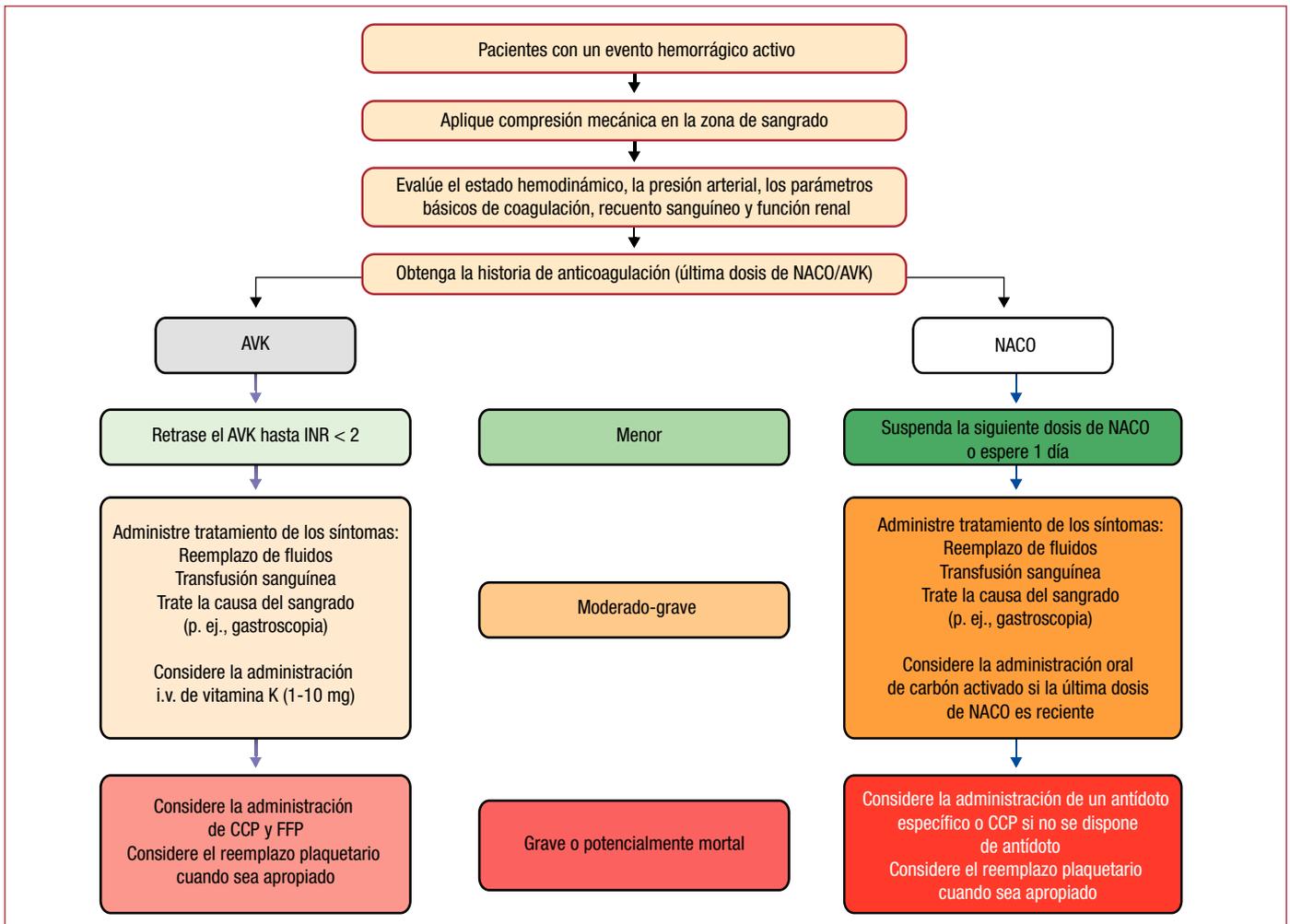


Figura 11. Tratamiento del sangrado activo en pacientes que reciben anticoagulación. Los centros deben disponer de un protocolo de actuación. ACO: anticoagulantes orales; AVK: antagonistas de la vitamina K; CCP: concentrados de complejo de protrombina; FFP: concentrados de complejo de protrombina de 4 factores; INR: razón internacional normalizada; i.v.: intravenoso; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K.

0,4 y el 0,3% respectivamente) y resultó en menos riesgo de sangrados mayores (el 1,3 y el 3,2% respectivamente)⁵⁰². Se debe minimizar la interrupción de la anticoagulación oral para prevenir los ACV.

9.6. Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas de los pacientes con fibrilación auricular anticoagulados

9.6.1. Tratamiento de sangrados leves, moderados y graves

La evaluación general de un paciente con FA anticoagulado que sufre un evento hemorrágico debe incluir la evaluación de la zona de sangrado, la presentación y la gravedad de este, el momento de la última toma de ACO y otros fármacos antitrombóticos, además de otros factores que puedan influir en el riesgo de sangrado, como la ERC, el abuso de alcohol y la medicación concomitante. Las pruebas de laboratorio deben incluir la determinación de hemoglobina, hematocrito, recuento plaquetario, función renal y, para los pacientes tratados con ACV, el tiempo de protrombina, el TTPa y la INR. Las pruebas de coagulación no proporcionan demasiada información en pacientes tratados con NACO, excepto el TTPa de los pacientes que reciben dabigatrán. Existen pruebas de coagulación más específicas, como el tiempo de trombina diluida (HEMOCLLOT) para el dabigatrán y el test calibrado cuantitativo del antifactor Xa para los inhibidores del factor Xa⁵⁰³. Sin embargo, estas pruebas no siempre están disponibles y frecuentemente son innecesarias para el tratamiento de los sangrados⁵⁰⁴.

Se propone un esquema simple para el tratamiento de los eventos hemorrágicos de los pacientes tratados con ACO (figura 11). Los sangrados menores deben tratarse con medidas de apoyo, como la compresión mecánica o la cirugía menor para lograr la hemostasis. En pacientes tratados con AVK, se puede posponer la siguiente dosis del fármaco. Los NACO tienen una vida media plasmática corta, de aproximadamente 12 h, por lo que se puede esperar una mejoría de la hemostasis de 12 a 24 h después de la interrupción de la dosis. El tratamiento de los eventos hemorrágicos moderados podría requerir una transfusión sanguínea y reemplazo de fluidos. Se debe tomar medidas diagnósticas y terapéuticas con prontitud (p. ej., gastroscopia) para identificar y tratar la causa del sangrado. Si la toma de un NACO es reciente (< 2-4 h), la administración de carbón activado o el lavado gástrico reducirán la exposición al fármaco. La diálisis aclara el dabigatrán, pero es menos efectiva para otros NACO.

En caso de complicaciones de sangrado graves o potencialmente mortales, está indicada la reversión inmediata del efecto antitrombótico. Se debe disponer de un protocolo aprobado y disponible en todo momento que asegure un tratamiento inicial adecuado. Para los AVK, la administración de plasma fresco congelado restaura la coagulación más rápidamente que la vitamina K y los concentrados de complejo de protrombina son todavía más rápidos⁵⁰⁵. Los datos de registros indican que la combinación de plasma y concentrados de complejo de protrombina se asocia con la más baja tasa de mortalidad después de una hemorragia intracranial en pacientes tratados con AVK e INR

≥ 1,3⁵⁰⁶. En un estudio multicéntrico aleatorizado que incluyó a 188 pacientes, los concentrados de complejo de protrombina de 4 factores (FFP) lograron una reversión más rápida de la INR y una hemostasis más adecuada que el plasma en pacientes sometidos a un procedimiento invasivo o quirúrgico urgente⁵⁰⁷. La administración de FFP también se puede considerar en caso de sangrado grave en pacientes tratados con NACO, si no se dispone de antídotos específicos. Actualmente están en desarrollo varios antídotos para los NACO. El idarucizumab (aprobado en 2015 por la *US Food and Drug Administration* y la Agencia Europea del Medicamento) es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que se une al dabigatrán y revierte su efecto rápidamente y en dependencia de la dosis, sin corrección excesiva o generación de trombina, y está disponible para uso clínico⁴⁷⁵. El andexanet alfa, un factor Xa humano recombinante modificado que carece de actividad enzimática, revierte la actividad anticoaguladora de los antagonistas del factor Xa en sujetos sanos a los pocos minutos de su administración y mientras dure la infusión, con un aumento transitorio de los marcadores de la actividad coaguladora cuya relevancia clínica es incierta⁵⁰⁸. Otro compuesto que se está desarrollando es el ciraparantag (PER977), un antídoto diseñado para revertir tanto la inhibición directa de la trombina y del factor Xa como la inhibición indirecta de la enoxaparina⁵⁰⁹. La utilidad clínica de estos antídotos específicos debe ser evaluada.

9.6.2. Anticoagulación oral para pacientes con riesgo de hemorragia o con evento hemorrágico

Si bien se debe interrumpir el tratamiento anticoagulante para controlar un sangrado activo, las contraindicaciones absolutas

Recomendaciones para el tratamiento del sangrado

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar el control de la presión arterial de los pacientes hipertensos anticoagulados para reducir el riesgo de sangrado	Ila	B	511
Cuando se prescribe dabigatrán, se debe considerar el empleo de una dosis reducida (110 mg/12 h) para los pacientes mayores de 75 años para reducir el riesgo de sangrado	Ilb	B	490
Para pacientes con alto riesgo de sangrado gastrointestinal, el tratamiento con un AVK u otro preparado de NACO son preferibles a dabigatrán (150 mg/12 h), rivaroxabán (20 mg/24 h) o edoxabán (60 mg/24 h)	Ila	B	321,396, 402,405, 490,492, 493,512
Se debe tomar en consideración asesorar y tratar a todo paciente con FA que requiera ACO para que eviten el consumo excesivo de alcohol	Ila	C	
No se recomiendan las pruebas genéticas antes de iniciar el tratamiento con AVK	III (sin beneficio)	B	497
Un equipo multidisciplinario de FA debe considerar la reanudación de la anticoagulación oral tras un evento hemorrágico para todos los pacientes elegibles, teniendo en cuenta diferentes anticoagulantes e intervenciones para la prevención del ACV, el tratamiento de los factores que contribuyen al sangrado y el riesgo de ACV	Ila	B	460
Para los pacientes con FA y eventos hemorrágicos activos graves, se recomienda la interrupción de los ACO hasta que se resuelva la causa del sangrado	I	C	

ACO: anticoagulantes orales; ACV: accidente cerebrovascular; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

para los ACO a largo plazo tras un evento hemorrágico son raras. Cuando los sangrados muy leves son la razón para suspender el ACO, parece razonable considerar el cambio de un anticoagulante a otro. Muchas de las causas o factores desencadenantes de episodios de sangrado mayor se pueden tratar o eliminar, incluida la hipertensión no controlada, las úlceras gastrointestinales y los aneurismas intracra-neales. La reanudación de la anticoagulación tras un evento hemorrágico normalmente está justificada clínicamente^{460,510}. Un equipo multidisciplinario debe valorar las decisiones difíciles, como la interrupción y reanudación del ACO, ponderando el riesgo estimado de recurrencia del ACV y sangrado y considerando el riesgo de sangrado con los distintos tratamientos para la prevención del ACV. Para algunos pacientes seleccionados, la oclusión o exclusión de la OI puede ser una alternativa.

9.7. Tratamiento combinado con anticoagulantes orales y antiagregantes

En estudios⁵¹³ y registros⁵¹⁴⁻⁵¹⁶ contemporáneos, aproximadamente el 15% de los pacientes con FA tienen antecedentes de infarto de miocardio. Un 5-15% de los pacientes con FA requieren el implante de un *stent* en algún momento de su vida. Esta situación precisa que se valore cuidadosamente el tratamiento antitrombótico, buscando un equilibrio entre los riesgos de sangrado, ACV y síndrome coronario agudo (SCA)⁵¹⁶. La combinación de la anticoagulación oral con el tratamiento antiagregante, especialmente el tratamiento triple, aumenta el riesgo absoluto de hemorragia mayor^{445,517,518}. Un reciente metanálisis de los datos de 30.866 pacientes con un SCA reciente evaluó los efectos de la combinación de un NACO con tratamiento antiagregante en monoterapia (4.135 pacientes) o doble (26.731 pacientes)⁵¹⁹. La adición de un NACO aumentó el riesgo de sangrado en un 79-134%, pero solo redujo marginalmente la incidencia de complicaciones isquémicas recurrentes en pacientes sin FA. Se recomiendan ACO en monoterapia, y no combinados con tratamiento antiagregante, para los pacientes con FA y EAC estable, pero sin SCA o una intervención coronaria en los últimos 12 meses. Para los pacientes tratados por un SCA o que se someten a implante de *stents*, está justificado el tratamiento triple a corto plazo con un ACO, clopidogrel y AAS (figura 12).

9.7.1. Tratamiento antitrombótico tras un síndrome coronario agudo e intervención coronaria percutánea en pacientes que requieren anticoagulación oral

Se desconoce la combinación y la duración óptima del tratamiento antitrombótico para pacientes con FA a los que se somete a intervención coronaria percutánea (ICP), pero el riesgo continuo de sangrado aconseja una duración corta del tratamiento combinado. Tras la revisión y reconsideración del consenso de expertos⁵²⁰, este Grupo de Trabajo propone que los pacientes con riesgo de ACV, los pacientes con válvulas mecánicas y los pacientes con trombosis venosa profunda reciente o recurrente o con embolia pulmonar deben continuar con ACO durante y después del implante de *stents*. En general, se recomienda un corto periodo de tratamiento triple (ACO, AAS, clopidogrel), seguido de un periodo de tratamiento doble (ACO y un antiagregante) (figura 13). Cuando se emplea un NACO, la recomendación consensuada es que se considere la dosis efectiva más baja para la prevención del ACV en pacientes con FA. Sin embargo, actualmente no se recomienda reducir la dosis por debajo de las dosis aprobadas tras su evaluación en estudios de fase III (tabla 13), y se está a la espera de los resultados de estudios en desarrollo. No se recomienda la combinación de AAS, clopidogrel y rivaroxabán en dosis bajas (2,5 mg/12 h) para la prevención del ACV en los pacientes con FA⁵²¹. Se debe evitar el uso de prasugrel o ticagrelor como parte del tratamiento triple, excepto cuando haya una necesidad clara para ello (p. ej., trombosis del *stent* en pacientes tratados con AAS y clopidogrel), debido a la falta de evidencia y al mayor riesgo de sangrado

Recomendaciones para el tratamiento combinado con un anticoagulante oral y un antiagregante

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Tras el implante electivo de <i>stents</i> coronarios en pacientes con FA y enfermedad arterial coronaria estable con riesgo de ACV, se puede considerar el tratamiento triple con AAS, clopidogrel y un anticoagulante oral durante 1 mes para prevenir complicaciones isquémicas coronarias o cerebrales recurrentes	Ila	B	522,524
Después de un SCA con implante de <i>stents</i> en pacientes con FA y riesgo de ACV, se debe considerar el tratamiento triple con AAS, clopidogrel y un anticoagulante oral durante 1-6 meses para prevenir complicaciones isquémicas coronarias o cerebrales recurrentes	Ila	C	520
Después de un SCA sin implante de <i>stents</i> en pacientes con FA y riesgo de ACV, se debe considerar el tratamiento doble con un anticoagulante oral y AAS o clopidogrel hasta 12 meses para prevenir complicaciones isquémicas coronarias o cerebrales recurrentes	Ila	C	
La duración del tratamiento antiagregante combinado, especialmente el tratamiento triple, se debe restringir a un periodo definido, buscando un equilibrio entre el riesgo de complicaciones coronarias recurrentes y el riesgo de sangrado	Ila	B	520
Se puede considerar el tratamiento doble con un anticoagulante oral y clopidogrel (75 mg/día) como alternativa al tratamiento triple inicial para algunos pacientes seleccionados	IIb	C	524,525

AAS: ácido acetilsalicílico; ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; SCA: síndrome coronario agudo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

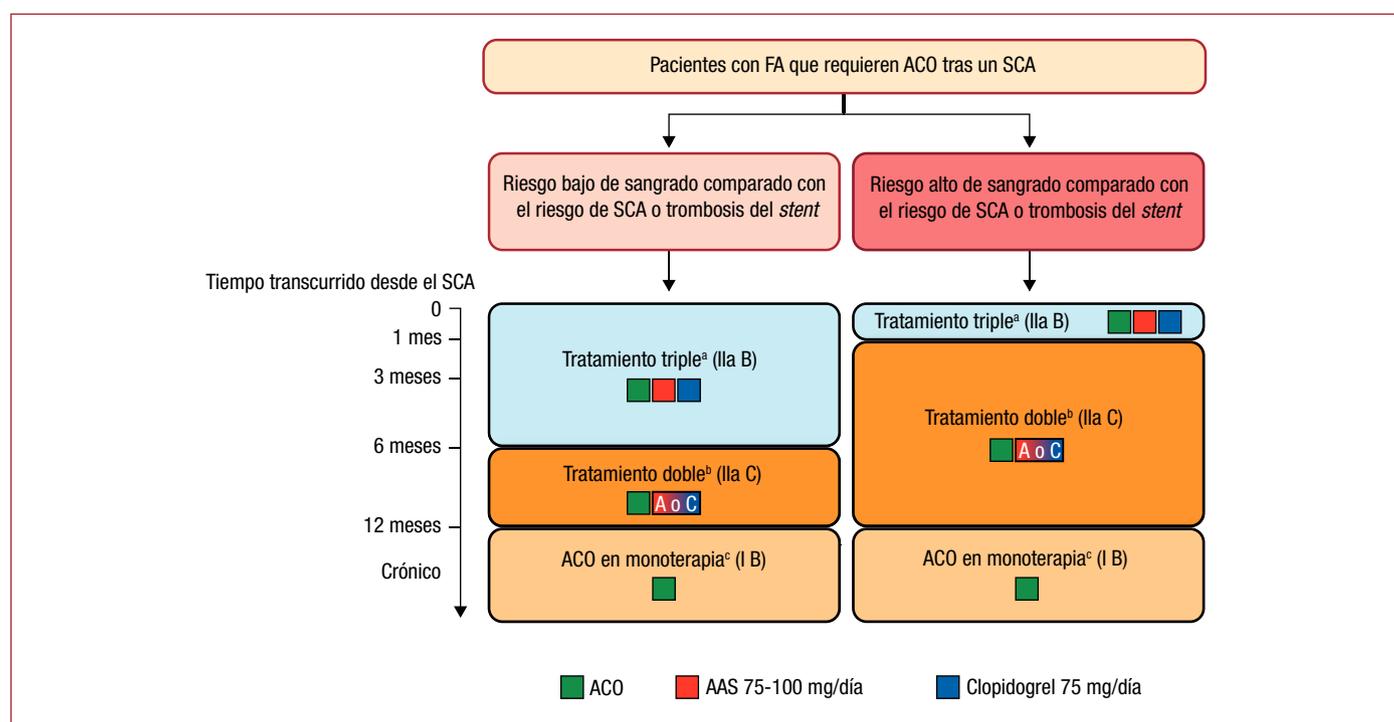


Figura 12. Tratamiento antitrombótico tras un síndrome coronario agudo en pacientes con fibrilación auricular que requieren anticoagulación. AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales (antagonistas de la vitamina K o no); FA: fibrilación auricular; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo.

^aSe puede considerar el tratamiento doble con un ACO y AAS o clopidogrel para algunos pacientes seleccionados, especialmente aquellos a los que no se implantan *stents* o para los casos en que haya transcurrido más tiempo desde el acontecimiento inicial.

^bUn ACO y un antiagregante.

^cSe puede considerar el tratamiento doble con un ACO y un antiagregante (AAS o clopidogrel) para pacientes con riesgo de complicaciones coronarias alto.

mayor que con clopidogrel^{522,523}. En el futuro, los resultados de estudios en desarrollo permitirán establecer el uso de estos tratamientos combinados.

En el estudio WOEST⁵²⁴ se evaluó el tratamiento doble con un ACO y clopidogrel (sin AAS). Se asignó aleatoriamente a 573 pacientes anticoagulados sometidos a ICP (el 70% con FA) a tratamiento doble con un ACO y clopidogrel (75 mg/24 h) o tratamiento triple con un ACO, clopidogrel y AAS⁵²⁴. La tasa de sangrado fue más baja en el grupo de tratamiento doble que en el de triple, debido a una menor incidencia de sangrados leves. Las tasas de infarto de miocardio, ACV, revascularización de la lesión diana y trombosis del *stent* no fueron diferentes (aunque hubo un menor número de complicaciones), pero la mortalidad por todas las causas fue menor en el grupo de trata-

miento doble a 1 año (el 2,5 frente al 6,4% del tratamiento triple). Aunque el estudio no tenía el tamaño suficiente para evaluar las complicaciones isquémicas, el tratamiento doble con un ACO y clopidogrel podría ser en el futuro una alternativa al tratamiento triple para los pacientes con FA y SCA o una intervención coronaria⁵²⁵.

10. TRATAMIENTO PARA EL CONTROL DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

El control de la frecuencia es una parte integral del tratamiento de los pacientes con FA y, normalmente, es suficiente para mejorar los síntomas relacionados con ella. Comparado con la prevención de los ACV y el control del ritmo cardiaco, hay poca evidencia para esta-

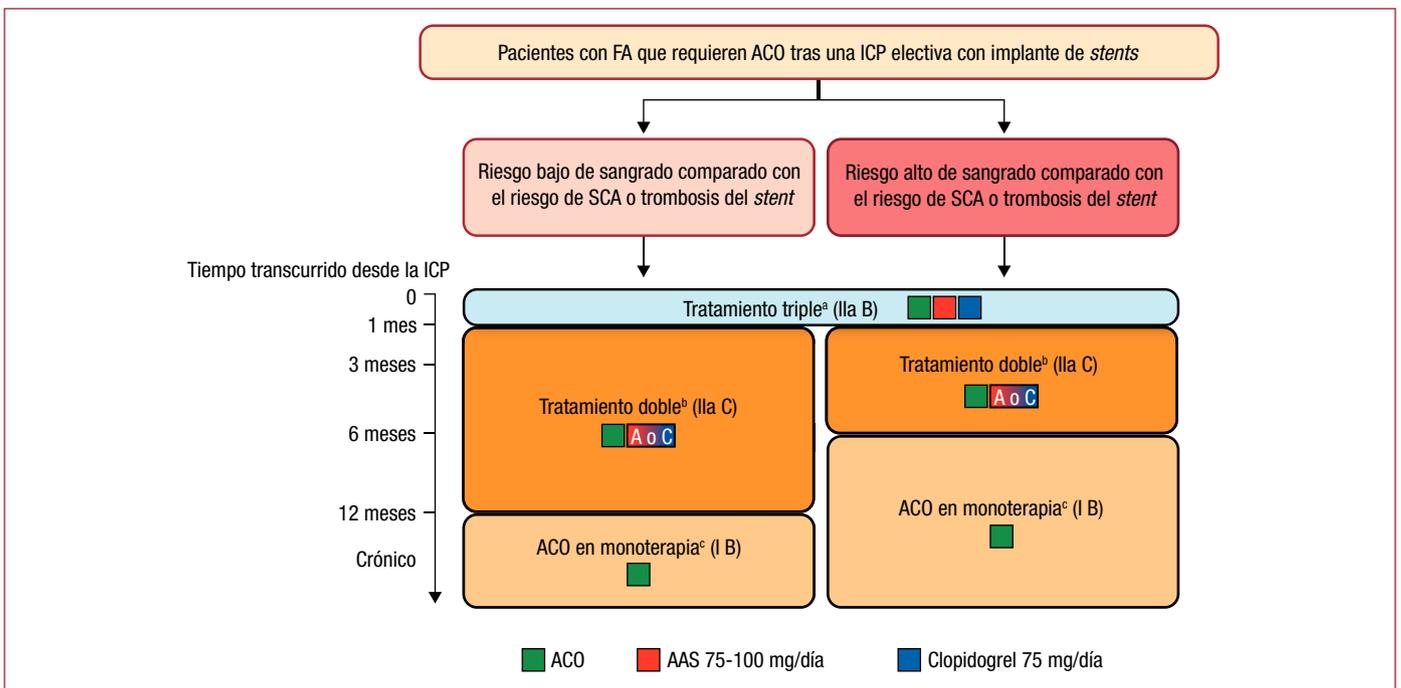


Figura 13. Tratamiento antitrombótico tras una intervención coronaria percutánea electiva en pacientes con fibrilación auricular que requieren anticoagulación. AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales (antagonistas de la vitamina K o no); FA: fibrilación auricular; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo.

^aSe puede considerar el tratamiento doble con un ACO y AAS o clopidogrel para algunos pacientes seleccionados.

^bUn ACO y un antiagregante.

^cSe puede considerar el tratamiento doble con un ACO y un antiagregante (AAS o clopidogrel) para pacientes con riesgo de complicaciones coronarias alto.

blecer el tipo y la intensidad del control de la frecuencia cardiaca más adecuados, y la mayoría de los datos proceden de estudios observacionales o estudios con «crossover» a corto plazo^{41,526-528}. El control de la frecuencia cardiaca a corto y largo plazo se puede lograr con tratamiento farmacológico, que incluye bloqueadores beta, digoxina, bloqueadores de los canales del calcio (diltiazem y verapamilo) o tratamiento combinado (tabla 15). Algunos fármacos antiarrítmicos también tienen un efecto limitador de la frecuencia (amiodarona, dronedarona, sotalol y, en cierta medida, propafenona), pero solo deben emplearse en pacientes que necesitan tratamiento para el control del ritmo cardiaco (véase la sección 11).

10.1. Control agudo de la frecuencia cardiaca

En el contexto de un evento agudo de FA de nueva aparición, normalmente es necesario controlar la frecuencia cardiaca. El médico debe evaluar las posibles causas subyacentes de elevación de la frecuencia, como infección, trastornos endocrinos, anemia y embolia pulmonar. Para el control agudo de la frecuencia cardiaca, es preferible emplear bloqueadores beta y diltiazem o verapamilo, en lugar de digoxina, por su rápida acción y su eficacia en estados de intensa actividad simpática⁵²⁸⁻⁵³². La elección del fármaco (tabla 15) y el objetivo para la frecuencia cardiaca dependerán de las características del paciente, los síntomas, la FEVI y los parámetros hemodinámicos, aunque un abordaje inicial poco intenso puede ser una opción aceptable. En algunos casos es necesario el tratamiento combinado (figura 14). Para pacientes con IC-FER se debe emplear bloqueadores beta y digital (digoxina o digitoxina) o una combinación de ambos^{218,533}, ya que el diltiazem y el verapamilo pueden tener un efecto inotrópico negativo en pacientes con FEVI < 40%^{222,534,535}. A los pacientes en estado crítico o con la función del VI muy deteriorada, se les puede administrar amiodarona por vía intravenosa si la frecuencia cardiaca es excesivamente alta y puede causar inestabilidad hemodinámica⁵³⁶⁻⁵³⁸. Para los pacientes inestables se debe considerar la cardioversión urgente (véase la sección 11.2).

10.2. Control farmacológico de la frecuencia cardiaca a largo plazo

10.2.1. Bloqueadores beta

Los bloqueadores de los receptores betaadrenérgicos (bloqueadores beta) en monoterapia son los fármacos de primera línea para el control de la frecuencia cardiaca⁵³⁹, ya que, según los datos disponibles, son más efectivos que la digoxina para el control agudo de la frecuencia cardiaca. Cabe destacar que el beneficio pronóstico de los bloqueadores beta para los pacientes con IC-FER en ritmo sinusal se pierde en los pacientes con FA. En un metanálisis de datos individuales de pacientes de varios ECDA, los bloqueadores beta comparados con placebo no redujeron la mortalidad por todas las causas de los pacientes con FA basal (HR = 0,97; IC95%, 0,83-1,14; p = 0,73), mientras que se observó un claro beneficio en pacientes en ritmo sinusal (HR = 0,73; IC95%, 0,67-0,80; p < 0,001)²³. Los resultados del análisis, que incluyó a 3.066 pacientes con IC-FER y FA, fueron constantes en todos los subgrupos y criterios de valoración, sin heterogeneidad entre los 10 ECDA incluidos (I² = 0%). A pesar de esta falta de beneficio pronóstico para los pacientes con IC-FER, este Grupo de Trabajo considera que los bloqueadores beta son un fármaco de primera línea para el control de la frecuencia cardiaca de todo paciente con FA, según su capacidad para mejorar los síntomas y la función cardiaca secundarios al control de la frecuencia, la ausencia de efectos nocivos según los datos publicados y el buen perfil de tolerancia en pacientes de todas las edades, tanto en ritmo sinusal como en FA^{23,540}.

10.2.2. Bloqueadores de los canales del calcio no dihidropiridínicos

El verapamilo y el diltiazem proporcionan un razonable control de la frecuencia cardiaca de los pacientes con FA⁵⁴¹. Se debe evitar en pacientes con IC-FER debido a su efecto inotrópico negativo^{222,534,535}. Pueden mejorar los síntomas relacionados con la arritmia⁵²⁶ compa-

Tabla 15

Tratamiento para el control de la frecuencia cardiaca en la fibrilación auricular

Tratamiento	Control agudo de la frecuencia cardiaca por vía intravenosa	Control de la frecuencia cardiaca por vía oral a largo plazo	Perfil de efectos secundarios	Comentarios
<i>Bloqueadores beta^a</i>				
Bisoprolol	No disponible	1,25-20 mg 1 vez al día o en 2 tomas	Los síntomas adversos más comunes son letargo, cefalea, edema periférico, síntomas en el tracto respiratorio alto, malestar gastrointestinal y mareo. Entre los efectos adversos se incluyen bradicardia, bloqueo auriculoventricular e hipotensión	El broncospasmo es raro; en caso de asma, se recomienda un bloqueador beta 1 selectivo (evite el carvedilol). Contraindicados en la insuficiencia cardiaca aguda y en caso de historia de broncospasmo grave
Carvedilol	No disponible	3,125-50 mg 2 veces al día		
Metoprolol	2,5-10 mg en bolo intravenoso (puede repetirse si es necesario)	Dosis diaria total: 100-200 mg (según preparado)		
Nebivolol	No disponible	2,5-10 mg 1 vez al día o en 2 tomas		
Esmolol	0,5 mg/kg en bolo intravenoso durante 1 min, seguido de 0,05-0,25 µg/kg/min			
<i>Bloqueadores de los canales del calcio</i>				
Diltiazem	15-25 mg en bolo intravenoso (puede repetirse si es necesario)	60 mg 3 veces al día hasta una dosis diaria total de 360 mg (120-360 mg 1 vez al día en caso de preparados de liberación lenta)	Los síntomas adversos más comunes son mareo, malestar general, letargo, cefalea, sofocos, malestar gastrointestinal y edema. Entre los efectos adversos se incluyen bradicardia, bloqueo auriculoventricular e hipotensión (que se puede prolongar con verapamilo)	Úselo con precaución si se combina con bloqueadores beta. Reduzca la dosis en caso de trastorno hepático e inicie el tratamiento con dosis más bajas en caso de trastorno renal. Contraindicados en caso de disfunción del VI o FEVI < 40%
Verapamilo	2,5-10 mg en bolo intravenoso (puede repetirse si es necesario)	40-120 mg 3 veces al día (120-480 mg 1 vez al día en caso de preparados de liberación lenta)		
<i>Glucósidos cardiacos</i>				
Digoxina	0,5 mg en bolo intravenoso (0,75-1,5 mg en dosis dividida en 24 h)	0,0625-0,25 mg/día	Los síntomas adversos más frecuentes son malestar gastrointestinal, mareo, visión borrosa, cefalea y erupción cutánea. En estados tóxicos (concentración sérica > 2 ng/ml), la digoxina es proarrítmica y puede agravar la insuficiencia cardiaca, especialmente en presencia de hipopotasemia	Las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con un aumento del riesgo de muerte. Compruebe la función renal antes de iniciar el tratamiento y adapte la dosis de los pacientes con ERC. Contraindicadas para pacientes con vías accesorias, taquicardia ventricular y miocardiopatía hipertrófica con obstrucción del tracto de salida
Digitoxina	0,4-0,6 mg en bolo intravenoso	0,05-0,3 mg/día		
<i>Indicaciones específicas</i>				
Amiodarona	300 mg por vía intravenosa diluida en 250 ml de solución con dextrosa al 5% (preferiblemente mediante cánula venosa central) ^b	200 mg/día	Hipotensión, bradicardia, náusea, prolongación QT, toxicidad pulmonar, decoloración cutánea, disfunción tiroidea, depósitos corneales y reacción cutánea por extravasación	Propuesta como tratamiento complementario para pacientes cuya frecuencia cardiaca no se puede controlar con el tratamiento combinado

ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; i.v.: intravenoso; VI: ventrículo izquierdo.

^aEstán disponibles otros bloqueadores beta, pero no se recomiendan como tratamiento específico para el control de la frecuencia cardiaca en la FA. Entre ellos se incluye el atenolol (25-100 mg/día, con una vida media biológica corta), el propranolol (bloqueador no selectivo, 1 mg durante 1 min, repetir hasta 3 mg en intervalos de 2 min –control agudo– o 10-40 mg 3 veces al día –control a largo plazo–) o el labetalol (bloqueador no selectivo, 1-2 mg/min, control agudo).^bSi se requiere seguir con amiodarona, prosiga con 900 mg durante 24 h, diluida en 500-1.000 ml de solución y administrada por vía i.v. mediante cánula venosa central.

rados con los bloqueadores beta, que reducen la capacidad de ejercicio y aumentan el péptido natriurético cerebral según los datos de un pequeño estudio de pacientes de bajo riesgo con IC-FEC⁵⁴².

10.2.3. Digital

Los glucósidos cardiacos, como la digoxina y la digitoxina, se han empleado durante más de 2 siglos, aunque la prescripción de estos fármacos ha ido disminuyendo paulatinamente en los últimos 15 años⁵⁴³. En el estudio DIG, la digoxina comparada con placebo no tuvo efecto alguno en la mortalidad de los pacientes con IC-FER en ritmo sinusal (RR = 0,99; IC95%, 0,91-1,07), pero redujo el número de ingresos hospitalarios (RR = 0,72; IC95%, 0,66-0,79)^{544,545}. No se han realizado estudios comparativos directos con digoxina en pacientes con FA⁵⁴⁶. Según los datos de estudios observacionales, el uso de digoxina se asocia a un exceso de mortalidad en los pacientes con FA⁵⁴⁷⁻⁵⁴⁹, pero esta asociación probablemente se deba a sesgos en la selección de los pacientes y la prescripción del fármaco, más que a un efecto nocivo⁵⁵⁰⁻⁵⁵³, especialmente debido a que la digoxina se suele administrar a pacientes más enfermos²²⁵. En un estudio con grupos

crucados que incluyó a 47 pacientes con IC-FER y FA, no hubo diferencias en la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la distancia recorrida y la FEVI entre el carvedilol y la digoxina, pero el bloqueador beta produjo concentraciones más altas de péptido natriurético cerebral; la combinación de carvedilol y digoxina mejoró la FEVI y la retirada de la digoxina la redujo⁵⁵⁴. Las comparaciones con otros tratamientos para el control de la frecuencia cardiaca derivan de estudios pequeños y de corta duración en los que no se identificaron diferencias, o estas solo eran marginales, con respecto a la capacidad de ejercicio, la calidad de vida o la FEVI, comparados con la digoxina^{526,554-558}. La digoxina en dosis bajas (≤ 250 mg/día), que se corresponden con concentraciones séricas de digoxina de 0,5-0,9 ng/ml, se podría asociar a un mejor pronóstico²²⁵.

10.2.4. Amiodarona

La amiodarona puede ser útil para el control de la frecuencia cardiaca, pero como último recurso. Los numerosos efectos adversos extracardiacos asociados a la amiodarona hacen que sea más conveniente reservar este fármaco para pacientes cuya frecuencia cardiaca

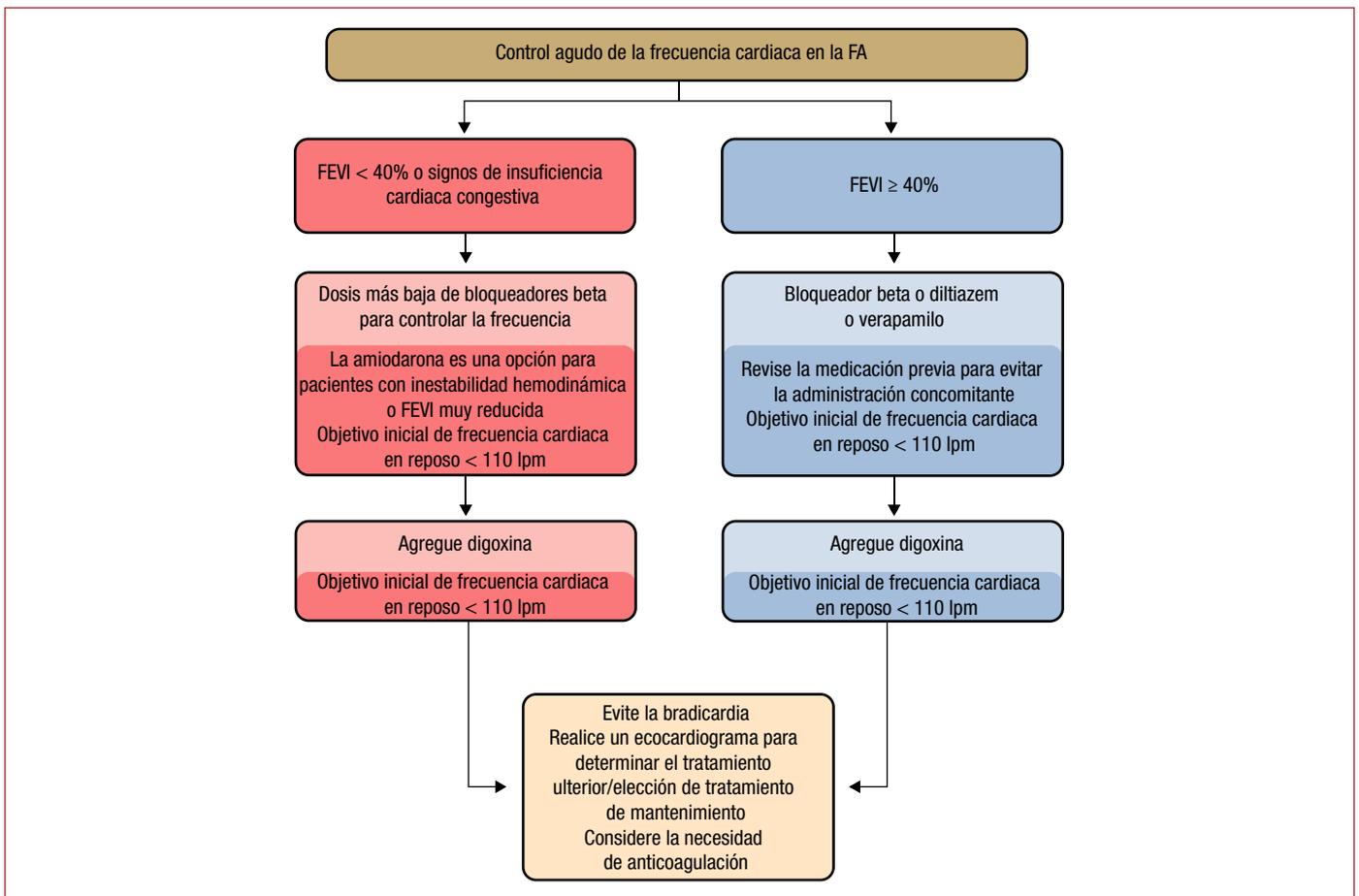


Figura 14. Control agudo de la frecuencia cardiaca de pacientes con fibrilación auricular. Consulte la tabla 15 para las dosis de la medicación. La digoxina, si está disponible, es una alternativa adecuada a la digoxina. FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; lpm: latidos por minuto.

no se puede controlar con tratamiento combinado (p. ej., un bloqueador beta o verapamilo/diltiazem combinados con digoxina).

En resumen, hay un equilibrio en el uso de diferentes fármacos para el control de la frecuencia cardiaca en la FA. La elección de un bloqueador beta, diltiazem/verapamilo, digoxina o tratamiento combinado se debe hacer de manera individualizada, teniendo en cuenta las características y las preferencias del paciente. Todos los tratamientos disponibles tienen potenciales efectos adversos. En todos los pacientes se debe iniciar el tratamiento a dosis bajas e ir aumentándolas gradualmente para lograr el alivio de los síntomas. En la práctica, para alcanzar una frecuencia cardiaca < 110 lpm suele ser necesario el tratamiento combinado (figura 15). Se está investigando el beneficio de diferentes estrategias de control de la frecuencia cardiaca en relación con los síntomas, la calidad de vida y otras variables intermedias⁵⁵⁹.

10.3. Objetivos de control de la frecuencia cardiaca en la fibrilación auricular

No está claro cuál es el objetivo óptimo de control de la frecuencia cardiaca de los pacientes con FA. El estudio RACE II incluyó a 614 pacientes, aleatorizados al grupo de control de la frecuencia cardiaca con un objetivo < 80 lpm en reposo y < 110 lpm en ejercicio moderado o al grupo de control menos estricto, con una frecuencia cardiaca < 110 lpm. No se observaron diferencias en la variable compuesta de complicaciones clínicas (el 14,9% en el grupo de control estricto y el 12,9% en el grupo de control menos estricto)⁵⁶⁰, la clase funcional (NYHA) o las hospitalizaciones^{560,561}. En el análisis conjunto

de los estudios AFFIRM y RACE (1.091 participantes) se obtuvieron resultados similares, aunque las diferencias en la frecuencia cardiaca fueron más pequeñas y no hubo distribución aleatoria⁵⁶². Hay que destacar que muchos pacientes con un control «adecuado» de la frecuencia cardiaca (60-100 lpm en reposo) están muy sintomáticos y requieren tratamiento adicional¹⁹⁴. Sin embargo, un control menos estricto de la frecuencia cardiaca puede ser una estrategia inicial aceptable, independientemente del grado de IC, excepto cuando los síntomas requieren un control más estricto.

10.4. Ablación del nódulo auriculoventricular y marcapasos

La ablación del nódulo auriculoventricular/haz de His y el implante de un marcapasos VVI pueden controlar la frecuencia ventricular cuando la medicación sea incapaz de controlar la frecuencia cardiaca y los síntomas. Es un procedimiento relativamente simple, con una tasa de complicaciones baja y un riesgo de muerte a largo plazo bajo^{563,564}, especialmente cuando el marcapasos se implanta unas semanas antes de la ablación del nódulo auriculoventricular y se programa inicialmente una frecuencia de 70-90 lpm tras la ablación^{565,566}. El procedimiento no empeora la función del VI⁵⁶⁷ e incluso podría mejorar la FEVI de algunos pacientes⁵⁶⁸⁻⁵⁷⁰. En pacientes seleccionados con IC-Fer tratados con marcapasos biventricular (terapia de resincronización cardiaca), se podría terminar la FA⁵⁷¹, aunque este efecto de «control del ritmo» de la TRC podría ser pequeño y todavía ha de confirmarse⁵⁷². La ablación del nódulo auriculoventricular hace que los pacientes dependan del marcapasos el resto de su vida, por lo

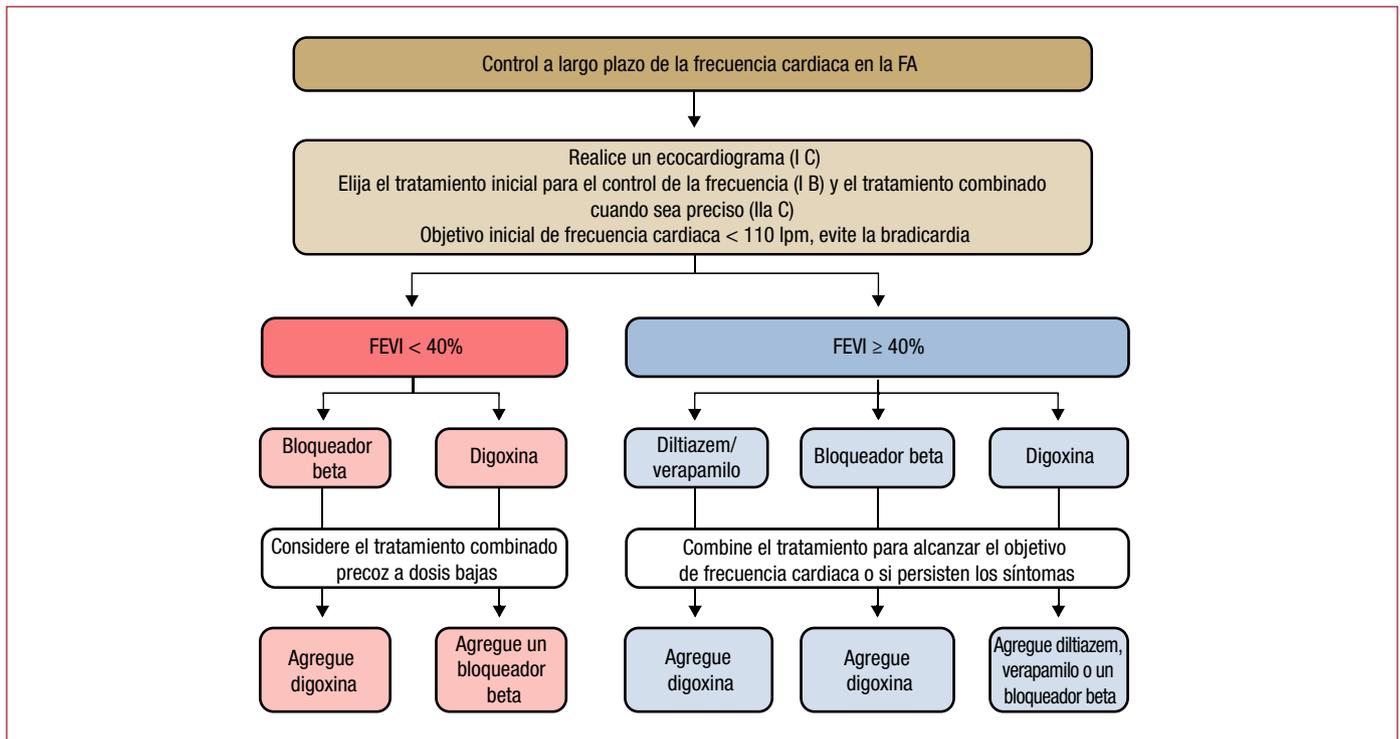


Figura 15. Control a largo plazo de la frecuencia cardiaca de pacientes con fibrilación auricular. Consulte la tabla 15 para las dosis de la medicación. La digitoxina, si está disponible, es una alternativa adecuada a la digoxina. FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; lpm: latidos por minuto.

Recomendaciones para el control de la frecuencia cardiaca

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomiendan los bloqueadores beta, la digoxina, el diltiazem o el verapamilo para el control de la frecuencia cardiaca de los pacientes con FA y FEVI ≥ 40%	I	B	225,526,5 28, 531,532,541, 555,575
Se recomiendan los bloqueadores beta y la digoxina para el control de la frecuencia cardiaca de los pacientes con FA y FEVI < 40%	I	B	23,225,526, 533,554, 575, 576
Se debe considerar el tratamiento combinado con diferentes fármacos para el control de la frecuencia cardiaca si un solo fármaco no logra alcanzar el objetivo necesario	IIa	C	23,554,577
Para pacientes con inestabilidad hemodinámica o FEVI muy reducida, se puede considerar la administración de amiodarona para el control agudo de la frecuencia cardiaca	IIb	B	536-538
Para pacientes con FA permanente (es decir, que no se prevé intentar la restauración del ritmo sinusal), no se debe emplear sistemáticamente fármacos antiarrítmicos para el control de la frecuencia	III (perjudicial)	A	41,578,579
Se debe considerar una frecuencia cardiaca en reposo < 110 lpm como objetivo inicial de control de la frecuencia cardiaca (control menos estricto)	IIa	B	560
Se debe considerar el tratamiento para el control del ritmo, más que el control de la frecuencia cardiaca, como el de elección en la FA con preexcitación o la FA durante la gestación	IIa	C	
Se debe considerar la ablación del nódulo auriculoventricular para el control de la frecuencia cardiaca de los pacientes que no responden o no toleran el tratamiento intensivo para el control del ritmo y la frecuencia, aceptando que dichos pacientes dependerán del marcapasos durante el resto de su vida	IIa	B	184,564,569

FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; lpm: latidos por minuto.

La digitoxina es una alternativa adecuada a la digoxina, si está disponible. Para los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida (FEVI < 40%), los bloqueadores beta recomendados son: bisoprolol, carvedilol, metoprolol de acción prolongada y nebivolol.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

que la ablación del nódulo auriculoventricular y el implante de marcapasos deben restringirse a los pacientes cuyos síntomas no se puede controlar con tratamiento farmacológico de la frecuencia cardiaca o mediante intervenciones razonables para el control del ritmo (véase la sección 12). La elección de marcapasos (ventricular derecho o biventricular con/sin desfibrilador implantable) dependerá de las características individuales del paciente, incluida la FEVI^{573,574}.

11. CONTROL DEL RITMO CARDIACO EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Restaurar y mantener el ritmo sinusal es una parte integral del tratamiento de la FA. Los fármacos antiarrítmicos aproximadamente duplican la tasa de pacientes en ritmo sinusal comparados con placebo⁵⁸⁰⁻⁵⁸⁴. La ablación con catéter o el tratamiento combinado suelen

Tabla 16
Fármacos antiarrítmicos para la cardioversión farmacológica

Fármaco	Ruta	Primera dosis	Dosis de seguimiento	Riesgos	Referencias
Flecainida	Oral	200-300 mg	NA	Hipotensión, <i>flutter</i> auricular con conducción 1:1, prolongación del QT. Evítese en pacientes con CI o enfermedad cardíaca estructural significativa	595,598
	i.v.	1,5-2 mg/kg durante 10 min			
Amiodarona	i.v. ^a	5-7 mg/kg durante 1-2 h	50 mg/h hasta un máximo de 1,0 g durante 24 h	Flebitis, hipotensión, bradicardia/bloqueo auriculoventricular. Ralentiza la frecuencia ventricular. Retraso en la reversión a ritmo sinusal (8-12 h)	596-601
Propafenona	i.v.	1,5-2 mg/kg durante 10 min		Hipotensión, <i>flutter</i> auricular con conducción 1:1, prolongación del QRS (leve). Evítese en pacientes con CI o enfermedad cardíaca estructural significativa	622,625
	Oral	450-600 mg			
Ibutilida ^b	i.v.	1 mg durante 10 min	1 mg durante 10 min tras esperar 10 min	Prolongación del QT, taquicardia ventricular polimórfica/ <i>torsades de pointes</i> (un 3-4% de los pacientes). Ralentiza la frecuencia ventricular. Evítese en pacientes con prolongación del QT, hipopotasemia, HVI grave o fracción de eyección baja	614,615
Vernakalant	i.v.	3 mg/kg durante 10 min	2 mg/kg durante 10 min tras esperar 15 min	Hipotensión, arritmias ventriculares no sostenidas, prolongación del QT y del QRS. Evítese en pacientes con PAS < 100 mmHg, SCA reciente (< 30 días), insuficiencia cardíaca en NYHA III-IV, prolongación del intervalo QT (QT no corregido > 440 ms) y estenosis aórtica grave	602-605,618

AV: auriculoventricular; CI: cardiopatía isquémica; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; i.v.: intravenoso; NA: no aplicable; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; SCA: síndrome coronario agudo.

^aUse un vaso periférico grande y cambie a amiodarona oral en las primeras 24 h de la administración i.v. (línea central).

^bLa ibutilida no está disponible en algunos países europeos.

ser eficaces en caso de fracaso del tratamiento con antiarrítmicos^{226,585-587}. Aunque muchos profesionales creen que mantener el ritmo sinusal mejora los resultados en pacientes con FA⁵⁸⁸, todos los estudios que compararon el control de la frecuencia y del ritmo frente al control únicamente de la frecuencia (con anticoagulación) obtuvieron resultados neutros^{41,578,579,582,589-593}. Actualmente, estudios como EAST-AFNET 4⁴⁰ y CABANA están investigando si el tratamiento moderno para el control del ritmo cardíaco, que incluye la ablación con catéter, el tratamiento combinado y el inicio precoz de los tratamientos, lleva a una reducción de las complicaciones cardiovasculares graves⁵⁹⁴. Por el momento, el tratamiento para el control del ritmo está indicado para mejorar los síntomas de los pacientes con FA que siguen sintomáticos pese a recibir un tratamiento adecuado para el control de la frecuencia cardíaca.

11.1. Restauración aguda del ritmo sinusal

11.1.1. Fármacos antiarrítmicos para la restauración aguda del ritmo sinusal («cardioversión farmacológica»)

Los fármacos antiarrítmicos pueden restablecer el ritmo sinusal en pacientes con FA («cardioversión farmacológica»), como se ha demostrado en pequeños ECDA, metanálisis^{41,584,595,596} y algunos estudios grandes con grupo de control¹⁵⁹⁷⁻⁶⁰⁵. Fuera de Europa está disponible la dofetilida, un fármaco con capacidad para revertir la FA de reciente aparición⁶⁰⁶. La cardioversión farmacológica puede restaurar el ritmo sinusal en, aproximadamente, el 50% de los pacientes con FA de reciente aparición (tabla 16)⁶⁰⁷⁻⁶⁰⁹. A corto plazo, la cardioversión eléctrica restaura el ritmo sinusal más rápida y eficazmente que la cardioversión farmacológica y se asocia con hospitalizaciones más cortas⁶⁰⁹⁻⁶¹³. En cambio, la cardioversión farmacológica no requiere sedación ni ayuno (figura 16).

La flecainida y la propafenona son eficaces para la cardioversión farmacológica^{595,602-605,614,615}, pero su uso está restringido a pacientes sin cardiopatía estructural. La ibutilida es una alternativa, si está disponible, pero implica un riesgo de *torsades de pointes*⁶¹⁵. El vernakalant⁶⁰²⁻⁶⁰⁵ se puede administrar a pacientes con IC leve (NYHA I-II), incluidos los pacientes con cardiopatía isquémica, siempre que no presenten hipotensión o estenosis aórtica grave⁶¹⁶⁻⁶¹⁸. La amiodarona

se puede emplear en pacientes con IC o cardiopatía isquémica (aunque la mayoría de los estudios sobre la cardioversión de la FA excluyeron a los pacientes con IC grave)⁵⁹⁶. La amiodarona también ralentiza la frecuencia cardíaca en 10-12 lpm después de 8-12 h cuando se administra por vía intravenosa⁵⁹⁶. Tanto la amiodarona como la flecainida parecen ser más efectivas que el sotalol para la restauración del ritmo sinusal^{600,601,619}.

11.1.2. Estrategia de «pastilla en el bolsillo» (*pill in the pocket*) para la cardioversión realizada por los pacientes

Para pacientes con episodios poco frecuentes de FA paroxística seleccionados, se puede indicar la autoadministración (estrategia de «pastilla en el bolsillo») de un bolo oral de flecainida (200-300 mg) o propafenona (450-600 mg) para restaurar el ritmo sinusal, una vez que se haya establecido la seguridad de esta estrategia en el hospital⁶²⁰. Esta opción es marginalmente menos efectiva que la cardioversión en el hospital⁶²¹, pero es práctica y proporciona control y tranquilidad a algunos pacientes seleccionados.

11.1.3. Cardioversión eléctrica

La cardioversión eléctrica directa sincronizada revierte rápida y eficazmente la FA a ritmo sinusal y es el método de elección para pacientes con grave deterioro hemodinámico y FA de nueva aparición (figura 16)⁶²⁶⁻⁶²⁸. La cardioversión eléctrica se puede realizar con seguridad en pacientes sedados tratados con midazolam intravenoso o propofol. Durante el procedimiento es importante la monitorización continua de la presión arterial y la oximetría⁶²⁹. En algunas ocasiones se producen quemaduras cutáneas. Se debe disponer de atropina o isoproterenol intravenosos, o marcapasos transcutáneo temporal, para mitigar la bradicardia después de la cardioversión. Los desfibriladores bifásicos son más efectivos que los monofásicos y, hoy en día, son los más empleados^{626,628}. La posición anteroposterior del electrodo genera un campo de choque en la aurícula derecha más fuerte que con la posición anterolateral, y es más efectiva para la restauración del ritmo sinusal^{626,627,630}.

El pretratamiento con amiodarona (varias semanas)^{631,632}, sotalol⁶³¹, ibutilida⁶³³ o vernakalant⁶³⁴ puede mejorar la eficacia de la car-

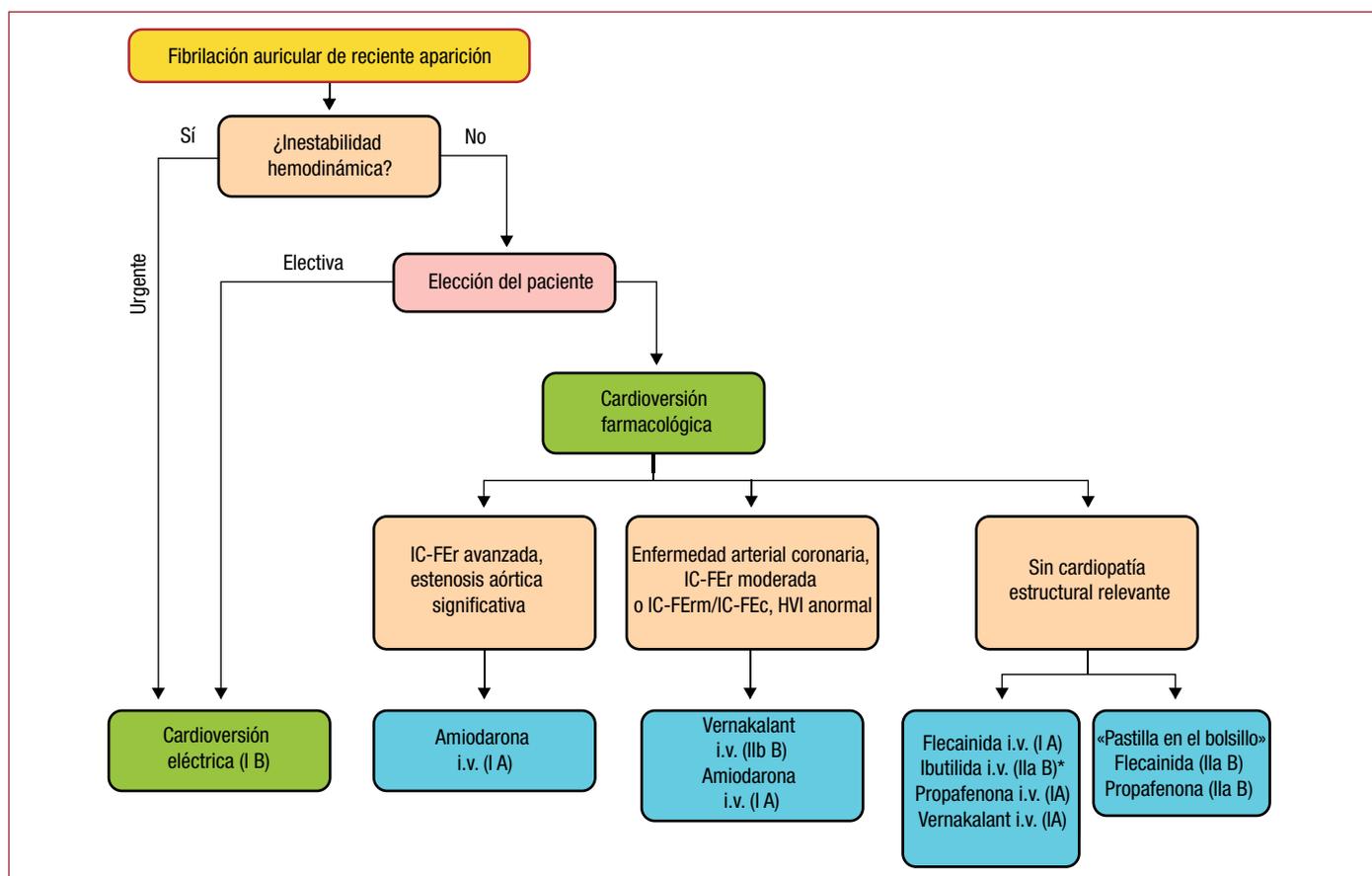


Figura 16. Control del ritmo en la fibrilación auricular de reciente aparición. FA: fibrilación auricular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IC-FERm: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio.

*La ibutilida no debe emplearse en pacientes con intervalo QT largo.

diaversión eléctrica; se han observado efectos similares con flecainida⁵⁸⁴ y propafenona⁶³⁵. Los bloqueadores beta⁶³⁶, verapamilo, diltiazem⁶³⁷⁻⁶³⁹ y digoxina^{640,641} no son fármacos fiables para terminar la FA ni facilitan la cardioversión eléctrica. Cuando se planifica el tratamiento antiarrítmico para mantener el ritmo sinusal tras la cardioversión, parece prudente empezar el tratamiento 1-3 días antes de la cardioversión (con amiodarona, varias semanas) para facilitar la cardioversión farmacológica y alcanzar concentraciones del fármaco efectivas^{584,601}.

11.1.4. Anticoagulación de pacientes sometidos a cardioversión

La cardioversión conlleva un riesgo inherente de ACV en pacientes no anticoagulados⁶⁴², lo cual se puede reducir sustancialmente con la administración de tratamiento anticoagulante⁶⁴³. Es importante iniciar inmediatamente la anticoagulación de pacientes programados para cardioversión⁶⁴⁴⁻⁶⁴⁶. Los pacientes que se han mantenido en FA durante más de 48 h deben comenzar la anticoagulación al menos 3 semanas antes de la cardioversión y después continuar el tratamiento durante 4 semanas (los que no requieran anticoagulación crónica). La ACO se debe mantener indefinidamente a los pacientes con riesgo de ACV. Esta práctica no se ha evaluado en estudios con grupo de control, pero según los datos observacionales de una gran base de datos finlandesa su uso es seguro⁶⁴⁷. Cuando se desea realizar una cardioversión precoz, la ETE puede excluir la mayoría de los trombos en la aurícula izquierda y permitir la cardioversión inmediata^{648,649}. Los estudios que se desarrollan actualmente proporcionarán información sobre la seguridad y la eficacia de los nuevos tratamientos con NACO en pacientes programados para cardioversión.

11.2. Tratamiento antiarrítmico a largo plazo

El objetivo del tratamiento con fármacos antiarrítmicos es mejorar los síntomas relacionados con la FA^{41,580}. Por ello, la decisión de iniciar tratamiento antiarrítmico a largo plazo debe buscar un equilibrio entre la carga sintomática, la posibilidad de reacciones farmacológicas adversas y las preferencias del paciente. Los principios del tratamiento antiarrítmico propuestos en la guía de la ESC sobre FA (2010)³⁶⁹ siguen siendo relevantes y se debe observarlos:

1. El tratamiento está dirigido a reducir los síntomas relacionados con la FA.
2. La eficacia de los fármacos antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal es moderada.
3. El tratamiento antiarrítmico farmacológico que tiene éxito clínico puede reducir pero no eliminar la recurrencia de la FA.
4. Si un fármaco antiarrítmico fracasa, se puede obtener una respuesta clínica aceptable con otro fármaco.
5. Las proarritmias inducidas por fármacos o los efectos secundarios cardiacos son frecuentes.
6. Las consideraciones sobre seguridad, más que la eficacia, deben ser la principal guía en la elección del fármaco antiarrítmico.

El tratamiento con fármacos antiarrítmicos prácticamente duplica el mantenimiento del ritmo sinusal comparado con la ausencia de tratamiento⁵⁸⁰. No se ha apreciado una diferencia respecto a la mortalidad o las complicaciones CV, pero el tratamiento antiarrítmico puede incrementar ligeramente el riesgo de hospitalización (normalmente por FA)^{41,578,579,582,589-593}. Para reducir el riesgo de efectos secun-

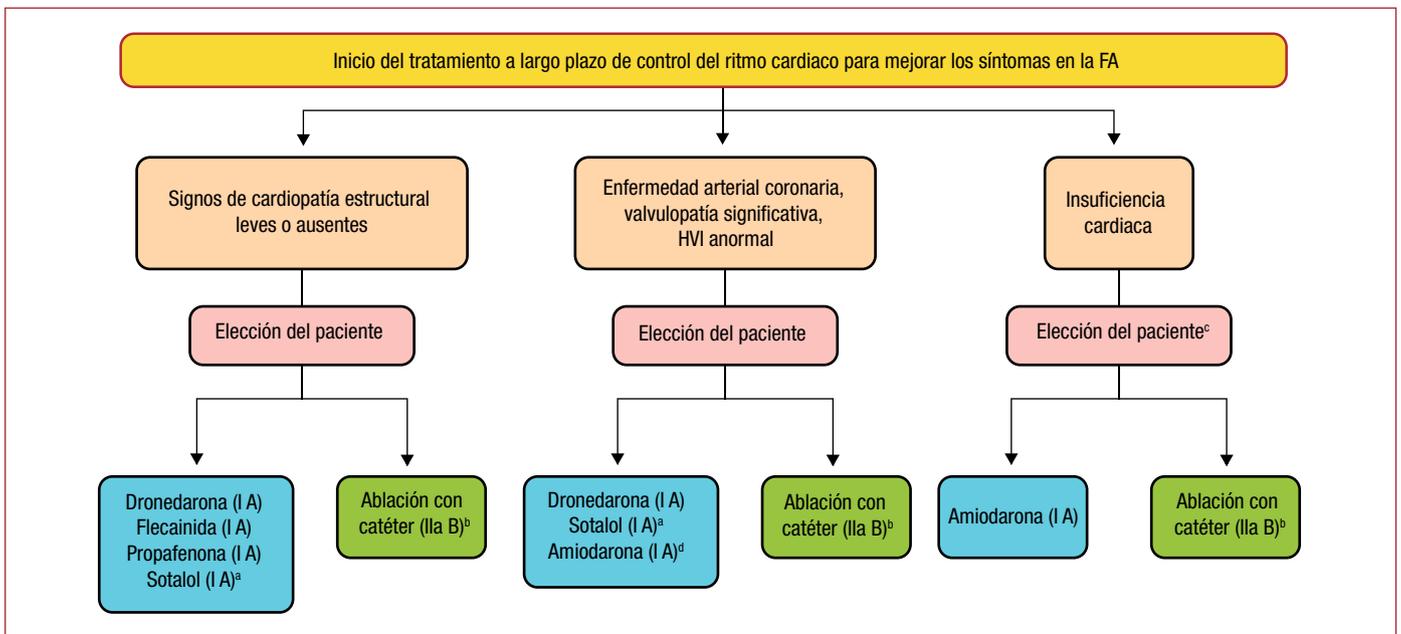


Figura 17. Inicio del tratamiento para el control a largo plazo del ritmo cardiaco de pacientes sintomáticos con fibrilación auricular. FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardiaca; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

^aEl sotalol requiere una evaluación minuciosa del riesgo proarrítmico.

^bLa ablación con catéter debe aislar las venas pulmonares y se puede realizar con radiofrecuencia o criobalón.

^cLa ablación con catéter como primera línea de tratamiento se suele reservar para pacientes con insuficiencia cardiaca y taquimiocardiopatía.

^dLa amiodarona es la segunda línea de tratamiento para muchos pacientes debido a sus efectos secundarios extracardiacos.

darios^{201,580}, es conveniente que la duración del tratamiento sea corta. Por ejemplo, el tratamiento con flecainida durante 4 semanas tras la cardioversión de la FA tuvo buena tolerancia y previno la mayoría de las recurrencias de FA (80%), comparado con el tratamiento a largo plazo⁵⁸⁴. El tratamiento antiarrítmico a corto plazo también se emplea para evitar la recurrencia de la FA tras la ablación con catéter⁶⁵⁰ y, además, puede ser una opción razonable para los pacientes con mayor riesgo de sufrir efectos secundarios o con bajo riesgo percibido de FA recurrente. Además del tratamiento antiarrítmico y la ablación con catéter (véase la sección 11.3), el tratamiento de enfermedades CV concomitantes puede reducir la carga sintomática de la FA y facilitar el mantenimiento del ritmo sinusal^{203,204,296,312}. Esto incluye la pérdida de peso, el control de la presión arterial, el tratamiento de la IC, el aumento de la capacidad cardiorrespiratoria y otras medidas (véase la sección 7).

11.2.1. Selección de fármacos antiarrítmicos para el tratamiento a largo plazo: la seguridad ante todo

Normalmente, la seguridad del tratamiento antiarrítmico determina la elección inicial de qué fármacos emplear (figura 17). Los siguientes fármacos antiarrítmicos están disponibles para prevenir la FA:

11.2.1.1. Amiodarona

La amiodarona es un eficaz bloqueador multicanal que reduce la frecuencia ventricular y es segura en pacientes con IC^{582,651}. Se puede producir proarritmia secundaria a *torsades de pointes*, y durante el tratamiento es preciso monitorizar el intervalo QT y las ondas TU (tabla 17)⁶⁵². La amiodarona causa frecuentemente efectos secundarios extracardiacos, especialmente cuando se emplea a largo plazo^{653,654}, por lo que se lo considera un fármaco de segunda línea para los pacientes candidatos a otros fármacos antiarrítmicos. La amiodarona parece ser menos adecuada para el tratamiento de episodios a corto plazo (excepto tras la ablación con catéter)⁶⁵⁵, probablemente debido a su larga vida media biológica.

11.2.1.2. Dronedrona

La dronedrona mantiene el ritmo sinusal, reduce la frecuencia ventricular y previene las hospitalizaciones de causa CV (fundamentalmente por FA) y la muerte CV de pacientes con FA paroxística o persistente o *flutter* auricular que además tienen, como mínimo, una comorbilidad CV relevante^{583,588,656}. La dronedrona aumenta la mortalidad de los pacientes con IC recientemente descompensada (con o sin FA)⁶⁵⁷ y los pacientes con FA permanente en los que no se restablece el ritmo sinusal⁶⁵⁸. La dronedrona aumenta moderadamente la creatinina sérica, que refleja más una reducción de la excreción de creatinina que un deterioro de la función renal⁶⁵⁹.

11.2.1.3. Flecainida y propafenona

La flecainida y la propafenona son efectivas para la prevención de la FA^{581,584,620}. Solo deben emplearse en pacientes sin cardiopatía isquémica significativa ni IC para evitar el riesgo de arritmias ventriculares potencialmente mortales⁶⁶⁰. La frecuencia ventricular elevada secundaria a la conversión de la FA en *flutter* auricular con conducción 1:1 que se produce por la administración de flecainida o propafenona se puede prevenir con la administración previa de un bloqueador beta, verapamilo o diltiazem.

11.2.1.4. Quinidina y disopiramida

La quinidina y la disopiramida se han asociado con un aumento de la mortalidad por todas las causas (OR = 2,39; IC95%, 1,03-5,59; NNP = 109; IC95%, 34-4985) al año de seguimiento^{580,661}, probablemente debido a arritmias ventriculares (*torsades de pointes*)^{580,661}. Aunque este efecto proarrítmico es más común a dosis altas, estos fármacos se emplean con menos frecuencia para el control del ritmo cardiaco en la FA. La disopiramida puede ser útil en la FA «mediada por un efecto vagal» (p. ej., FA en atletas o durante el sueño)⁷⁶, y se ha demostrado que reduce el gradiente del flujo de salida del VI y mejora los síntomas de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica⁶⁶²⁻⁶⁶⁴.

11.2.1.5. Sotalol

El sotalol conlleva un riesgo importante de *torsades de pointes* (el 1% en el estudio PAFAC)¹¹⁸. Su d-enantiómero se ha asociado con un aumento de la mortalidad, comparado con placebo, en pacientes con disfunción del VI tras infarto de miocardio⁶⁶⁵, probablemente debido a arritmias ventriculares (OR = 2,47; IC95%, 1,2-5,05; NNP = 166; IC95%, 61-1.159)^{580,665}. Por otra parte, el d,l-sotalol se ha empleado en pacientes con FA sin que se observaran problemas de seguridad en 2 estudios con grupo de control^{581,601}.

11.2.1.6. Dofetilida

La dofetilida es otro bloqueador de los canales de potasio que está disponible fundamentalmente en países no europeos. La dofetilida restablece y mantiene el ritmo sinusal de pacientes con IC⁶⁶⁶ y, en algunas ocasiones, también en pacientes refractarios a otros antiarrítmicos⁶⁶⁷. En general, parece prudente limitar el uso de quinidina, disopiramida, dofetilida y sotalol a situaciones específicas. Además, la combinación de antiarrítmicos que prolongan el intervalo QT no se debe emplear para el control del ritmo cardiaco en la FA (tabla 17).

11.2.2. Electrocardiograma de 12 derivaciones como herramienta para identificar a los pacientes con riesgo de proarritmia

La identificación de los pacientes con riesgo de proarritmia puede ayudar a reducir el riesgo proarrítmico de algunos fármacos antiarrítmicos⁶⁶⁸. Además de las características clínicas mencionadas en la figura 17, la monitorización de la duración de los intervalos PR, QT y QRS durante el inicio del tratamiento antiarrítmico puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo alto de proarritmia inducida por fármacos cuando reciben tratamiento a largo plazo⁶⁶⁹⁻⁶⁷¹. Asimismo, la presencia de «ondas TU anormales» es un signo de *torsades de pointes* inminentes⁶⁵². El análisis periódico del ECG en busca de signos de proarritmia ha sido eficaz en estudios recientes sobre el tratamiento antiarrítmico^{118,584,672}. Concretamente, la monitorización por ECG se empleó sistemáticamente en los días 1-3 en pacientes tratados con flecainida, propafenona o sotalol para identificar a aquellos con riesgo de proarritmia^{118,584,601}. Con base en esta experiencia, se propone realizar un ECG a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento antiarrítmico. La programación de ECG seridos durante la fase inicial del tratamiento puede ser una opción razonable (tabla 17).

Tabla 17

Antiarrítmicos orales empleados para mantener el ritmo sinusal tras la cardioversión

Fármaco	Dosis	Contraindicaciones principales y precauciones	Signos de alerta que aconsejan la interrupción	Ralentización del NAV	Propuesta de monitorización por ECG durante el inicio
Amiodarona	600 mg en dosis divididas durante 4 semanas, 400 mg durante 4 semanas, seguido de 200 mg 1 vez al día	Precaución si se emplea con fármacos que prolongan el intervalo QT y en pacientes con enfermedad del nódulo sinoauricular o NAV y trastornos de la conducción. Se debe reducir la dosis de AVK y de digital. Aumento del riesgo de miopatía con estatinas. Precaución en pacientes con enfermedad hepática preexistente	Prolongación del QT > 500 ms	10-12 lpm en la FA	Basal, 1 semana, 4 semanas
Dronedarona	400 mg 2 veces al día	Contraindicada en NYHA III-IV o en la insuficiencia cardiaca inestable, durante tratamiento concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QT o inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., verapamilo, diltiazem, antifúngicos azoles) y cuando el AclCr sea < 30 mg/min. Se debe reducir la dosis de digital, bloqueadores beta y algunas estatinas. Los aumentos de creatinina sérica de 0,1-0,2 mg/dl son comunes y no reflejan un deterioro de la función renal. Precaución en pacientes con enfermedad hepática preexistente	Prolongación del QT > 500 ms	10-12 lpm en la FA	Basal, 1 semana
Flecainida	100-150 mg al día	Contraindicada en caso de AclCr < 50 mg/min, enfermedad hepática, CI o FEVI reducida. Precaución en presencia de enfermedad del nódulo sinoauricular o NAV o trastornos de la conducción. Los inhibidores del CYP2D6 (como fluoxetina o los antidepresivos tricíclicos) aumentan su concentración en plasma	La duración del complejo QRS aumenta más del 25% del valor basal	No	Basal, día 1, día 2-3
Flecainida de liberación lenta	200 mg 1 vez al día				
Propafenona	150-300 mg 3 veces al día	Contraindicada en caso de CI o FEVI reducida. Precaución en presencia de enfermedad del nódulo sinoauricular o NAV y trastornos de la conducción, afección renal o hepática y asma. Aumenta la concentración de digital y warfarina	La duración del complejo QRS aumenta más del 25% del valor basal	Leve	Basal, día 1, día 2-3
Propafenona de liberación lenta	225-425 mg 2 veces al día				
d,l-sotalol	80-160 mg 2 veces al día	Contraindicado en presencia de HVI significativa, insuficiencia cardiaca sistólica, asma, prolongación preexistente del QT, hipopotasemia, AclCr < 50 mg/min. En caso de función renal moderada, es preciso ajustar la dosis con cuidado	Prolongación del QT > 500 ms, aumento de la prolongación del QT en más de 60 ms tras el inicio del tratamiento	Similar a altas dosis de bloqueadores	Basal, día 1, día 2-3

AclCr: aclaramiento de creatinina; AVK: antagonistas de la vitamina K; CI: cardiopatía isquémica; CYP2D6: citocromo P450 2D6; CYP3A4: citocromo P450 3A4; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; lpm: latidos por minuto; NAV: nódulo auriculoventricular; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; VI: ventrículo izquierdo.

11.2.3. Nuevos fármacos antiarrítmicos

Varios compuestos que inhiben las corrientes ultrarrápidas de potasio (I_{Kur}) y otros inhibidores de canales iónicos atípicos están en fase de desarrollo⁶⁷³⁻⁶⁷⁵, pero todavía no están disponibles para uso clínico. El compuesto antianginoso ranolazina inhibe las corrientes de potasio y sodio e incrementa el metabolismo de la glucosa a expensas del metabolismo de ácidos grasos libres, por lo que aumenta el uso eficiente del oxígeno^{676,677}. La ranolazina se demostró segura en los pacientes con infarto de miocardio sin elevación del ST y angina inestable evaluados en el estudio MERLIN⁶⁷⁸. En el análisis de los ECG continuos obtenidos durante los primeros 7 días de la asignación aleatoria de tratamiento, los pacientes asignados a ranolazina tuvieron menos episodios de FA que los asignados a placebo (75 [2,4%] frente a 55 [1,7%] pacientes; $p = 0,08$)⁶⁷⁹. En el estudio HARMONY, la dosis más alta probada de una combinación de ranolazina (750 mg 2 veces al día) y dronedarona (225 mg 2 veces al día) redujo ligeramente la carga de la FA en 134 pacientes con FA paroxística y marcapasos de doble cámara⁶⁸⁰. Algunos estudios pequeños (sin enmascaramiento) indican que la ranolazina puede potenciar el efecto antiarrítmico de la amiodarona para la cardioversión⁶⁸¹⁻⁶⁸³, mientras que los resultados de un estudio controlado en el que se comparó la ranolazina y la combinación de ranolazina-dronedarona para prevenir los AHRE en pacientes portadores de marcapasos fueron ambiguos⁶⁸⁴. Por el momento, no hay suficiente evidencia para recomendar la ranolazina como fármaco antiarrítmico, sola o combinada con otro antiarrítmico. Hay que destacar que la ivabradina, un bloqueador «curioso» de la corriente I_f que se emplea en la angina y la IC, aumenta el riesgo de FA⁶⁸⁵.

11.2.4. Efectos antiarrítmicos de fármacos no antiarrítmicos

Los IECA y los ARA-II pueden prevenir la FA de nueva aparición en pacientes con disfunción del VI y pacientes hipertensos con HVI^{219,236,237,239,246,250,686}. La inhibición de la neprilisina requiere más estudios, pero no parece que logre ese efecto²²⁴. Un estudio danés de cohortes indica que el tratamiento inicial de la hipertensión con IECA o ARA-II reduce la aparición de FA, comparados con otros fármacos antihipertensivos²⁴⁵. El tratamiento con ARA-II no reduce la carga de la FA en pacientes con FA sin cardiopatía estructural²⁴¹. Por ello, no es probable que los IECA o los ARA-II tengan un efecto antiarrítmico directo relevante. Sin embargo, se podría considerar la adición de un IECA o un ARA-II al tratamiento antiarrítmico para reducir las recurrencias de la FA después de la cardioversión^{248,249,687}. Comparados con placebo, los bloqueadores beta se asocian a una reducción del riesgo de FA de nueva aparición en pacientes con IC-FEr y ritmo sinusal²³. Con los bloqueadores beta también se han demostrado reducciones de las recurrencias sintomáticas de la FA^{580,636,688}, pero este hallazgo puede deberse al efecto beneficioso del control de la frecuencia cardiaca, que a menudo hace que los episodios de FA sean asintomáticos. En varios ECDA pequeños, el tratamiento perioperatorio con estatinas redujo el riesgo de FA posoperatoria^{689,690}; sin embargo, en un estudio controlado y con suficiente potencia estadística, el tratamiento perioperatorio con rosuvastatina no tuvo efecto alguno en la FA posoperatoria⁶⁹¹. El tratamiento con estatinas no previene la FA en otros contextos^{692,693}. De igual modo, con los ácidos grasos poliinsaturados tampoco se demostró un efecto beneficioso convincente^{241,694-698}. El papel de los antagonistas de la aldosterona en el tratamiento de la FA no se ha estudiado adecuadamente en seres humanos. Aunque los datos preliminares de estudios sobre la eplere-

Recomendaciones sobre el tratamiento para el control del ritmo cardiaco

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
<i>Recomendaciones generales</i>			
El tratamiento para el control del ritmo está indicado para aliviar los síntomas de los pacientes con FA	I	B	120,586,601
Se debe controlar los factores de riesgo cardiovascular y los desencadenantes de FA de los pacientes que reciben tratamiento antiarrítmico para facilitar el mantenimiento del ritmo sinusal	IIa	B	203,204,296,312
A excepción de la FA asociada a inestabilidad hemodinámica, la elección entre cardioversión eléctrica y farmacológica estará guiada por las preferencias del médico y del paciente	IIa	C	
<i>Cardioversión de la FA</i>			
Se recomienda la cardioversión eléctrica para pacientes con inestabilidad hemodinámica aguda para restaurar el gasto cardiaco	I	B	612,702-704
Se recomienda la cardioversión de la FA (eléctrica o farmacológica) para pacientes sintomáticos con FA persistente o persistente de larga duración como parte del tratamiento para el control del ritmo	I	B	584,601,627,628,648,705
Se debe considerar el pretratamiento con amiodarona, flecainida, ibutilida o propafenona para aumentar la eficacia de la cardioversión eléctrica y prevenir la FA recurrente	IIa	B	248,584,633
Para pacientes sin historia de cardiopatía isquémica ni cardiopatía estructural, se recomienda la administración de flecainida, propafenona o vernakalant para la cardioversión farmacológica de la FA de nueva aparición	I	A	602-605,614,618,622,706,707
Para pacientes sin historia de cardiopatía isquémica ni enfermedad cardiaca estructural, se considerará la administración de ibutilida para la cardioversión farmacológica de la FA	IIa	B	
Para pacientes seleccionados con FA de nueva aparición, sin enfermedad estructural o cardiopatía isquémica significativa, se debe considerar la autoadministración (concepto de «pastilla en el bolsillo») de una sola dosis oral de flecainida o propafenona para la cardioversión aplicada por el paciente, tras haber evaluado su seguridad	IIa	B	620,621
Para pacientes con cardiopatía isquémica y/o cardiopatía estructural, se recomienda la administración de amiodarona para la cardioversión de la FA	I	A	597-601
Se puede considerar la administración de vernakalant como alternativa a la amiodarona para la cardioversión farmacológica de pacientes con FA, en ausencia de hipotensión, insuficiencia cardiaca o enfermedad cardiaca estructural grave (especialmente estenosis aórtica)	IIb	B	602-605,616,618
<i>Prevención de los ACV en pacientes programados para cardioversión de la FA</i>			
Se debe iniciar la anticoagulación con heparina o un NACO tan pronto sea posible, incluso antes de la cardioversión de la FA o el flutter auricular	IIa	B	708,709
Para la cardioversión de la FA o el flutter auricular, se recomienda la anticoagulación efectiva durante un periodo mínimo de 3 semanas antes de la cardioversión	I	B	648,708

Recomendaciones sobre el tratamiento para el control del ritmo cardiaco (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
<i>Prevención de los ACV en pacientes programados para cardioversión de la FA</i>			
Se recomienda la ecocardiografía transesofágica (ETE) para excluir trombos cardiacos como alternativa a la anticoagulación antes del procedimiento cuando se planifica una cardioversión precoz	I	B	648,708
La cardioversión precoz se puede realizar sin ETE en pacientes con una duración de la FA claramente < 48 h	IIa	B	648
Para los pacientes con riesgo de ACV, se debe mantener la anticoagulación a largo plazo después de la cardioversión según las recomendaciones específicas sobre anticoagulación, independientemente del método empleado para la cardioversión o el mantenimiento aparente del ritmo sinusal. Para los pacientes sin factores de riesgo de ACV, se recomienda la anticoagulación durante 4 semanas después de la cardioversión	I	B	353,710
Para pacientes con trombos identificados por ETE, se recomienda la anticoagulación efectiva durante al menos 3 semanas	I	C	
Se debe considerar la repetición de la ETE para confirmar la resolución de los trombos antes de la cardioversión	IIa	C	
<i>FAA para el mantenimiento a largo plazo del ritmo sinusal y la prevención de la FA recurrente</i>			
Es preciso evaluar cuidadosamente la elección del FAA, teniendo en cuenta la presencia de comorbilidades, el riesgo cardiovascular y el potencial de proarritmia grave, efectos tóxicos extracardiacos, las preferencias del paciente y la carga sintomática	I	A	41,580
Se recomienda la administración de dronedarona, flecainida, propafenona o sotalol para la prevención de la FA sintomática recurrente en pacientes con función del VI normal y sin HVI patológica	I	A	581,583,584, 588,601
Se recomienda dronedarona para la prevención de la FA sintomática recurrente en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable y sin insuficiencia cardiaca	I	A	583,588
Se recomienda amiodarona para la prevención de la FA sintomática recurrente en pacientes con insuficiencia cardiaca	I	B	596-598
La amiodarona es más eficaz para la prevención de la FA recurrente que otros FAA, pero se asocia con efectos tóxicos extracardiacos que aumentan con el tiempo. Por esta razón, se debe considerar otros FAA como primera opción	IIa	C	596-598
Se debe evaluar periódicamente a los pacientes tratados con FAA para confirmar si siguen siendo candidatos a tratamiento	IIa	C	583,588,657, 658,660
Se debe considerar la realización de registros de ECG durante el inicio del tratamiento con FAA para monitorizar la frecuencia cardiaca, detectar la prolongación de los intervalos QRS y QT y la presencia de BAV	IIa	B	582-584,588, 601
No se recomienda el tratamiento con FAA para los pacientes con prolongación del intervalo QT (> 0,5 s), enfermedad del nódulo sinoauricular o disfunción del NAV que no tienen un marcapasos permanente en funcionamiento	III (perjudicial)	C	
Se debe considerar la combinación de estimulación auricular para el control de la bradicardia con el tratamiento farmacológico que induce o exacerba la disfunción del nódulo sinoauricular para poder continuar con el tratamiento con FAA en pacientes para los que la ablación de la FA no está indicada o que la rechazan	IIa	B	711,712
Se debe considerar continuar el tratamiento con FAA durante el periodo posterior a la ablación de la FA para mantener el ritmo sinusal si se prevén recurrencias	IIa	B	713
<i>Efecto antiarrítmico de fármacos no antiarrítmicos</i>			
Se debe considerar los IECA, ARA-II y bloqueadores beta para la prevención de la FA de nueva aparición en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida	IIa	A	23,219,236, 237,239,250, 714
Se debe considerar los IECA y ARA-II para la prevención de la FA de nueva aparición en pacientes con hipertensión, especialmente en presencia de HVI	IIa	B	238,246,686, 714
Se puede considerar el pretratamiento con IECA o ARA-II para pacientes con FA recurrente sometidos a cardioversión que reciben tratamiento antiarrítmico	IIb	B	236,237,248, 249
No se recomiendan los IECA y ARA-II para la prevención secundaria de la FA paroxística en pacientes con/sin cardiopatía subyacente leve	III (sin beneficio)	B	241,697

ARA-II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II; BAV: bloqueo auriculoventricular; ECG: electrocardiograma/electrocardiografía; ETE: ecocardiografía transesofágica; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; NAV: nódulo auriculoventricular; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

nona son prometedores para la prevención primaria²⁴³, por el momento no se dispone de suficiente evidencia que permita establecer una recomendación sobre el uso de antagonistas de la aldosterona para la prevención secundaria de la FA⁶⁹⁹⁻⁷⁰¹.

11.3. Ablación con catéter

Desde la descripción inicial de los desencadenantes localizados en las venas pulmonares que inician la FA paroxística¹⁰⁸, la ablación de la FA con catéter ha pasado de ser un procedimiento experimental y especializado a un tratamiento común para la prevención de la FA recurrente^{587,715}. Esto se logra sobre todo con el aislamiento de las venas

pulmonares (AVP), y para conseguir una eficacia completa probablemente sea necesario un aislamiento completo⁷¹⁶ seguido de la ablación en la pared posterior de la AI. Cuando se realiza en un centro con experiencia y por un equipo bien entrenado, la ablación de la FA es más efectiva que el tratamiento con fármacos antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal; la tasa de complicaciones no es insignificante y es similar a la del tratamiento con fármacos antiarrítmicos^{585,717}.

11.3.1. Indicaciones

La ablación de la FA con catéter es efectiva para restablecer y mantener el ritmo sinusal de los pacientes con FA sintomática, paroxística,

persistente y, probablemente, también FA persistente de larga duración, y generalmente se emplea como tratamiento de segunda línea tras el fracaso o la intolerancia al tratamiento con fármacos antiarrítmicos. En estos pacientes, la ablación con catéter es más efectiva que el tratamiento con fármacos antiarrítmicos^{185,586,713,717-720}. Como tratamiento de primera línea para la FA paroxística, la ablación se asoció en estudios aleatorizados solo con una moderada mejora del control del ritmo comparada con el tratamiento farmacológico^{585,721-723}. Las tasas de complicaciones fueron similares cuando la ablación se realizó en centros con experiencia y se justificó como tratamiento de primera línea para pacientes con FA paroxística seleccionados que solicitaron el tratamiento intervencionista. Los datos sobre la eficacia y la seguridad de la ablación con catéter en pacientes con FA persistente o persistente de larga duración son más escasos, pero todos indican que las tasas de recurrencia son menores tras la ablación con catéter que con el tratamiento antiarrítmico farmacológico, con o sin cardioversión (figura 2 del anexo web)^{185,717,723-726,1039}. En pacientes con FA sintomática recurrente a pesar del tratamiento antiarrítmico, todos los ECDA mostraron un mejor mantenimiento del ritmo sinusal con la ablación con catéter que con el tratamiento farmacológico^{586,713,727,728}. Actualmente la ablación con catéter no está indicada para prevenir complicaciones CV (o para retirar la anticoagulación) ni para reducir las hospitalizaciones^{40,594}.

11.3.2. Técnicas y tecnologías

El AVP completo a nivel auricular es el objetivo mejor documentado de la ablación con catéter^{716,729-731}, y se puede realizar mediante ablación secuencial («punto por punto») con radiofrecuencia, mediante lesiones lineales que rodean las venas pulmonares o mediante ablación con criobalón, con resultados similares⁷³²⁻⁷³⁴. El AVP completo tiene mejores resultados en cuanto al ritmo cardiaco que el aislamiento incompleto⁷¹⁶. El AVP se probó inicialmente en pacientes con FA paroxística, pero parece que es no inferior a la ablación más extensa en la FA persistente^{729,735}. La ablación extensa se ha empleado en pacientes con FA persistente, pero actualmente no hay suficientes datos para establecer su aplicación más adecuada^{117,718,719,735-737}. Los procedimientos de ablación extensa (más allá del AVP) son más largos y requieren más radiación ionizante, por lo que conllevan un mayor riesgo potencial para los pacientes. La taquicardia auricular izquierda por un mecanismo de macrorreentrada es relativamente frecuente tras el AVP ($\approx 5\%$). Aunque se cree poco frecuente tras la ablación con criobalón⁷³⁴, se puede producir en hasta el 25% de los pacientes tras la modificación del sustrato auricular izquierdo, normalmente debido a líneas de ablación incompletas. Por lo tanto, para pacientes con FA persistente, la ablación de electrogramas fraccionados complejos, la ablación de rotores o la creación sistemática de lesiones lineales u otras ablaciones adicionales no parecen estar justificadas en el primer procedimiento^{735,738,739}. Sin embargo, se puede considerar la ablación adicional al AVP completo⁷¹⁶ para pacientes con FA recurrente tras el procedimiento inicial^{719,740,741}. Para pacientes con *flutter* dependiente del istmo cavotricuspidé sometidos a ablación de la FA, se recomienda la ablación adicional del istmo. Las pruebas con adenosina para identificar a los pacientes que requieren ablación adicional sigue siendo una cuestión controvertida tras los resultados de varios informes de evaluación^{739,742-744}. La ablación de los llamados «rotores», guiada por mapeo de superficie o mapeo endocárdico, está en estudio y, de momento, no se puede recomendar en la práctica clínica habitual.

11.3.3. Resultados y complicaciones

11.3.3.1. Resultados de la ablación con catéter de la fibrilación auricular

El control del ritmo tras la ablación de la FA con catéter es difícil de predecir en cada paciente^{173,227,713,728}. En la mayoría de los pacientes es

necesario más de un procedimiento para lograr el control de los síntomas^{713,726,728}. En general, se puede esperar un mejor control del ritmo y menos complicaciones relacionadas con el procedimiento en pacientes más jóvenes con FA de corta duración y episodios de FA frecuentes y cortos, en ausencia de cardiopatía estructural significativa⁷⁴⁵. La ablación con catéter es más efectiva que el tratamiento antiarrítmico farmacológico para mantener el ritmo sinusal (figura 2 del anexo web)^{746,1039}. Aproximadamente el 70% de los pacientes con FA paroxística y el 50% de los pacientes con FA persistente se encuentran en ritmo sinusal sin recurrencias muy sintomáticas de la FA^{713,728,735}. La recurrencia muy tardía de la FA tras varios años en ritmo sinusal no es inusual y puede reflejar la progresión de la enfermedad, con implicaciones importantes para la continuación del tratamiento de la FA⁷²⁸. Se han identificado distintas variables consideradas factores de riesgo de recurrencia tras la ablación de la FA con catéter, pero su poder predictivo es débil. Por lo tanto, la decisión sobre la ablación con catéter se debe valorar en un proceso compartido⁷⁴⁷ (véase la sección 8), seguido de la explicación al paciente de los beneficios y riesgos potenciales, las alternativas disponibles, como el tratamiento con fármacos antiarrítmicos, o la aceptación de los síntomas al descartar el tratamiento para el control del ritmo¹⁷⁵.

11.3.3.2. Complicaciones de la ablación con catéter de la fibrilación auricular

Hay una clara necesidad de registrar sistemáticamente las complicaciones que ocurren en la práctica clínica para mejorar la calidad de los procedimientos de ablación de la FA¹⁷⁵. Según los datos del *EURObservational Research Programme* (EORP), la duración media de la hospitalización de los pacientes con FA sometidos a su primer procedimiento de ablación fue de 3 [intervalo intercuartílico, 2-4] días, estimación basada en los datos de 1.391 pacientes de hospitales que realizan un mínimo de 50 ablaciones al año. Un 5-7% de los pacientes sufren complicaciones graves tras la ablación de la FA con catéter y un 2-3% tienen complicaciones potencialmente mortales pero generalmente tratables^{727,748-750}. Raras veces ($< 0,2\%$) se produce la muerte durante el procedimiento⁷⁵¹. Las complicaciones graves más importantes son el ACV/AIT ($< 1\%$), el taponamiento cardiaco (1-2%), la estenosis de vena pulmonar y el daño esofágico grave que produce fístula auriculoesofágica varias semanas después de la ablación (tabla 18). Los «ACV silentes» (lesiones en sustancia blanca detectables mediante RM cerebral) se han observado en alrededor del 10% de los pacientes sometidos a ablación con radiofrecuencia o criobalón⁷⁵². La relevancia clínica de esta observación no está clara⁷⁴⁹. Las complicaciones después del procedimiento incluyen el ACV, con el riesgo más alto durante la primera semana⁷⁵³, el taponamiento cardiaco tardío varios días después de la ablación con catéter⁷⁵¹ y la fístula auriculoesofágica, que suele ser aparente a los 7-30 días de la ablación. Detectar a tiempo la fístula auriculoesofágica puede salvar la vida del paciente, y su diagnóstico se basa en la presencia de la tríada típica de infección sin un foco claro, dolor retroesternal y ACV o AIT⁷⁴⁸.

11.3.4. Anticoagulación: antes, durante y después de la ablación

Los pacientes anticoagulados con AVK deben continuar la anticoagulación durante la ablación (con INR 2-3)⁷⁶⁰. La anticoagulación con NACO es una alternativa a la warfarina^{478,761-765}. No se han observado problemas de seguridad en cohortes de estudios observacionales de pacientes tratados con NACO sin interrupción y sometidos a ablación en centros con experiencia^{761,763,766,767}. Se ha publicado recientemente el primer ECDA que comparó el tratamiento continuo con NACO frente al tratamiento con AVK en pacientes con FA sometidos a ablación, que incluyó a unos 200 pacientes⁷⁶⁸, así como los datos de varios estudios observacionales^{761,769,770}. Actualmente se están desarrollando varios estudios para comparar el tratamiento continuo con AVK o NACO en pacientes sometidos a ablación (p. ej., AXAFA – AFNET 5

Tabla 18

Complicaciones relacionadas con la ablación de la fibrilación auricular con catéter

Gravedad de la complicación	Tipo de complicación	Tasa ^{727,748,750,754-759}
Complicaciones potencialmente mortales	Muerte periprocedimiento	< 0,2%
	Daño esofágico (perforación/fístula) ^a	< 0,5%
	ACV periprocedimiento (incluidos AIT/embolia aérea)	< 1%
	Taponamiento cardíaco	1-2%
Complicaciones graves	Estenosis de venas pulmonares	< 1%
	Parálisis persistente del nervio frénico	1-2%
	Complicaciones vasculares	2-4%
	Otras complicaciones graves	≈1%
Otras complicaciones moderadas o leves		1-2%
De relevancia desconocida	Embolia cerebral asintomática (ACV silente) ^b	5-20%
	Exposición a radiación	

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio.

^aSe debe sospechar fístula esofágica en pacientes que presentan la tríada de signos inespecíficos de infección, dolor de pecho y ACV o AIT en las primeras semanas tras un procedimiento de ablación. Requiere tratamiento inmediato.

^b< 10% para la ablación con criobalón o radiofrecuencia, > 20% para la ablación secuencial con radiofrecuencia.

—NCT02227550— y RE-CIRCUIT —NCT02348723—). Durante la ablación se debe administrar heparina para mantener un tiempo de coagulación activada > 300 s. La anticoagulación se debe mantener durante un mínimo de 8 semanas después del procedimiento en todos los pacientes. La incidencia real de complicaciones tromboembólicas tras la ablación con catéter no se ha estudiado sistemáticamente y la estimación del riesgo de ACV procede de cohortes de pacientes con FA no sometidos a ablación. Aunque los datos de estudios observacionales indican que el riesgo de ACV es relativamente bajo durante los primeros años tras la ablación de la FA con catéter^{737,771-776}, hay que tener en cuenta el riesgo a largo plazo de la FA recurrente y el perfil de seguridad de la anticoagulación en pacientes sometidos a ablación. Debido a la ausencia de datos de estudios controlados, la anticoagulación oral tras la ablación con catéter debe seguir las recomendaciones generales para la anticoagulación, independientemente de los resultados obtenidos sobre el control del ritmo cardíaco.

11.3.5. Ablación de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca

La ablación con catéter, comparada con la administración de amiodarona, reduce significativamente la FA recurrente en pacientes con FA e IC-FEr⁷⁷⁷. Algunos pacientes con IC-FEr y FA pueden recuperar la función sistólica del VI tras la ablación (lo cual refleja la probabilidad de una taquimiocardiopatía subyacente). Los datos de varios estudios pequeños muestran una mejoría de la función del VI tras la ablación con catéter en pacientes con IC-FEr^{185,226-228,778,779} y una reducción de las hospitalizaciones^{720,777}, especialmente en pacientes sin infarto de miocardio previo⁷⁸⁰. Son necesarios estudios más grandes para confirmar estos hallazgos. La ablación con catéter puede presentar dificultades en estos pacientes. Por lo tanto, para los pacientes con IC-FEr, las indicaciones se deben valorar detenidamente y los procedimientos se deben realizar en centros con experiencia.

11.3.6. Seguimiento tras la ablación con catéter

Los implicados en el seguimiento tras la ablación con catéter, es decir, los pacientes y los médicos, deben conocer los signos y sínto-

mas de las complicaciones tardías para que se pueda tomar con rapidez las medidas terapéuticas oportunas (tabla 18). Los pacientes deben saber que las recurrencias sintomáticas o asintomáticas de la FA son frecuentes tras la ablación con catéter^{119,781,782}. En la práctica cotidiana y en consonancia con el objetivo principal del tratamiento para el control del ritmo, los episodios asintomáticos generalmente no requieren medidas terapéuticas adicionales. Los pacientes deben pasar consulta con un especialista en ritmo cardíaco como mínimo 1 vez durante los primeros 12 meses tras la ablación. En pacientes con recurrencias sintomáticas, se tendrá en cuenta otras opciones de seguimiento para el control del ritmo, incluida la valoración por el equipo cardiológico (*heart team*) (figura 17 y figura 19).

11.4. Cirugía de la fibrilación auricular

11.4.1. Cirugía de la fibrilación auricular concomitante

El procedimiento de laberinto (*Cox maze*) se realizó por primera vez hace 30 años como una técnica de «cortar y suturar» que incluía el aislamiento de la pared posterior de la AI, una conexión al anillo mitral posterior, una conexión cavotricuspídea, una conexión cava-cava y la exclusión de la OI (figura 18)⁷⁸³. De esta forma se crea un laberinto (*maze*) eléctrico de pasajes a través de los cuales el impulso del nódulo sinoauricular encuentra el camino hasta el nódulo auriculoventricular y se previene la conducción fibriladora. El procedimiento de laberinto y otras formas, generalmente más simples, de cirugía de la FA se han empleado sobre todo en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos a corazón abierto^{461,466,784-798}. En una revisión sistemática solicitada para la elaboración de esta guía, la cirugía concomitante de la FA se asoció con una reducción de la incidencia de FA, flutter auricular y taquicardia auricular, comparada con la cirugía no concomitante (RR = 1,94; IC95%, 1,51-2,49; n = 554 de 7 ECDA)

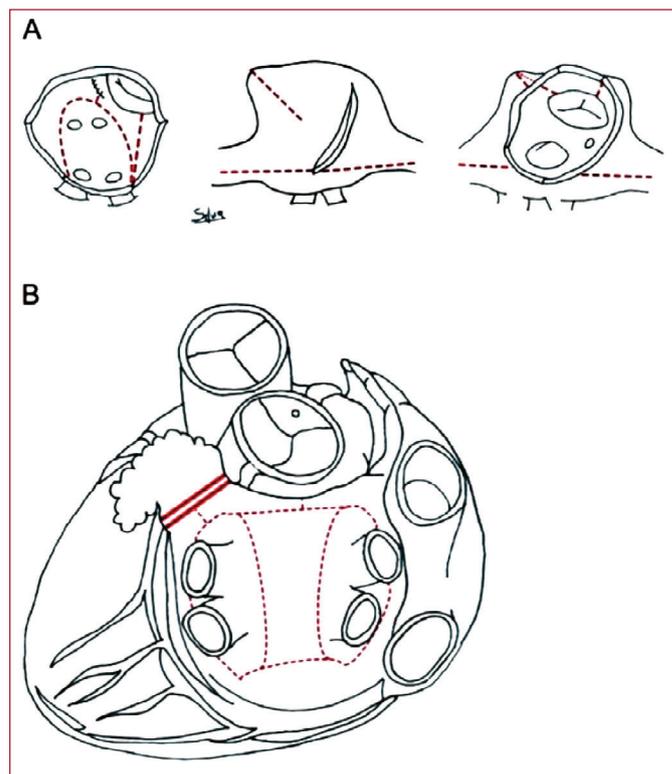


Figura 18. A: grupos de lesiones quirúrgicas del procedimiento de laberinto biauricular; esquema de la cirugía que muestra las lesiones en la aurícula izquierda (izquierda) y la aurícula derecha (centro y derecha). B: esquema de las lesiones en la aurícula izquierda mediante un procedimiento toracoscópico mínimamente invasivo (líneas discontinuas), incluida la exclusión de la orejuela izquierda de la aurícula izquierda (línea doble).

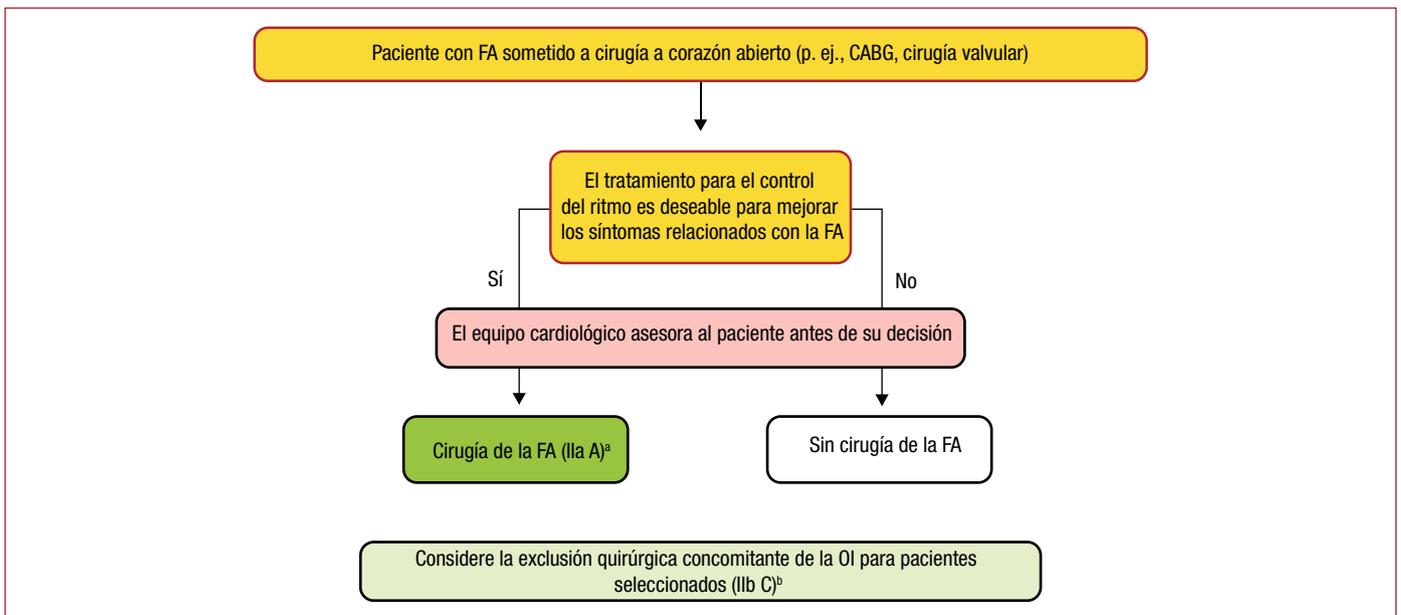


Figura 19. Control quirúrgico del ritmo de pacientes con fibrilación auricular sometidos a cirugía cardíaca. AVP: aislamiento de vena pulmonar; CABG: cirugía de revascularización coronaria; FA: fibrilación auricular; OI: orejuela izquierda.

^aLa cirugía de la FA puede ser el AVP en la FA paroxística o el procedimiento de laberinto en la FA persistente de larga duración.

^bSe debe continuar la anticoagulación oral de los pacientes con riesgo de ACV, independientemente de la cirugía de la FA o la exclusión de la OI.

(figura 3 del anexo web)¹⁰⁴⁰. Los pacientes tratados con el procedimiento de laberinto necesitaron más frecuentemente el implante de marcapasos (RR = 1,69; IC95%, 1,12-2,54; n = 1.631 de 17 ECDA), sin diferencias detectables en otras variables o complicaciones. Estos hallazgos se confirmaron en un análisis de la base de datos de la *Society of Thoracic Surgeons* que incluye los datos de 67.389 pacientes en FA sometidos a cirugía a corazón abierto: la mortalidad o la morbilidad mayor no se vieron afectadas por la cirugía concomitante de la FA (OR ajustada = 1,00; IC95%, 0,83-1,20), pero el implante de marcapasos fue más frecuente (OR ajustada = 1,26; IC95%, 1,07-1,49)⁷⁹⁹. Entre los predictores de recurrencia de la FA se incluyen la dilatación de la AI, la edad avanzada, la duración de la FA > 10 años y la FA no paroxística⁸⁰⁰⁻⁸⁰⁴. En cuanto al tipo de FA, el AVP quirúrgico parece efectivo en la FA paroxística⁸⁰⁵. Los patrones de lesiones biauriculares parecen más efectivos en la FA persistente y la persistente de larga duración^{797,803,806}. La figura 19 describe el tratamiento de los pacientes que van a someterse a cirugía cardíaca y presentan síntomas relacionados con la FA; el equipo cardiológico de FA tiene un papel fundamental en la valoración y el asesoramiento del paciente.

11.4.2. Cirugía para el control del ritmo cardíaco

La tecnología actual (como la radiofrecuencia bipolar o la crioterapia) facilita el procedimiento de laberinto, que resulta más reproducible y viable mediante minitoracotomía^{786,807,808}. El AVP toracoscópico con radiofrecuencia bipolar previene la recurrencia de la FA paroxística (un 69-91% sin arritmias al año; véase un esquema de lesiones inducidas en la figura 18B)^{468,809,810}, además parece efectivo en pacientes refractarios a ablación con catéter⁸¹¹. La estancia hospitalaria media para la ablación con toroscopia varía de 3,6 a 6,0 días^{468,812,813}. El estudio FAST⁴⁶⁸ y otro estudio más pequeño⁸¹⁴ indican que la cirugía de la FA por toroscopia puede ser más efectiva que la ablación con catéter para el mantenimiento del ritmo sinusal^{468,814}, pero puede causar más complicaciones (tabla 19)⁸¹⁵. Para mejorar los resultados^{468,816-818}, se han inducido grupos de lesiones más extensos, como líneas de conexión entre el AVP (patrón de «lesión en caja») y líneas hacia el anillo mitral^{812,819-822}. Asimismo, para mejorar la generación de lesiones transmurales⁷¹⁶, se han propuesto recientemente estrategias

Tabla 19

Complicaciones de la cirugía toracoscópica de la fibrilación auricular

Complicación	Tasa ^{468,815,822,826}
Conversión a esternotomía	0-1,6%
Implante de marcapasos	0-3,3%
Drenaje por neumotórax	0-3,3%
Taponamiento pericárdico	0-6,0%
Accidente isquémico transitorio*	0-3,0%

*Se desconoce la tasa de embolia cerebral asintomática.

de ablación endoepicárdica^{812,823-825}. Aunque la experiencia preliminar con la ablación híbrida simultánea parece prometedora, el tiempo del procedimiento y las tasas de sangrado son mayores^{812,823}.

11.5. Elección de la estrategia de control del ritmo tras fracaso del tratamiento

No hay suficiente evidencia para establecer recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con FA recurrente tras la ablación con catéter. Las recurrencias de la FA o las taquicardias auriculares tras la ablación (que ocurren durante las primeras 8 semanas) se pueden tratar mediante cardioversión. Muchas de las series publicadas de pacientes sometidos a ablación de la FA incluyen a pacientes cuyo tratamiento con fármacos antiarrítmicos ha fracasado. Por ello, considerar la ablación en pacientes con recurrencias a pesar del tratamiento antiarrítmico suele ser una opción razonable. Otra alternativa es considerar la administración de otro fármaco antiarrítmico. La combinación de un fármaco antiarrítmico y la ablación («tratamiento híbrido», véase la sección 12) también se puede considerar según los diferentes efectos, y posibles efectos sinérgicos, del fármaco con la ablación, que podrían beneficiar a los pacientes para los que dichos tratamientos por separado no fueron eficaces. También se debe considerar el control de la frecuencia cardíaca sin control del ritmo, la ablación quirúrgica o repetir la ablación con catéter (figura 20). Las

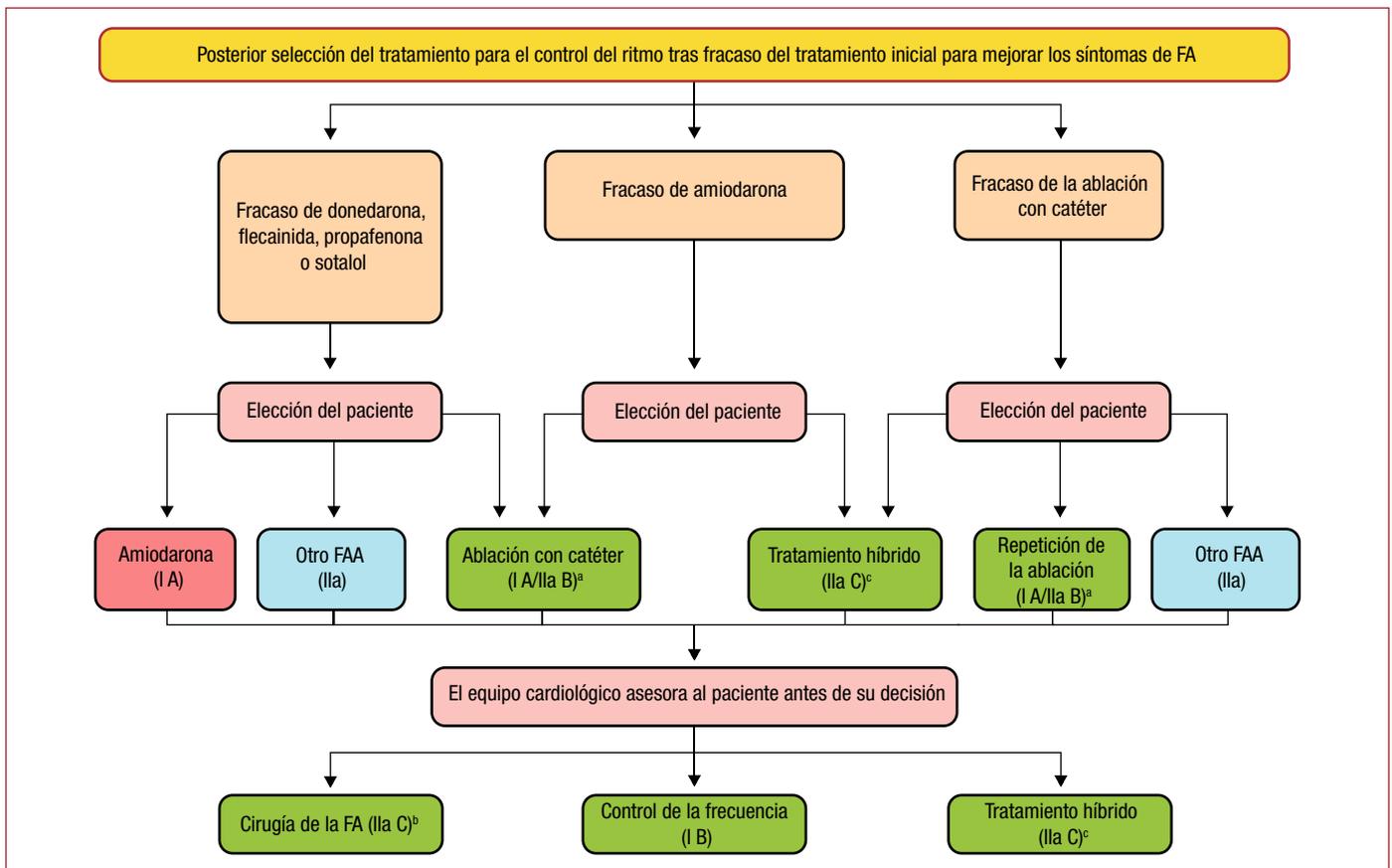


Figura 20. Elección del tratamiento para el control del ritmo tras fracaso terapéutico. AVP: aislamiento de vena pulmonar; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico. ^aEl objetivo de la ablación con catéter debe ser el AVP: I A para la FA paroxística y IIa B para la FA persistente o persistente de larga duración. ^bLa cirugía de la FA debe ser el AVP (como en la FA paroxística) o el procedimiento de laberinto (como en la FA refractaria en tratamiento y la FA persistente o persistente de larga duración).

^cEl tratamiento híbrido implica la combinación de fármacos antiarrítmicos, ablación con catéter y/o cirugía de la FA.

preferencias del paciente y la disponibilidad local de los tratamientos también son cuestiones importantes que hay que valorar a la hora de seleccionar el tratamiento de los pacientes que requieren control del ritmo cardiaco tras el fracaso del tratamiento inicial.

11.6. El equipo cardiológico de fibrilación auricular (heart team)

Dada la complejidad de las opciones de tratamiento para los pacientes en los que ha fracasado el control del ritmo cardiaco y que siguen necesitando tratamiento, este Grupo de Trabajo propone que las decisiones sobre la cirugía de la FA o la ablación extensa de la FA se basen en la valoración de un equipo cardiológico de FA. Esta propuesta también es aplicable a las decisiones sobre la reversión a tratamiento de control de la frecuencia cardiaca de pacientes con síntomas graves (clase III o IV de la EHRA). Un equipo cardiológico de FA debe estar formado por un cardiólogo con experiencia en el tratamiento antiarrítmico, un electrofisiólogo intervencionista y un cirujano cardiaco con experiencia en la selección de pacientes, técnicas y tecnologías para la ablación quirúrgica o intervencionista de la FA (figura 20). Dicho equipo cardiológico debe contar con el apoyo de una infraestructura de atención colaborativa continua, que permita la interacción entre médicos, cardiólogos, electrofisiólogos intervencionistas y cirujanos especializados en FA para ofrecer un asesoramiento de calidad y, en definitiva, mejorar el control del ritmo de los pacientes que requieren intervenciones avanzadas y complejas para el control del ritmo cardiaco.

12. TRATAMIENTO HÍBRIDO PARA EL CONTROL DEL RITMO CARDIACO

La FA se desencadena por causas diversas que solo se pueden tratar parcialmente mediante fármacos antiarrítmicos o ablación con catéter⁹⁶. Por ello, la combinación o tratamiento «híbrido» parece una opción razonable, aunque escasea la evidencia de estudios controlados que respalden su uso.

12.1. Combinación de fármacos antiarrítmicos y ablación con catéter

El tratamiento antiarrítmico farmacológico se suele administrar durante 8-12 semanas tras la ablación con catéter para reducir las recurrencias tempranas de la FA; este efecto se ha observado en un reciente estudio controlado en el que la amiodarona redujo a la mitad las recurrencias de la FA respecto a placebo⁶⁵⁰. No se han realizado estudios prospectivos, pero un metanálisis de la evidencia disponible (escasa) indica que los pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos tienen una incidencia ligeramente menor de recurrencias de la FA tras la ablación con catéter⁷¹³. Muchos pacientes reciben tratamiento con fármacos antiarrítmicos tras la ablación con catéter (frecuentemente amiodarona o flecainida)⁵⁸⁷, por lo que esta opción parece razonable para pacientes con FA recurrente tras la ablación. Asimismo, parece de sentido común considerar el tratamiento con fármacos antiarrítmicos para pacientes que siguen necesitando tratamiento para el control del ritmo tras la ablación con catéter, pero son necesarios estudios

Recomendaciones sobre la ablación con catéter y la cirugía de la fibrilación auricular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda la ablación con catéter de la FA paroxística sintomática para mejorar los síntomas de FA de los pacientes con recurrencias sintomáticas en tratamiento antiarrítmico (amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, sotalol) que prefieren tratamiento adicional para el control del ritmo. Debe realizar la ablación un electrofisiólogo con el entrenamiento adecuado y en un centro con experiencia	I	A	585-587, 713,727
Como parte del procedimiento de ablación de la FA, se debe considerar la ablación del flutter auricular común para evitar su recurrencia, si está documentado u ocurre durante la ablación de la FA	Ila	B	827
Se debe considerar la ablación de la FA con catéter como primera línea de tratamiento para prevenir la recurrencia de la FA y mejorar los síntomas en pacientes seleccionados con FA paroxística, como alternativa al tratamiento antiarrítmico farmacológico, teniendo en cuenta los riesgos, los beneficios y las preferencias del paciente	Ila	B	585
Todos los pacientes deben recibir anticoagulación oral durante un mínimo de 8 semanas tras la ablación con catéter (Ila B) o quirúrgica (Ila C)	Ila	B C	727
Se debe continuar indefinidamente la anticoagulación para la prevención del ACV tras el éxito (aparente) de la ablación con catéter o quirúrgica en pacientes con alto riesgo de ACV	Ila	C	
Cuando se planifica la ablación con catéter de la FA, se debe considerar continuar la anticoagulación oral con un AVK (Ila B) o un NACO (Ila C) durante el procedimiento para mantener una anticoagulación efectiva	Ilb	B C	760,768
La ablación con catéter debe intentar el aislamiento de las venas pulmonares mediante ablación con radiofrecuencia o criobalón	Ila	B	585,715,716, 734,735
Se debe considerar la ablación de la FA en pacientes sintomáticos con FA e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida para mejorar los síntomas y la función cardiaca si se sospecha taquimiocardiopatía	Ila	C	185,226-228, 720,777-779, 828
Se debe considerar la ablación de la FA como una estrategia para evitar el implante de marcapasos a pacientes con bradicardia relacionada con la FA	Ila	C	829,830
Se debe considerar la ablación con catéter o quirúrgica para los pacientes con FA sintomática persistente o persistente de larga duración y refractaria a tratamiento con FAA, para mejorar los síntomas, teniendo en cuenta los riesgos, los beneficios, las preferencias del paciente y la valoración del equipo cardiológico de FA	Ila	C	468,735,777, 831,832,1040
Se debe considerar la cirugía mínimamente invasiva con aislamiento epicárdico de venas pulmonares para los pacientes con FA sintomática cuando haya fracasado la ablación con catéter. Las decisiones sobre este tipo de pacientes deben ser valoradas por el equipo cardiológico de FA	Ila	B	468,812,819, 823
El equipo cardiológico de FA debe valorar el procedimiento de laberinto (posiblemente mediante cirugía mínimamente invasiva), realizado por un operador entrenado y en un centro con experiencia, como una opción de tratamiento para pacientes con FA sintomática, persistente y refractaria o FA postablación para mejorar los síntomas	Ila	C	808,832
Se debe considerar el procedimiento de laberinto, preferiblemente biauricular, para los pacientes que van a someterse a cirugía cardiaca para mejorar los síntomas atribuibles a la FA, sopesando los riesgos añadidos del procedimiento y el beneficio para el control del ritmo	Ila	A	461,466,790,791, 796,797
Se debe considerar el procedimiento de laberinto biauricular o el aislamiento de venas pulmonares concomitantes para los pacientes asintomáticos con FA que van a someterse a cirugía cardiaca	Ilb	C	796,797,833

ACV: accidente cerebrovascular; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

controlados que lo confirmen. La combinación de ablación del istmo cavotricuspidé y fármacos antiarrítmicos puede mejorar el control del ritmo sin necesidad de ablación de la AI de pacientes tratados con flecainida, propafenona o amiodarona⁸³⁴⁻⁸³⁶ que sufren «flutter inducido por fármacos», aunque la FA recurrente puede ser un problema a largo plazo^{837,838}.

12.2. Combinación de fármacos antiarrítmicos y marcapasos

En pacientes seleccionados con síndrome de seno enfermo y respuesta ventricular rápida durante episodios de FA paroxística que requieren tratamiento para el control de la frecuencia, el implante de un marcapasos no solo optimiza el control de la frecuencia, sino que también puede ayudar a controlar el ritmo^{711,712}. Además, cuando el tratamiento con fármacos antiarrítmicos produce una disfunción del nódulo sinusal y bradicardia, el marcapasos permite aumentar la dosis del fármaco. Este abordaje no se ha investigado de manera prospectiva y solo se ha evaluado en poblaciones muy seleccionadas^{839,840}. Algunos pacientes con bradicardia inducida por FA pueden beneficiarse de la ablación con catéter, lo que haría innecesario el uso de fármacos antiarrítmicos o el implante de marcapasos^{829,830}.

13. SITUACIONES ESPECÍFICAS

13.1. Pacientes frágiles y ancianos

Muchos pacientes contraen FA a edades avanzadas (p. ej., > 75 o > 80 años). Ningún estudio ha demostrado que la reducción del riesgo CV sea menos efectiva en estos pacientes «ancianos» que en poblaciones más jóvenes. Más bien, la edad es uno de los más potentes predictores/factores de riesgo de ACV isquémico en la FA³⁸². Hay suficientes datos del estudio BAFTA³⁶², los estudios sobre NACO³⁹ y el análisis sobre pacientes ancianos en Estados Unidos (Medicare)³⁹⁶ para respaldar el uso de anticoagulantes en pacientes mayores. Los pacientes mayores con FA tienen más riesgo de ACV y es más probable que se beneficien de los ACO que los pacientes más jóvenes⁸⁴¹; sin embargo, los ACO siguen infrautilizados en pacientes mayores^{220,842}. Aunque la base de evidencia para algunas opciones de tratamiento es débil, los datos disponibles respaldan el uso de intervenciones para el control de la frecuencia y del ritmo, como el implante de marcapasos y la ablación con catéter, sin que se justifique la discriminación por una cuestión de edad. Los pacientes de edades más avanzadas pueden presentar múltiples comorbilidades, como demencia, tendencia a las caídas, ERC, anemia, hipertensión, diabetes y trastorno cognitivo.

Tabla 20

Miocardiopatías/canalopatías hereditarias y vías accesorias asociadas con la fibrilación auricular

Síndrome	Gen	Alteración funcional	Prevalencia de la FA	Referencias
Síndrome de QT largo	<i>KCNQ1</i>	$I_{Ks} \downarrow$	5-10%	846-850
	<i>KCNH2</i>	$I_{Kr} \downarrow$		
	<i>SCN5A</i>	$I_{Na} \uparrow$		
	<i>ANK2</i>	$I_{Na,K} \downarrow$		
	Otros	Varios efectos		
Síndrome de Brugada	<i>SCN5A</i>	$I_{Na} \downarrow$	10-20%	851-855
	<i>GPDIL</i>	$I_{Na} \downarrow$		
	<i>SCN1B</i>	$I_{Na} \downarrow$		
	<i>CACNA1C</i>	$I_{Ca} \downarrow$		
	<i>CACNB2b</i>	$I_{Ca} \downarrow$		
	Otros	Otros		
Síndrome de QT corto	<i>KCNQ1</i>	$I_{Ks} \uparrow$	Hasta un 70%	853,856-858
	<i>KCNH2</i>	$I_{Kr} \uparrow$		
	<i>KCNJ2</i>	$I_{K1} \uparrow$		
	<i>CACNA1C</i>	$I_{Ca} \downarrow$		
	<i>CACNB2b</i>	$I_{Ca} \downarrow$		
	Otros	Otros		
TV catecolaminérgica	<i>RYR2</i> <i>CASQ2</i>	Liberación anormal de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico	Variable pero común	859-861
Miocardiopatía hipertrófica	Genes sarcoméricos		5-15%	862-864
Síndrome de Wolff-Parkinson-White	<i>PRKAG</i>		Variable	865
Síndrome de Holt-Oram	<i>TBX5</i>		Variable	866
Miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica	Varios genes desmosomales, <i>loci</i> genéticos desconocidos	Contactos mecánicos célula-célula reducidos	> 40% en pacientes con TV	867,868

FA: fibrilación auricular; TV: taquicardia ventricular.

Estas enfermedades pueden afectar más a la calidad de vida que los síntomas relacionados con la FA. La afección de la función renal y hepática y la medicación múltiple simultánea hacen que la interacción y los efectos adversos de los fármacos sean más probables. En estos pacientes, la atención integral de la FA y la adaptación de las dosis de tratamiento son medidas razonables para reducir las complicaciones del tratamiento de la FA⁸⁴³.

13.2. Miocardiopatías/canalopatías hereditarias y vías accesorias

Varias cardiopatías hereditarias se asocian a la FA de inicio temprano (tabla 20). El tratamiento de la cardiopatía subyacente contribuye de manera importante al tratamiento de la FA de estos pacientes jóvenes (véase las guías de la ESC sobre muerte súbita⁸⁴⁴ y miocardiopatía hipertrófica⁸⁴⁵).

13.2.1. Síndrome de Wolff-Parkinson-White

Los pacientes con preexcitación y FA tienen riesgo de conducción rápida a través de las vías accesorias, lo que puede dar lugar a frecuencias ventriculares rápidas, posible fibrilación ventricular y muerte súbita. Para los pacientes con FA y evidencia de una vía accesoria anterógrada, se recomienda la ablación de la vía con catéter^{869,870}. Este procedimiento, que se podría considerar una estrategia de tratamiento profiláctico, es seguro y eficaz^{871,872}. Para los pacientes con FA y evidencia de una vía accesoria que sobreviven a muerte súbita, se recomienda la urgente ablación de la vía con catéter⁸⁶⁹. Un intervalo RR de preexcitación corto (< 250 ms) durante la FA espontánea o inducida es uno de los marcadores de riesgo de muerte súbita en el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), además del antecedente de taquicardia sintomática y la presencia de múltiples vías accesorias y anomalía de

Ebstein. La administración intravenosa de procainamida, propafenona o ajmalina se puede usar para reducir la frecuencia ventricular en la fase aguda^{873,874}, mientras que la digoxina, el verapamilo y el diltiazem están contraindicados⁸⁷⁵. La amiodarona intravenosa se debe emplear con precaución, ya que se han publicado casos de ritmo ventricular acelerado y fibrilación ventricular en pacientes con FA y preexcitación tratados con amiodarona intravenosa⁸⁷⁶.

13.2.2. Miocardiopatía hipertrófica

En pacientes con miocardiopatía hipertrófica, la FA es la arritmia más común, con una incidencia de aproximadamente el 25% de esta población⁸⁷⁷. Los datos de estudios observacionales muestran un alto riesgo de ACV en pacientes con miocardiopatía hipertrófica y FA, lo cual confirma la necesidad de ACO para estos pacientes⁸⁷⁸. Aunque se dispone de más experiencia con los AVK, no hay datos que desaconsejen el uso de NACO en estos pacientes⁸⁴⁵. Son escasos los estudios sobre el tratamiento farmacológico para el control de la frecuencia o el ritmo de pacientes con miocardiopatía hipertrófica. Para estos pacientes, los bloqueadores beta y el diltiazem o el verapamilo son opciones razonables de tratamiento para el control de la frecuencia cardíaca. En ausencia de una obstrucción del tracto de salida del VI significativa, la digoxina se puede emplear sola o combinada con bloqueadores beta⁸⁴⁵. La amiodarona es un fármaco antiarrítmico seguro para los pacientes con FA y miocardiopatía hipertrófica⁸⁷⁹ y, según la opinión de expertos, la disopiramina puede tener un efecto beneficioso para los pacientes con obstrucción del tracto de salida. La ablación de la FA es efectiva para suprimir las recurrencias sintomáticas⁸⁸⁰⁻⁸⁸⁴. El tratamiento quirúrgico de la FA puede ser apropiado para pacientes con miocardiopatía hipertrófica que van a someterse a un procedimiento quirúrgico (p. ej., para la obstrucción del tracto de salida del VI o cirugía de válvula mitral), pero la experiencia es escasa.

Recomendaciones sobre las miocardiopatías hereditarias

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Síndrome de WPW			
Para pacientes con síndrome de WPW, FA y conducción rápida a través de vías accesorias, se recomienda la ablación con catéter de las vías accesorias para prevenir la muerte súbita	I	B	892-894
Se recomienda la ablación con catéter inmediata de la vía accesoria de pacientes con síndrome de WPW que sobreviven a un evento de muerte súbita	I	C	869
Para los pacientes asintomáticos con preexcitación franca y FA, se debe considerar la ablación de la vía accesoria tras una valoración exhaustiva	Ila	B	872,892
Miocardiopatía hipertrófica			
Se recomienda la anticoagulación oral de por vida para los pacientes con MCH que sufren FA, para la prevención de ACV	I	B	878
Se recomienda la cardioversión eléctrica o farmacológica para restablecer el ritmo sinusal y mejorar los síntomas de los pacientes con MCH y FA de nueva aparición	I	B	845
Para pacientes con MCH y FA hemodinámicamente estables, se recomienda el tratamiento con bloqueadores beta y diltiazem o verapamilo para el control de la frecuencia ventricular	I	C	845
Se debe considerar el tratamiento de la obstrucción del tracto de salida del VI de los pacientes con FA y MCH, para mejorar los síntomas	Ila	B	896
Se debe considerar el tratamiento con amiodarona para el control del ritmo y mantener el ritmo sinusal de los pacientes con MCH y FA sintomática recurrente	Ila	C	845,897
Miocardiopatías y canalopatías hereditarias			
Se debe considerar la realización de pruebas genéticas específicas para pacientes con FA y sospecha de miocardiopatía o canalopatía hereditaria según la historia clínica, la historia familiar o el fenotipo electrocardiográfico	Ila	A	852

FA: fibrilación auricular; MCH: miocardiopatía hipertrófica; VI: ventrículo izquierdo; WPW: Wolff-Parkinson-White.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

13.2.3. Canalopatías y miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

Numerosas canalopatías y miocardiopatías hereditarias se asocian con la FA. La prevalencia de la FA varía entre el 5 y el 20% de los pacientes con síndrome de QT largo o síndrome de Brugada, y llega al 70% en el síndrome de QT corto (tabla 20)^{853,856-858}. La penetración del fenotipo de la enfermedad, incluida la FA, es variable^{61,852,885,886}. Se ha demostrado que tanto el acortamiento como la prolongación de la acción auricular podrían ser mecanismos subyacentes a la FA en estas enfermedades. Parece razonable considerar fármacos antiarrítmicos que revertan el defecto de canal sospechado en pacientes con FA y miocardiopatías hereditarias (p. ej., un bloqueador de los canales del sodio en el síndrome de QT largo tipo 3⁸⁵² o quinidina en el síndrome de Brugada⁸⁸⁷). Lo que es más importante, en individuos jóvenes con FA de nueva aparición por lo demás sanos, se debe iniciar la búsqueda de dichas enfermedades hereditarias mediante la historia médica, la historia familiar, el fenotipo electrocardiográfico, ecocardiografía o pruebas de imagen cardíaca. Los defectos monogénicos solo están presentes en el 3-5% de todos los pacientes con FA, incluso en poblaciones jóvenes^{846,848,888-890}. Además, no hay relación clara entre las mutaciones detectadas y los resultados específicos o las necesidades terapéuticas. Por ello no se recomiendan las pruebas genéticas para la población general con FA⁷⁷. En otras guías se describen las indicaciones para las pruebas genéticas de pacientes con enfermedades arritmogénicas hereditarias^{844,891}.

13.3. Deporte y fibrilación auricular

La actividad física mejora la salud CV, lo cual se traduce en menos riesgo de FA⁸⁹⁸. Por ello, la actividad física es un componente fundamental de la prevención de la FA. La práctica de deportes intensos, especialmente deportes de resistencia (> 1.500 h de deporte de resistencia)⁸⁹⁹, aumenta el riesgo de FA más tarde en la vida⁹⁰⁰⁻⁹⁰², probablemente debido a alteraciones del tono autonómico, la carga de volumen durante el ejercicio, hipertrofia auricular y dilatación^{903,904}.

Esto resulta en una relación en forma de U entre la actividad física y la incidencia de FA^{214,898,902,905,906}. El abandono del entrenamiento reduce la incidencia de FA en modelos animales⁹⁰⁴ y reduce las arritmias ventriculares en atletas⁹⁰⁷, pero se desconoce su efecto en la incidencia de FA en esta población. El tratamiento de los atletas con FA es similar al de otros pacientes con FA, pero requiere algunas consideraciones especiales. Los factores clínicos de riesgo determinan la necesidad de anticoagulación. Los pacientes anticoagulados deben evitar los deportes con contacto corporal directo o propensos a traumatismos. Los bloqueadores beta no se toleran bien y, en algunos casos, están prohi-

Recomendaciones sobre la actividad física de los pacientes con fibrilación auricular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda la actividad física regular de intensidad moderada para la prevención de la FA, y se debe asesorar a los atletas acerca de que la práctica prolongada de deportes intensos puede favorecer la aparición de FA	I	A	214,898, 900-902, 905,906
Se debe considerar la ablación de la FA para prevenir la FA recurrente en atletas	Ila	B	908,909
En atletas en FA, se debe evaluar la frecuencia ventricular durante el ejercicio (mediante los síntomas y/o monitorización) e instaurar tratamiento para el control de la frecuencia con ajuste de dosis	Ila	C	
Tras tomar la «pastilla en el bolsillo» de flecainida o propafenona, los pacientes deben abstenerse de practicar deportes mientras persista la FA y hasta que haya transcurrido el tiempo correspondiente a 2 vidas medias del fármaco antiarrítmico	Ila	C	620

FA: fibrilación auricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

bidos; la digoxina, el verapamilo y el diltiazem no son lo bastante potentes para reducir la frecuencia cardíaca durante la FA de esfuerzo. La ablación con catéter probablemente sea igual de efectiva en atletas que en no atletas^{908,909}, pero son necesarios más datos. También se ha empleado la estrategia de «pastilla en el bolsillo»⁶²⁰. Tras la autoadministración de flecainida o propafenona, los pacientes deben abstenerse de practicar deporte mientras persista la arritmia y hasta que haya transcurrido el tiempo correspondiente a 2 vidas medias del fármaco antiarrítmico. Se puede considerar la ablación profiláctica del circuito del flutter para los deportistas tratados con bloqueadores de los canales del sodio⁹¹⁰.

13.4. Gestión

La FA es rara en gestantes y normalmente se asocia a una cardiopatía preexistente. La FA se asocia con un aumento de complicaciones para la madre y el feto^{911,912}. En el futuro, debido a los avances en el tratamiento de las cardiopatías congénitas, podría aumentar la incidencia de FA durante la gestación⁹¹³. El embarazo de mujeres con FA se debe tratar como de alto riesgo y requiere la estrecha colaboración entre cardiólogos, obstetras y neonatólogos.

13.4.1. Control de la frecuencia cardíaca

Debido a la falta de datos específicos, los bloqueadores beta, el verapamilo, el diltiazem y la digoxina tienen la categoría C de la *US Food and Drug Administration* en cuanto a su perfil de seguridad durante la gestación (los beneficios pueden superar a los riesgos), a excepción del atenolol (categoría D: evidencia positiva de riesgo). Su uso se debe limitar a las dosis más bajas durante el menor tiempo posible. Ninguno de estos fármacos es teratogénico, pero todos atraviesan la placenta rápidamente⁹¹⁴. Los bloqueadores beta se usan frecuentemente para embarazadas que sufren cardiopatías (p. ej., para el tratamiento de la hipertensión gestacional y la preeclampsia), pero pueden conllevar un retraso del crecimiento intrauterino⁹¹⁵, por lo que se recomiendan pruebas de imagen para controlar el crecimiento a partir de la semana 20 de gestación. La digoxina se considera segura para el tratamiento de arritmias de la madre o del feto⁹¹⁶. No hay suficientes datos sobre verapamilo o diltiazem, por lo cual se recomiendan los bloqueadores beta o la digoxina para el control de la frecuencia⁹¹⁷. Respecto a la lactancia, se encuentran en la leche materna todos los fármacos para el control de la frecuencia, pero las concentraciones de bloqueadores beta, digoxina y verapamilo son demasiado bajas para considerarlas nocivas. El diltiazem tiene una concentración mayor y, por ello, se debe considerarlo tratamiento de segunda línea⁹¹⁸.

13.4.2. Control del ritmo cardíaco

Los datos disponibles sobre el tratamiento para el control del ritmo para pacientes gestantes proceden únicamente de estudios de casos. La amiodarona se asocia con efectos secundarios graves para el feto y solo debe considerarse en casos de emergencia⁹¹⁹. La flecainida y el sotalol pueden usarse para la conversión de arritmias fetales sin efectos adversos graves⁹²⁰, por lo que probablemente sean seguros para tratar la FA sintomática materna. La cardioversión eléctrica puede ser efectiva para restablecer el ritmo sinusal cuando la taquiarritmia causa inestabilidad hemodinámica y tiene tasas bajas de complicaciones graves tanto para la madre como para el feto⁹²¹. Sin embargo, dado el riesgo de sufrimiento fetal, la cardioversión eléctrica solo debe realizarse cuando se disponga de monitorización fetal y la posibilidad de practicar una cesárea de urgencia. Al igual que en otras urgencias durante la gestación, las pacientes deben recibir oxígeno al 100%, se debe establecer una vía de acceso intravenoso y la madre debe colocarse en posición lateral izquierda para favorecer el retorno venoso⁹²².

13.4.3. Anticoagulación

Se debe evitar los AVK durante el primer trimestre debido a sus efectos teratogénicos y en las 2-4 semanas que preceden al parto para evitar el sangrado fetal. Las heparinas de bajo peso molecular son una opción segura, ya que no cruzan la placenta⁹²³. En el tercer trimestre se aconseja realizar frecuentes pruebas de laboratorio (p. ej., cada 10-14 días) y ajustar la dosis correspondientemente, dado que algunas mujeres necesitan dosis altas de AVK o heparina para mantener una anticoagulación adecuada. Las gestantes con FA y válvula protésica mecánica que deciden interrumpir el tratamiento con AVK en consulta con el equipo de especialistas entre las 6-12 semanas de gestación deben recibir dosis ajustadas y continuas de heparina no fraccionada o dosis ajustadas de heparina de bajo peso molecular subcutánea. Como son escasos los datos disponibles sobre los efectos teratogénicos de los NACO, hay que evitar estos fármacos durante el embarazo.

Recomendaciones durante la gestación

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
La cardioversión eléctrica se puede realizar de modo seguro en todas las fases de la gestación y se recomienda para los pacientes hemodinámicamente inestables debido a la FA o cuando el riesgo de aparición de FA sea alto para la madre o el feto	I	C	
Se recomienda la anticoagulación para pacientes embarazadas con FA y riesgo de ACV. Para minimizar el riesgo teratogénico y el sangrado intrauterino, se recomienda administrar dosis ajustadas de heparina durante el primer trimestre del embarazo y en las 2-4 semanas previas al parto. Durante los periodos restantes de la gestación, se puede administrar antagonistas de la vitamina K o heparina	I	B	923
Se debe evitar la administración de NACO a mujeres embarazadas o que pretendan gestar	III (perjudicial)	C	

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

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

13.5. Fibrilación auricular posoperatoria

La FA es frecuente tras la cirugía cardíaca (ocurre al 15-45% de los pacientes)⁹²⁴⁻⁹²⁶ y se asocia con un aumento de la estancia hospitalaria y tasas de complicaciones y muerte más altas⁹²⁷. La FA posoperatoria es relativamente frecuente en otros tipos de cirugía mayor, especialmente en pacientes ancianos. El tratamiento de la FA posoperatoria se basa principalmente en estudios de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, ya que en contextos no cardíacos la evidencia es mucho más escasa.

13.5.1. Prevención de la fibrilación auricular posoperatoria

Los bloqueadores beta reducen la FA posoperatoria y las taquicardias supraventriculares, aunque con gran heterogeneidad y un riesgo de sesgos moderado según una revisión sistemática de los estudios publicados. El fármaco más estudiado es el propranolol, con FA en el 16,3% del grupo de tratamiento frente al 31,7% del grupo de control⁹²⁵. En la mayoría de estos estudios, los bloqueadores beta se administraron en el posoperatorio; los resultados de un reciente metanálisis respaldan este régimen de tratamiento⁹²⁸. La amiodarona redujo la incidencia de la FA posoperatoria comparada con los bloqueadores

beta en varios metanálisis, además de reducir la estancia hospitalaria^{925,929-931}. A pesar de los informes iniciales de varios metanálisis^{689,932,933}, el pretratamiento con estatinas no previno la FA posoperatoria en un estudio prospectivo y con grupo de control⁹³⁴. En otros estudios de menor tamaño o estudios generadores de hipótesis, se estudiaron distintos tratamientos, pero ninguno de ellos demostró un claro efecto beneficioso. Entre los tratamientos estudiados se incluye el magnesio^{925,935,936}, los ácidos grasos poliinsaturados n-3⁹³⁷⁻⁹⁴⁵, la colchicina⁹⁴⁶, los corticoides^{947,948} y la pericardectomía posterior⁹⁴⁹. No se ha generalizado el uso posoperatorio de marcapasos biauricular con sobrestimulación, a pesar de que se le suponía un efecto profiláctico^{925,950}.

13.5.2. Anticoagulación

La FA posoperatoria se asocia con aumento del riesgo de ACV temprano y de la morbilidad y la mortalidad a los 30 días^{927,951,952}. A largo plazo, en los pacientes que han sufrido un episodio de FA posoperatoria se duplica la mortalidad CV y aumenta significativamente el riesgo de FA futura y ACV isquémico comparados con los pacientes que permanecen en ritmo sinusal después de la cirugía⁹⁵²⁻⁹⁵⁸. La ACO desde el alta hospitalaria se ha asociado con una reducción de la mortalidad a largo plazo en pacientes con FA posoperatoria⁹⁵⁹, pero no hay evidencia de estudios controlados. Son necesarios datos de buena calidad para determinar si la anticoagulación a largo plazo puede prevenir los ACV en pacientes con FA posoperatoria y alto riesgo de ACV^{368,386} y evaluar si los episodios de FA posoperatoria cortos (< 48 h) conllevan el mismo riesgo que los más largos⁹⁶⁰. La indicación y el momento de iniciar los ACO para los pacientes con FA posoperatoria deben tener en cuenta el riesgo hemorrágico posoperatorio.

13.5.3. Tratamiento para el control del ritmo cardiaco en la fibrilación auricular posoperatoria

Para los pacientes con inestabilidad hemodinámica, se debe considerar la cardioversión y la administración de fármacos antiarrítmicos. La amiodarona o el vernakalant han sido efectivos para la conversión de la FA posoperatoria a ritmo sinusal^{603,950,961}. En un reciente estudio de tamaño medio en el que se aleatorizó a los pacientes con FA posoperatoria a tratamiento para el control del ritmo con amiodarona o tratamiento para el control de la frecuencia cardiaca, no se observaron diferencias en los ingresos hospitalarios en el seguimiento a los 60 días⁹⁶², lo cual indica que el objetivo del tratamiento para el control del ritmo debe ser la mejoría de los síntomas relacionados con la FA posoperatoria. Para los pacientes asintomáticos o que tienen síntomas aceptables, el control de la frecuencia o la cardioversión programada precedida de anticoagulación parece una estrategia razonable.

13.6. Arritmias auriculares en pacientes adultos con cardiopatía congénita

Las arritmias auriculares (FA, *flutter* auricular, taquicardia auricular) suelen aparecer tardíamente tras la reparación quirúrgica de defectos cardiacos congénitos, con una incidencia del 15-40% de los pacientes con cardiopatías congénitas del adulto (CCA). Estas arritmias se asocian con la IC, el síncope, las complicaciones tromboembólicas y la muerte súbita⁹⁶³⁻⁹⁶⁷. El sustrato fisiopatológico es complejo y está asociado a hipertrofia, fibrosis, hipoxemia, sobrecarga hemodinámica crónica y cicatrices/parches quirúrgicos. Además, las anomalías primarias en las vías de conducción pueden llevar a taquicardia auricular y ventricular de reentrada, bloqueo cardiaco y disfunción del nódulo sinusal⁹⁶³. Se puede ver taquicardia auricular macrorreentrante o *flutter* auricular atípico después de casi cualquier procedimiento quirúrgico que implique atriectomía o parches auriculares.

Recomendaciones para la prevención de la fibrilación posoperatoria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda el tratamiento perioperatorio con bloqueadores beta orales para la prevención de la FA posoperatoria tras cirugía cardiaca	I	B	925,928
Se recomienda la cardioversión eléctrica o farmacológica para restablecer el ritmo sinusal de los pacientes con FA posoperatoria e inestabilidad hemodinámica	I	C	
Se debe considerar la anticoagulación a largo plazo de los pacientes con FA y riesgo de ACV tras cirugía cardiaca, teniendo en cuenta el riesgo individual de ACV y sangrado	Ila	B	368,386
Se debe considerar la administración de antiarrítmicos para la FA posoperatoria sintomática tras cirugía cardiaca en un intento de restablecer el ritmo sinusal	Ila	C	
Se debe considerar la administración perioperatoria de amiodarona como tratamiento profiláctico para prevenir la FA tras cirugía cardiaca	Ila	A	905
La FA posoperatoria asintomática se debe tratar inicialmente con fármacos para el control de la frecuencia cardiaca y anticoagulantes	Ila	B	962
Se puede considerar la administración intravenosa de vernakalant para la cardioversión de la FA posoperatoria en pacientes sin insuficiencia cardiaca avanzada, hipotensión o cardiopatía estructural grave (especialmente estenosis aórtica)	Ilb	B	603

ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

13.6.1. Estrategia general de tratamiento de las arritmias auriculares de pacientes adultos con cardiopatía congénita

Se debe tener en cuenta los factores de riesgo de ACV convencionales a la hora de tomar decisiones sobre la anticoagulación a largo plazo de pacientes con CCA y FA. Además, se debe considerar la anticoagulación para pacientes con CCA y arritmias auriculares cuando se asocian con una reparación intracardiaca, cianosis, paliación de Fontan o ventrículo derecho sistémico⁹⁶⁸. Se puede emplear bloqueadores beta, verapamilo, diltiazem y digital. Se tomarán precauciones para evitar la bradicardia y la hipotensión. Los bloqueadores de los canales del sodio suprimen aproximadamente la mitad de las arritmias auriculares de los pacientes sometidos a la operación de Fontan⁹⁶⁹. La amiodarona es más efectiva, pero el tratamiento a largo plazo con un fármaco antiarrítmico implica un alto riesgo de efectos adversos extracardiacos para esta población relativamente joven. La presencia de trombos intracardiacos es bastante común en pacientes con CCA sometidos a cardioversión de la FA, pero también en pacientes con taquicardia o *flutter* auricular⁹⁷⁰. Por lo tanto, puede ser necesario realizar una ETE y administrar anticoagulación durante varias semanas antes de la cardioversión planificada⁹⁶⁴. La ablación con radiofrecuencia puede ser una buena opción para los pacientes sintomáticos con CCA y arritmias auriculares, especialmente los que tienen *flutter* auricular o taquicardia macrorreentrante. Las intervenciones deben realizarse en centros con experiencia y por equipos especializados.

13.6.2. Taquiarritmias auriculares y comunicación interauricular

El *flutter* auricular y la FA ocurren al 14-22% de los adultos con una comunicación interauricular sin operar, especialmente los pacientes de más edad⁹⁷¹, y pueden producir IC⁹⁷². La reparación temprana puede reducir el riesgo de FA, pero no lo elimina⁹⁷³. La sobrecarga de

Recomendaciones para pacientes con cardiopatía congénita del adulto

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar el cierre de la comunicación interauricular antes de la cuarta década de vida para reducir las posibilidades de <i>flutter</i> auricular y FA	Ila	C	971,972, 974
Para los pacientes que requieren la oclusión quirúrgica de comunicación interauricular y tienen historia de arritmia auricular sintomática, se debe considerar la ablación de la FA durante la oclusión quirúrgica	Ila	C	204,988, 989
Se debe considerar el procedimiento de laberinto para pacientes con FA sintomática y una indicación para la reparación de defectos cardíacos congénitos. Estos procedimientos quirúrgicos se deben realizar en centros con experiencia	Ila	C	988,990
Se debe considerar la anticoagulación oral de todo paciente adulto con reparación intracardiaca, cianosis, paliación de Fontan o ventrículo derecho sistémico e historia de FA, <i>flutter</i> auricular o taquicardia auricular por reentrada. Para los demás pacientes con cardiopatías congénitas y FA, se debe considerar la anticoagulación si CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 1	Ila	C	968
Se puede considerar la ablación con catéter de arritmias auriculares asociadas a cardiopatías congénitas siempre que se realicen en centros con experiencia	IIb	C	991
Para pacientes con cardiopatía congénita, se puede considerar la ecocardiografía transesofágica y el tratamiento anticoagulante durante las 3 semanas previas a la cardioversión	IIb	C	964,970, 988,990

CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); FA: fibrilación auricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

volumen biauricular⁹⁷⁴, la hipertensión pulmonar⁹⁷⁵ y posiblemente el efecto arritmogénico de los parches auriculares pueden contribuir a estas arritmias⁹⁷⁶. La anticoagulación se debe decidir con base en los factores de riesgo de ACV. Para los pacientes con historia de FA paroxística o persistente, se puede considerar la cirugía de la FA en el momento de la oclusión quirúrgica o la ablación con catéter cuando se realice la oclusión intervencionista de la comunicación interauricular. Se ha observado que la ablación con catéter de arritmias auriculares tardías es efectiva en pequeñas cohortes de pacientes después de la reparación quirúrgica de la comunicación interauricular⁹⁷⁷.

13.6.3. Taquiarritmias auriculares tras la cirugía de Fontan

Se producen arritmias auriculares en aproximadamente un 40% de los pacientes con circulación de Fontan y pueden manifestarse como *flutter* auricular, taquicardia auricular primaria, FA y ritmo acelerado o taquicardia de la unión⁹⁷⁸, con o sin disfunción del nódulo sinoauricular⁹⁷⁹. Los pacientes con anastomosis auriculopulmonar (posiblemente debido a un volumen auricular alto y a la presión de carga) y los pacientes con arritmias posoperatorias tempranas son más propensos a largo plazo a las arritmias auriculares⁹⁸⁰. Las arritmias auriculares también pueden ser la primera manifestación de obstrucción de la anastomosis auriculopulmonar, una complicación que se debe identificar. La formación de trombos en la aurícula derecha, frecuente en pacientes con arritmias auriculares sometidos a cirugía de Fontan, requiere anticoagulación oral⁹⁸¹. En algunos pacientes, el procedimiento de derivación cardiopulmonar total con cirugía concomitante de la FA puede mejorar los síntomas de IC y reducir la recurrencia de las arritmias^{969,982}, con tasas bajas de recurrencia de arritmias auriculares sintomáticas durante los primeros años tras repetirse la operación⁹⁸³⁻⁹⁸⁵. La ablación con catéter de la arritmia auricular en pacientes sometidos a la operación de Fontan se ha demostrado eficaz en algunos pacientes seleccionados⁹⁸⁶.

13.6.4. Taquiarritmias auriculares tras la corrección de la tetralogía de Fallot

Tras la reparación de la tetralogía de Fallot, aproximadamente un tercio de los pacientes sufren arritmias auriculares, entre ellas taquicardia intraauricular por reentrada, taquicardia auricular focal y FA⁹⁸⁷. Los circuitos que abarcan el istmo cavotricuspidé y las cicatrices quirúrgicas de la aurícula derecha se han descrito como posibles causas de estas arritmias auriculares.

13.7. Tratamiento del *flutter* auricular

Los objetivos del tratamiento del *flutter* auricular son similares a los de la FA⁹⁹². Según la evidencia disponible, el riesgo de ACV de los pacientes con *flutter* auricular no es muy diferente del de los pacientes con FA⁸²⁷. Por otra parte, muchos pacientes diagnosticados de *flutter* auricular sufren FA⁹⁹³⁻⁹⁹⁵. Por lo tanto, la anticoagulación debe ser similar para ambas afecciones. Para el *flutter* auricular se emplean los mismos fármacos que para el control de la frecuencia en la FA, pero generalmente es más difícil de lograr. La flecainida, la propafenona, la dofetilida y la ibutilida intravenosa son útiles para la cardioversión del *flutter* auricular. Deben combinarse con un fármaco de control de la frecuencia para evitar la conducción 1:1 de las ondas lentas del *flutter* hacia los ventrículos. La ibutilida es más efectiva para la conversión del *flutter* auricular que para la FA, mientras que el vernakalant es menos efectivo en la conversión del *flutter* auricular típico^{996,997}. La cardioversión eléctrica del *flutter* auricular se puede realizar con energías más bajas (50-100 J) que en la FA^{998,999}. El marcapasos auricular con sobrestimulación mediante los electrodos del propio

Recomendaciones para el tratamiento del *flutter* auricular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Para pacientes con <i>flutter</i> auricular, se recomienda el tratamiento antitrombótico según el mismo perfil de riesgo empleado para la FA	I	B	827
Se debe considerar el marcapasos auricular con sobrestimulación como una alternativa a la cardioversión eléctrica, dependiendo de la disponibilidad y la experiencia del centro	Ila	B	1000, 1001
Se recomienda tratar con ablación del istmo cavotricuspidé el <i>flutter</i> auricular típico de los pacientes cuyo tratamiento antiarrítmico farmacológico o como terapia de primera línea ha fracasado, teniendo en cuenta las preferencias del paciente	I	B	158
Si se ha detectado el <i>flutter</i> auricular antes de la ablación de la FA, se debe considerar la ablación del istmo cavotricuspidé como parte del procedimiento de ablación de la FA	Ila	C	

FA: fibrilación auricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

marcapasos o mediante catéteres endocárdicos o transesofágicos puede convertir el flutter auricular a ritmo sinusal^{1000,1001}. La anticoagulación y la ETE periprocedimiento o el marcapasos con sobrestimulación deben emplearse del mismo modo que en la FA. La ablación del istmo cavotricuspidé para el flutter auricular istmodependiente (tanto para el flutter típico antihorario, como para el horario) restablece y mantiene el ritmo sinusal con una tasa de éxito del 90-95%¹⁰⁰². En algunos pacientes también puede reducir las recurrencias de la FA^{1003,1004} y ayudaría a prevenir las hospitalizaciones^{1004,1005}. La ablación del istmo es comparativamente segura y más efectiva que el tratamiento antiarrítmico farmacológico, por ello es la opción recomendada para el flutter auricular recurrente^{585-587,713}. La ablación con catéter de la taquicardia auricular izquierda macrorreentrante es más compleja, con tasas de éxito bajas y tasas de recurrencia más altas^{1006,1007}.

14. PARTICIPACIÓN DEL PACIENTE, EDUCACIÓN Y AUTOCUIDADO

14.1. Atención centrada en el paciente

Los pacientes autónomos e informados están mejor capacitados para cumplir un tratamiento a largo plazo y es muy probable que el tratamiento de enfermedades crónicas, como la FA, se beneficie de la aportación de los pacientes informados que conocen su propia responsabilidad en dicho proceso³²⁸. Las decisiones compartidas⁷⁴⁷ y la atención centrada en el paciente ayudarán, por una parte, a asegurar la adherencia al tratamiento y la capacitación del paciente y, por otra, a respetar las preferencias, las necesidades y los valores del paciente (véase la sección 7.2)^{326,1008,1009}. Los pacientes que participan activamente suelen tener mejores resultados y experiencias en el proceso médico; la actitud participativa por sí sola ya se puede considerar un resultado positivo intermedio¹⁰¹⁰.

14.2. Educación integrada del paciente

La educación es un requisito para la atención centrada en el paciente y lograr pacientes informados y participativos. Sin embargo, es frecuente que a los pacientes les falte conocimiento sobre la FA, incluso aquellos que han recibido información oral y escrita^{32,1011,1012}, lo cual indica que es necesario seguir desarrollando un plan estructurado para la educación de los pacientes. De las herramientas disponibles para informar al paciente, la mayoría se centra en la anticoagulación oral¹⁰¹³⁻¹⁰¹⁶. Este Grupo de Trabajo ha desarrollado una aplicación informática específica para facilitar y promover la información y la educación de los pacientes con FA. Comprender la percepción y la actitud de los pacientes hacia la FA y su tratamiento puede mejorar el abordaje y los resultados de la FA¹⁰¹⁷. La educación adaptada al paciente individual debe centrarse en la enfermedad, el reconocimiento de los síntomas, el tratamiento, los factores de riesgo de FA modificables y las actividades de autocuidado^{1018,1019}.

14.3. Autocuidado y decisiones compartidas

El autocuidado se centra fundamentalmente en tareas destinadas al tratamiento de la enfermedad, como la adherencia al régimen terapéutico o la modificación de comportamientos (p. ej., dejar de fumar o perder peso)¹⁰²⁰. Requiere el conocimiento de los tipos de tratamiento y sus objetivos³⁵⁰. Dentro de un equipo multidisciplinar, profesionales afines pueden guiar este proceso interactivo en el que la comunicación, la confianza y el respeto mutuo fomentan el compromiso del paciente¹⁰²¹. Las decisiones compartidas (con el uso de ayuda, si fuera preciso)¹⁰²² deben formar parte habitual del proceso de toma de decisiones⁷⁴⁷. Actualmente se dispone de modelos de atención que integran la educación, la participación y las decisiones compartidas¹⁰²³ y podrían ser particularmente útiles para el tratamiento de la FA.

Recomendaciones sobre la participación, educación y autocuidado del paciente

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda la educación adaptada al paciente en todas las fases de la atención a la FA, para que el paciente tenga la adecuada percepción de la enfermedad y mejore su tratamiento	I	C	1014, 1017
Se debe considerar la participación del paciente en el proceso médico para promover el autocuidado y la responsabilidad sobre los cambios en el estilo de vida	Ila	C	328, 1010
Las decisiones compartidas pueden asegurar que los cuidados médicos se basan en la evidencia disponible y se respetan las necesidades, los valores y las preferencias del paciente	Ila	C	747

FA: fibrilación auricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

15. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

Algunas áreas del tratamiento de la FA se basan en evidencia firme derivada de numerosos estudios con suficiente potencia estadística y distribución aleatoria (p. ej. la anticoagulación). Otras áreas, como el tratamiento para el control del ritmo, la atención integral de la FA y la modificación del estilo de vida, están adquiriendo la evidencia necesaria, mientras que otras, como el tratamiento para el control de la frecuencia cardíaca, están en franca necesidad de estudios de calidad que permitan establecer recomendaciones en el futuro. En este apartado se identifican las áreas que requieren investigación adicional.

15.1. Condicionantes más importantes que causan fibrilación auricular

La FA se produce por distintas causas en distintos pacientes. Es necesaria más investigación sobre las causas principales (y los mecanismos electrofisiológicos) de la FA en distintos grupos de pacientes^{176,1024}. Dichas investigaciones deben tener en cuenta las comorbilidades más importantes asociadas a la FA y caracterizar la respuesta al tratamiento para la FA en pacientes con tipos fisiopatológicos de FA distintos.

15.2. ¿En qué medida la fibrilación auricular obliga a tratamiento?

Los avances tecnológicos permiten la detección de pulsos irregulares mediante una variedad de dispositivos, como el ECG manipulado por el paciente, teléfonos inteligentes, etc. Estos dispositivos pueden ser útiles para detectar la FA silente no diagnosticada¹⁵⁷. Son necesarios estudios con un diseño adecuado para evaluar la precisión diagnóstica de dichos dispositivos, su capacidad diagnóstica en distintos grupos de población, la duración más corta y el patrón de las arritmias auriculares que conllevan riesgo de ACV y el efecto del cribado mediante ECG en los resultados.

15.3. Episodios de frecuencia auricular rápida y necesidad de anticoagulación

Toda la información sobre el beneficio de la anticoagulación oral se ha generado a partir de pacientes con FA diagnosticada mediante ECG. Los avances tecnológicos permiten la detección inmediata de AHRE en pacientes con dispositivos implantados y un electrodo auricular. Dichos pacientes tienen un riesgo de ACV aumentado, pero no está claro si se benefician de la anticoagulación oral. Actualmente están en curso estudios para la evaluación de la anticoagulación oral

en pacientes con AHRE que proporcionarán datos para establecer el tratamiento antitrombótico más adecuado para ellos.

15.4. Riesgo de accidente cerebrovascular en poblaciones específicas

Se debería estudiar algunos grupos de pacientes con FA específicos para caracterizar mejor su riesgo de FA, ACV y otras complicaciones relacionadas con la FA (p. ej., pacientes con un factor de riesgo de ACV o pacientes de raza no caucásica). Algunos factores de confusión (como los distintos tratamientos de enfermedades CV concomitantes) podrían explicar la variabilidad en las tasas publicadas de incidencia y prevalencia de la FA y sus complicaciones. Esto también se puede aplicar al efecto del sexo en los pacientes con FA⁴⁷.

15.5. Anticoagulación para pacientes con enfermedad renal crónica avanzada

El uso de NACO no se ha probado en pacientes con AclCr < 30 ml/min y hay pocos datos sobre los efectos de la ACO en pacientes que requieren hemodiálisis u otras formas de reemplazo renal. Son necesarios estudios para evaluar los efectos de la anticoagulación oral en pacientes con ERC grave y establecer las mejores opciones de tratamiento para estos pacientes con alto riesgo de ACV y sangrado.

15.6. Oclusión de la orejuela izquierda para la prevención de accidentes cerebrovasculares

En la práctica clínica, la justificación más frecuente para el uso de dispositivos de oclusión de la OI es la percepción de alto riesgo hemorrágico y, menos frecuentemente, las contraindicaciones para la anticoagulación oral⁴⁵⁹. Desafortunadamente, los dispositivos de oclusión de la OI no se han probado en estas poblaciones y tampoco se han comparado con los NACO en pacientes con riesgo de sangrado ni con el cierre de la OI mediante toracoscopia (*clipping*). Existe una clara necesidad de realizar estudios con diseño y potencia adecuados para definir la utilidad clínica de los dispositivos de oclusión de la OI comparados con el tratamiento con NACO para los pacientes con contraindicaciones relativas o absolutas a la anticoagulación o que sufren un ACV isquémico mientras reciben tratamiento anticoagulante.

15.7. Anticoagulación para pacientes con fibrilación auricular tras una complicación hemorrágica o un accidente cerebrovascular

Alrededor de un 2% de los pacientes con FA anticoagulados sufrirán 1 evento hemorrágico grave al año. Los datos de estudios observacionales indican que la anticoagulación oral se puede reiniciar incluso después de un evento de hemorragia intracerebral^{460,484}. Se necesitan urgentemente estudios con grupo de control que evalúen los diferentes tratamientos anticoagulantes y las intervenciones para la prevención de ACV y proporcionen evidencia sobre el tratamiento más adecuado de los pacientes para los que un evento hemorrágico normalmente conlleva la interrupción de la anticoagulación oral. Algunos estudios están en fase de desarrollo (como el estudio APACHE-AF)¹⁰²⁵, pero son necesarios estudios con suficiente potencia estadística. Asimismo, se necesitan datos de estudios prospectivos sobre la prevención de los ACV y el riesgo hemorrágico tras la reanudación de la anticoagulación oral de los pacientes que han sufrido un ACV o hemorragia intracraneal.

15.8. Anticoagulación y momento más adecuado para la cardioversión no aguda

Según datos retrospectivos, se recomienda una ventana temporal ≤ 48 h para realizar de manera segura la cardioversión no protegida en la FA de nueva aparición. Sin embargo, nuevos datos publicados

indican que iniciar la anticoagulación antes de la cardioversión en pacientes con episodios de FA < 24 h o incluso < 12 h proporciona más seguridad^{642,647,1026-1028}. Se requiere más investigación para establecer un margen de seguridad claro para esta situación clínica.

15.9. Causas de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio en pacientes con fibrilación auricular

Varios ECDA prospectivos han demostrado la superioridad de la endarterectomía carotídea, comparada con el implante de *stents*, en pacientes con estenosis sintomática de grado alto en la arteria carótida interna¹⁰²⁹. Dado que la endarterectomía minimiza la necesidad de tratamiento combinado con ACO y antiagregantes¹⁰³⁰, este abordaje es interesante para reducir el riesgo de sangrado de los pacientes con FA. No obstante, pocos estudios han incluido a pacientes con FA. En un estudio observacional grande, la variable compuesta de mortalidad hospitalaria, ACV posprocedimiento y complicaciones cardíacas fue mayor entre los pacientes con FA sometidos a implante de *stents* carotídeos (457/7.668 [6,0%]), comparada con la endarterectomía (4.438/51.320 [8,6%]; $p < 0,0001$)¹⁰³¹. A pesar del ajuste por el riesgo basal, esto podría reflejar simplemente el tipo de pacientes referidos a cada procedimiento, y son necesarios ECDA para confirmar la estrategia de tratamiento óptima para los pacientes con FA y enfermedad carotídea.

15.10. Anticoagulación para pacientes con válvulas cardíacas biológicas (incluidos los implantes transcáteter de válvula aórtica) y valvulopatías no reumáticas

Se desconoce el tratamiento antitrombótico óptimo durante los primeros meses tras el reemplazo de la válvula biológica (incluido el implante transcáteter de la válvula). Los AVK siguen siendo los fármacos más empleados durante el posoperatorio inicial; los NACO posiblemente ejerzan la misma protección. En numerosos centros solo se emplean inhibidores plaquetarios en los pacientes sin FA. Los NACO parecen ser igual de efectivos que los AVK en pacientes con estenosis aórtica moderada, según los resultados de un subanálisis del estudio ROCKET-AF¹⁰³² y del proyecto Loire Valley AF¹⁰³³. Disponer de datos adicionales ayudaría a confirmar estas observaciones¹⁰³⁴. La seguridad y la eficacia de los NACO en pacientes con valvulopatía mitral reumática no se han evaluado y se debería estudiarlos.

15.11. Anticoagulación tras la ablación «eficaz» con catéter

Dadas las tasas de recurrencia de la FA a largo plazo, este Grupo de Trabajo recomienda continuar la anticoagulación oral de los pacientes con FA tras la ablación «eficaz» con catéter. Sin embargo, los datos de estudios observacionales indican que el riesgo de ACV podría ser más bajo en los pacientes sometidos a ablación de la FA con catéter que en otros pacientes con FA. El estudio EAST-AFNET 4, que está en fase de desarrollo, informará de modo más general si el tratamiento para el control del ritmo puede reducir las tasas de ACV de los pacientes con FA anticoagulados. Además, parece oportuno realizar un estudio con grupo de control que evalúe el momento adecuado para interrumpir la anticoagulación oral tras la ablación «eficaz» con catéter.

15.12. Comparación de fármacos para el control de la frecuencia cardíaca

Aunque el uso del tratamiento para el control de la frecuencia cardíaca es muy común en pacientes con FA, los datos sobre la comparación de distintos tratamientos son escasos y la mayoría de los estudios son pequeños, sin grupo de control y con periodos de seguimiento cortos. Actualmente se están desarrollando varios estudios, como el RATE-AF⁵⁵⁹, que investigan el beneficio potencial de diferentes fárma-

cos para el control de la frecuencia cardiaca, teniendo en cuenta las características o los biomarcadores que podrían ayudar a personalizar el uso del control de la frecuencia y el perfil de efectos adversos en grupos de pacientes concretos.

15.13. Ablación con catéter de la fibrilación auricular persistente y de larga duración

Aunque algún ECDA reciente respalda el uso de la ablación con catéter o quirúrgica para los pacientes con FA persistente o persistente de larga duración¹⁰⁴², son necesarios más datos de estudios con suficiente potencia estadística para evaluar esta intervención.

15.14. Técnica óptima para repetir la ablación con catéter

El AVP es el objetivo más importante de la ablación de la FA con catéter. Aunque se han publicado muchas otras técnicas de ablación, su valor añadido es cuestionable en pacientes que van a someterse a la primera ablación con catéter, incluidos los pacientes con FA persistente^{735,1042}. Numerosos pacientes requieren varios procedimientos de ablación y estas intervenciones normalmente siguen protocolos específicos del centro o del operador, sin que haya evidencia firme que respalde la elección del objetivo de la ablación o la intervención. Hay una clara necesidad de definir el abordaje más adecuado para los pacientes que requieren un segundo procedimiento de ablación.

15.15. Tratamiento combinado para mantener el ritmo sinusal

Durante el seguimiento de la ablación con catéter inicialmente «eficaz», incluso las realizadas en centros con experiencia, numerosos pacientes sufren recurrencias sintomáticas de la FA. Estos pacientes normalmente reciben tratamiento antiarrítmico. Sin embargo, hay una sorprendente escasez de datos que comparen diferentes intervenciones para el control del ritmo cardiaco en pacientes con FA recurrente tras la ablación con catéter. El desarrollo de estudios sobre esta cuestión parece razonable y viable.

15.16. ¿El tratamiento para el control del ritmo conlleva un beneficio pronóstico para los pacientes con fibrilación auricular?

Los avances en el tratamiento para el control del ritmo cardiaco (ablación con catéter, nuevos fármacos antiarrítmicos) y los análisis

de estudios observacionales a largo plazo indican que el tratamiento antiarrítmico podría tener un beneficio pronóstico para los pacientes con FA anticoagulados. Algunos estudios en desarrollo (como el CABANA y el EAST-AFNET 4) proporcionarán las primeras respuestas a esta importante cuestión, pero son necesarios más datos y estudios sobre las técnicas quirúrgicas de ablación.

15.17. Cirugía de la fibrilación auricular por toracoscopia electiva

La ablación quirúrgica epicárdica mínimamente invasiva para el tratamiento de la FA se publicó por primera vez hace una década¹⁰³⁵. Desde entonces, esta intervención ha evolucionado hacia un procedimiento totalmente toracoscópico¹⁰³⁶ y el patrón de lesiones se ha extendido hasta convertirse en un laberinto completo en la AI⁸²². Se necesitan ECDA para evaluar procedimientos estandarizados y definir claramente los beneficios y los riesgos de la ablación mediante toracoscopia, que sirvan de fundamento para las decisiones del equipo cardiológico de FA.

15.18. Exclusión quirúrgica de la orejuela izquierda

Durante décadas los cirujanos cardiacos han realizado procedimientos de exclusión de la OI, pero no existen ECDA prospectivos que comparen la tasa de ACV isquémico con o sin la exclusión de la OI. El estudio LAAOS III se encuentra en fase de inclusión de pacientes quirúrgicos a los que se aleatoriza a oclusión concomitante de la OI o no⁴⁶⁷. Son necesarios más datos para confirmar la seguridad y la eficacia de la exclusión por toracoscopia tras los resultados positivos de estudios observacionales¹⁰³⁷.

15.19. Cirugía de la fibrilación auricular como procedimiento asociado

Son necesarios estudios con suficiente potencia estadística y distribución aleatoria, además de un seguimiento sistemático con grupos de lesiones y fuentes de energía uniformes, para evaluar los beneficios y los riesgos de la cirugía concomitante de la FA en pacientes con FA sintomática. Los resultados de un ECDA con grupos de lesiones no uniformes y seguimiento a largo plazo se publicarán en breve¹⁰³⁸. Este tipo de estudios ayudará al equipo cardiológico de FA a decidir sobre la terapia óptima para cada paciente, que incluya el repertorio completo de opciones médicas y quirúrgicas para el tratamiento de la FA.

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

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Recomendaciones sobre la detección y el diagnóstico de la FA</i>		
Se requiere documentación electrocardiográfica (ECG) para establecer el diagnóstico de FA	I	B
Se recomienda el cribado oportunista de la FA entre los pacientes mayores de 65 años mediante la palpación del pulso o tiras de ritmo de ECG	I	B
Para pacientes con AIT o ACV isquémico, se recomienda el cribado de la FA mediante registros de ECG a corto plazo, seguido de monitorización continua con ECG durante un mínimo de 72 h	I	B
Se recomienda revisar regularmente los registros de marcapasos y DAI en busca de episodios de frecuencia auricular rápida (AHRE). Los pacientes con AHRE deben ser monitorizados con ECG para documentar la presencia de FA antes de iniciar el tratamiento de esta	I	B
<i>Recomendaciones sobre el tratamiento general de la FA</i>		
Se recomienda la educación adaptada al paciente en todas las fases del manejo de la FA, para que el paciente tenga la adecuada percepción de la enfermedad y mejore su tratamiento	I	C
Se recomienda realizar a todo paciente con FA una evaluación cardiovascular completa que incluya historia médica, examen clínico y evaluación de las enfermedades concomitantes	I	C
Se recomienda el uso de la escala modificada de síntomas de la EHRA en la práctica clínica y en estudios de investigación para cuantificar los síntomas relacionados con la FA	I	C
Se recomienda la ecocardiografía transtorácica de todos los pacientes con FA para guiar el tratamiento	I	C
Se recomienda evaluar la función renal de todo paciente con FA determinando la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina, para detectar la presencia de enfermedad renal y ajustar las dosis del tratamiento farmacológico de la FA	I	A

16. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO HACER (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Recomendaciones para la prevención de ACV en la FA</i>		
Se recomienda el uso de la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc para estimar el riesgo de ACV de los pacientes con FA	I	A
Se recomienda la anticoagulación oral para la prevención de tromboembolias en todos los pacientes varones con CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	I	A
Se recomienda la anticoagulación oral para la prevención de tromboembolias en todas las pacientes con CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3	I	A
Cuando se inicia la anticoagulación oral de pacientes con FA elegibles para tratamiento con un NACO (apixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán), estos son preferibles a los antagonistas de la vitamina K	I	A
Se recomienda el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (INR 2,0-3,0 o mayor) para la prevención de ACV en pacientes con FA y estenosis mitral de moderada a grave o válvula cardíaca mecánica	I	B
No se recomiendan los NACO (apixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán) para los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas (nivel de evidencia B) o estenosis mitral de moderada a grave (nivel de evidencia C)	III (perjudicial)	B C
Cuando los pacientes reciben tratamiento con antagonistas de la vitamina K, se debe mantener lo más alto posible el TRT y monitorizarlo regularmente	I	A
La combinación de anticoagulantes orales y antiagregantes aumenta el riesgo de sangrado y debe evitarse en pacientes con FA que no tienen otra indicación para la inhibición plaquetaria	III (perjudicial)	B
Para pacientes de uno y otro sexo con FA y sin otros factores de riesgo de ACV, no se recomienda el tratamiento anticoagulante o antiagregante para la prevención de ACV	III (perjudicial)	B
No se recomienda la monoterapia antiagregante para la prevención de ACV en pacientes con FA, independientemente del riesgo de ACV	III (perjudicial)	A
Tras la oclusión o exclusión quirúrgica de la orejuela izquierda, se recomienda continuar el tratamiento anticoagulante para la prevención de ACV en pacientes con FA y riesgo de ACV	I	B
No se recomiendan las pruebas genéticas antes de iniciar el tratamiento con AVK	III (sin beneficio)	B
Para pacientes con FA y episodios de sangrado activo grave, se recomienda interrumpir los ACO hasta que se resuelva la causa del sangrado	I	C
Se debe evitar la administración de NACO a mujeres embarazadas o que pretendan gestar	III (perjudicial)	C
Para pacientes con flutter auricular, se recomienda el tratamiento antitrombótico según el mismo perfil de riesgo empleado para la FA	I	B
Se recomienda tratar con ablación del istmo cavotricuspídeo el flutter auricular típico de los pacientes cuyo tratamiento antiarrítmico farmacológico o como terapia de primera línea ha fracasado, teniendo en cuenta las preferencias del paciente	I	B
Se recomienda la anticoagulación oral de por vida para los pacientes con MCH que sufren FA para la prevención de ACV	I	B
No se recomienda la anticoagulación con heparina o HBPM inmediatamente después de un ACV isquémico en pacientes con FA	III (perjudicial)	A
No se recomienda la trombolisis sistémica con un r-TPA si la INR es > 1,7 (o si el paciente tratado con dabigatrán tiene un TTPa fuera de la banda normal).	III (perjudicial)	C
Tras un AIT o un ACV, no se recomienda el tratamiento combinado con un ACO y un antiagregante	III (perjudicial)	B
<i>Recomendaciones para el control de la frecuencia cardíaca en la FA</i>		
Se recomiendan los bloqueadores beta, la digoxina, el diltiazem o el verapamilo para el control de la frecuencia cardíaca de los pacientes con FA y FEVI ≥ 40%	I	B
Se recomiendan los bloqueadores beta y la digoxina para el control de la frecuencia cardíaca de los pacientes con FA y FEVI < 40%	I	B
Para los pacientes con FA permanente (es decir, que no se prevé un intento de restablecer el ritmo sinusal), no se debe emplear sistemáticamente fármacos antiarrítmicos para el control de la frecuencia.	III (perjudicial)	A
<i>Recomendaciones para el control del ritmo cardíaco en la FA</i>		
El tratamiento para el control del ritmo está indicado para aliviar los síntomas de los pacientes con FA	I	B
Se recomienda la cardioversión de la FA (eléctrica o farmacológica) para los pacientes sintomáticos con FA persistente o persistente de larga duración como parte del tratamiento para el control del ritmo	I	B
Para los pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica o cardiopatía estructural, se recomienda la administración de flecainida, propafenona o vernakalant para la cardioversión farmacológica de la FA de nueva aparición	I	A
Para los pacientes con cardiopatía isquémica o cardiopatía estructural, se recomienda la administración de amiodarona para la cardioversión de la FA	I	A
Para la cardioversión de la FA o el flutter auricular, se recomienda la anticoagulación efectiva como mínimo las 3 semanas previas a la cardioversión	I	B
Se recomienda la ETE para excluir trombos cardíacos como alternativa a la anticoagulación antes del procedimiento cuando se planifica una cardioversión precoz	I	B
Es preciso evaluar cuidadosamente la elección del FAA, teniendo en cuenta la presencia de comorbilidades, el riesgo cardiovascular y el potencial de proarritmia grave, los efectos tóxicos extracardiacos, las preferencias del paciente y la carga sintomática	I	A
Se recomienda la administración de dronedarona, flecainida, propafenona o sotalol para la prevención de la FA sintomática recurrente en pacientes con función del VI normal y sin HVI patológica	I	A
Se recomienda la dronedarona para la prevención de la FA sintomática recurrente en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable y sin insuficiencia cardíaca	I	A
Se recomienda la amiodarona para la prevención de la FA sintomática recurrente en pacientes con insuficiencia cardíaca	I	B
No se recomienda el tratamiento con FAA para los pacientes con prolongación del intervalo QT (> 0,5 s) y enfermedad del nódulo sinoauricular o disfunción del NAV que no tengan un marcapasos permanente en funcionamiento	III (perjudicial)	C
Se recomienda la ablación con catéter de la FA paroxística sintomática para mejorar los síntomas de FA en pacientes que tiene recurrencias sintomáticas estando en tratamiento antiarrítmico (amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, sotalol) y prefieren tratamiento adicional para el control del ritmo. Debe realizar la ablación un electrofisiólogo con el adecuado entrenamiento y en un centro con experiencia	I	A
No se recomiendan los IECA y ARA-II para la prevención secundaria de la FA paroxística en pacientes con/sin cardiopatía subyacente leve	III (sin beneficio)	B
Se recomienda la actividad física regular de intensidad moderada para la prevención de la FA, y se debe asesorar a los atletas acerca de que la práctica prolongada de deportes intensos puede favorecer la aparición de FA	I	A

ACO: anticoagulantes orales; ACV: accidente cerebrovascular; AHRE: episodios de frecuencia auricular rápida; AIT: accidente isquémico transitorio; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer); DAI: desfibrilador automático implantable; ECG: electrocardiograma; EHRA: European Heart Rhythm Association; ETE: ecocardiografía transesofágica; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; INR: razón internacional normalizada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; r-TPA: activador tisular del plasminógeno recombinante; TRT: tiempo en rango terapéutico; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; VI: ventrículo izquierdo.

17. RESUMEN DE LA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Se aportan aquí 17 reglas simples para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con FA acordes con la presente guía, que ha sido desarrollada por la ESC con la colaboración de la EACTS:

1. Use el ECG para el cribado de la FA en poblaciones de riesgo, especialmente los supervivientes de un ACV o pacientes de edad avanzada.
2. Documente la FA mediante ECG antes de iniciar el tratamiento.
3. Evalúe a todos los pacientes con FA mediante la exploración clínica, ECG y ecocardiograma, para detectar la presencia de entidades cardiovasculares subyacentes, como hipertensión, insuficiencia cardíaca y valvulopatía, entre otras.
4. Proporcione información y educación adaptadas a todos los pacientes con FA para promover su participación en el tratamiento de la FA.
5. Proponga cambios en el estilo de vida a los pacientes con FA que lo requieran para mejorar la eficacia del tratamiento.
6. Trate adecuadamente las enfermedades cardiovasculares subyacentes (reparación o reemplazo valvular en pacientes con FA y valvulopatía significativa, tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la hipertensión, etc.).
7. Administre anticoagulación oral a todos los pacientes con FA, excepto si tienen un riesgo de ACV bajo según la escala CHA₂DS₂-VASc o contraindicaciones reales para la anticoagulación.
8. Administre tratamiento anticoagulante a los pacientes con *flutter* auricular de modo similar que para la FA. Proponga la ablación del istmo a pacientes sintomáticos con *flutter* auricular.
9. Reduzca los factores de riesgo hemorrágico modificables de todos los pacientes con FA que reciben anticoagulación oral, por ejemplo, tratando la hipertensión, minimizando la duración y la intensidad del tratamiento antiagregante o antiinflamatorio no esteroideo, tratando la anemia y eliminando las causas de pérdidas de sangre, manteniendo una INR estable en pacientes que reciben AVK y aconsejando moderar el consumo de alcohol.
10. Revise la frecuencia ventricular de todos los pacientes con FA y use medicación para lograr un control laxo de la frecuencia cardíaca.
11. Evalúe los síntomas relacionados con la FA de todos los pacientes mediante la escala modificada de síntomas de la EHRA. Siempre que los pacientes tengan síntomas relacionados con la FA, intente mejorarlos ajustando el tratamiento para el control de la frecuencia cardíaca o considere ofrecer al paciente tratamiento antiarrítmico farmacológico, cardioversión o ablación con catéter o quirúrgica.
12. Seleccione el fármaco antiarrítmico según su perfil de seguridad y considere la ablación con catéter o quirúrgica si fracasa el tratamiento farmacológico.
13. No proponga sistemáticamente realizar pruebas genéticas a los pacientes con FA, excepto cuando haya sospecha de cardiopatía hereditaria.
14. No use tratamiento antiagregante para la prevención de los ACV en la FA.
15. No interrumpa permanentemente la anticoagulación oral de los pacientes con FA con riesgo de ACV aumentado, excepto cuando se trate de una decisión del equipo cardiológico de FA.
16. No use el tratamiento para el control del ritmo en pacientes asintomáticos con FA o con FA permanente.
17. No realice cardioversión o ablación con catéter sin anticoagulación, excepto cuando se haya descartado la presencia de trombos auriculares mediante ecocardiografía transesofágica.

ACV: accidente cerebrovascular; AVK: antagonistas de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad \geq 75 años (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); EACTS: *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*; EHRA: *European Heart Rhythm Association*; FA: fibrilación auricular.

18. ANEXO WEB

Este anexo *web* incluye 3 figuras y 2 tablas adicionales a la guía de la ESC sobre FA de 2016 que se pueden consultar también en la versión electrónica de *European Heart Journal* y la página *web* de la ESC (www.escardio.org/guidelines) (versión en inglés).

TABLA DE CONTENIDOS

1. Figuras <i>web</i>	57	cardiaca en la ausencia de fibrilación auricular, <i>flutter</i> auricular o taquicardia auricular tras más de 3 meses de la cirugía cardíaca y sin tratamiento antiarrítmico. Esta revisión sistemática fue encargada por el Grupo de Trabajo de la ESC para la GPC sobre FA.....	58
Figura <i>web</i> 1. Probabilidad de detección de episodios de fibrilación auricular en pacientes con fibrilación auricular paroxística (incluida la «silente») mediante diferentes métodos de monitorización electrocardiográfica empleados en estudios clínicos.....	57	2. Tablas <i>web</i>	59
Figura <i>web</i> 2. Diagrama que describe el efecto de la ausencia de fibrilación auricular o su recurrencia en pacientes con fibrilación auricular persistente o persistente de larga duración tratados con ablación con catéter o fármacos antiarrítmicos.....	57	Tabla <i>web</i> 1. Tasas publicadas de ACV y complicaciones tromboembólicas en pacientes con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 o 2.....	59
Figura <i>web</i> 3. Diagrama que describe el efecto de la ablación quirúrgica concomitante de la FA de pacientes sometidos a cirugía		Tabla <i>web</i> 2. Resultados sobre la prevención de los ACV en pacientes incluidos en el estudio PROTECT-AF.....	60
		3. Bibliografía <i>web</i>	60

1. Figuras web

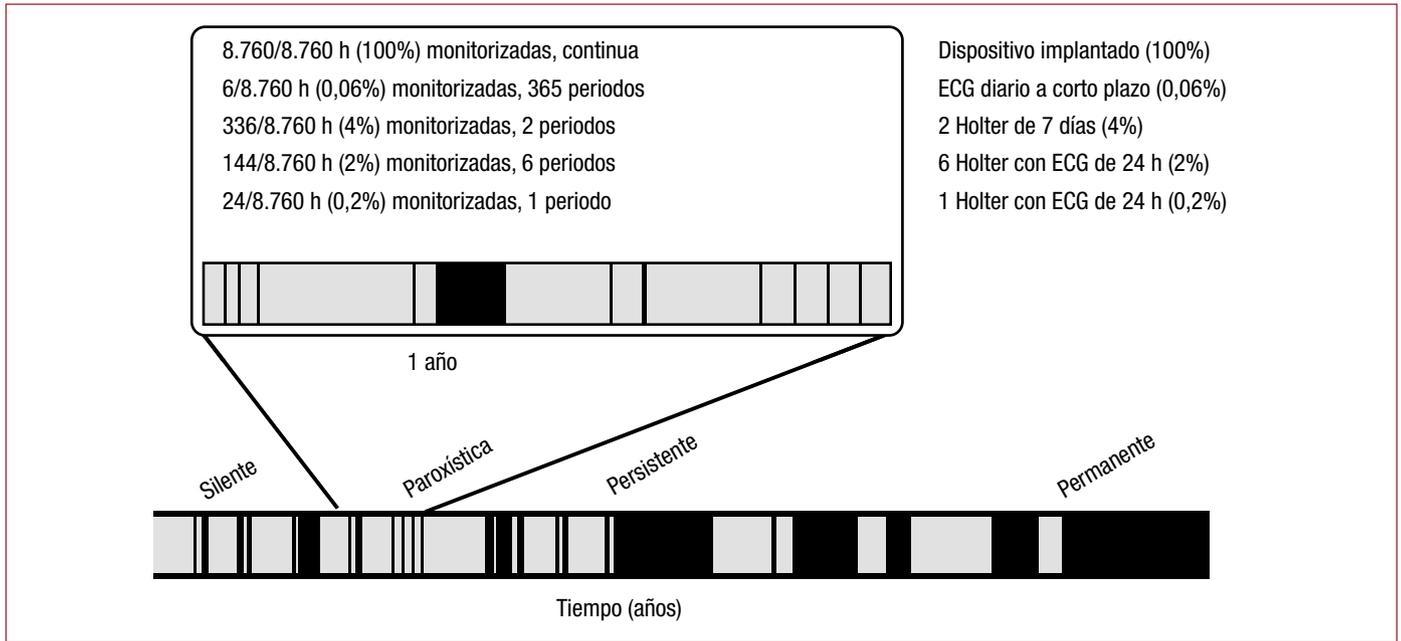


Figura web 1. Registros de ritmo cardíaco durante 1 año en pacientes con FA paroxística (incluida la «silente») mediante diferentes métodos de monitorización electrocardiográfica. Un total de 8.760 h equivale a 1 año; los porcentajes indican los tiempos monitorizados como una proporción del tiempo total durante ese año. Actualmente no está claro si la detección de episodios de frecuencia auricular rápida mediante dispositivos implantados tiene el mismo impacto en la prevención de los ACV que los métodos convencionales empleados en el diagnóstico de la FA. Figura adaptada del informe de la Segunda Conferencia de Consenso de la AFNET/EHRA¹. AFNET: German Competence Network on Atrial Fibrillation; ECG: electrocardiograma; EHRA: European Heart Rhythm Association; FA: fibrilación auricular.

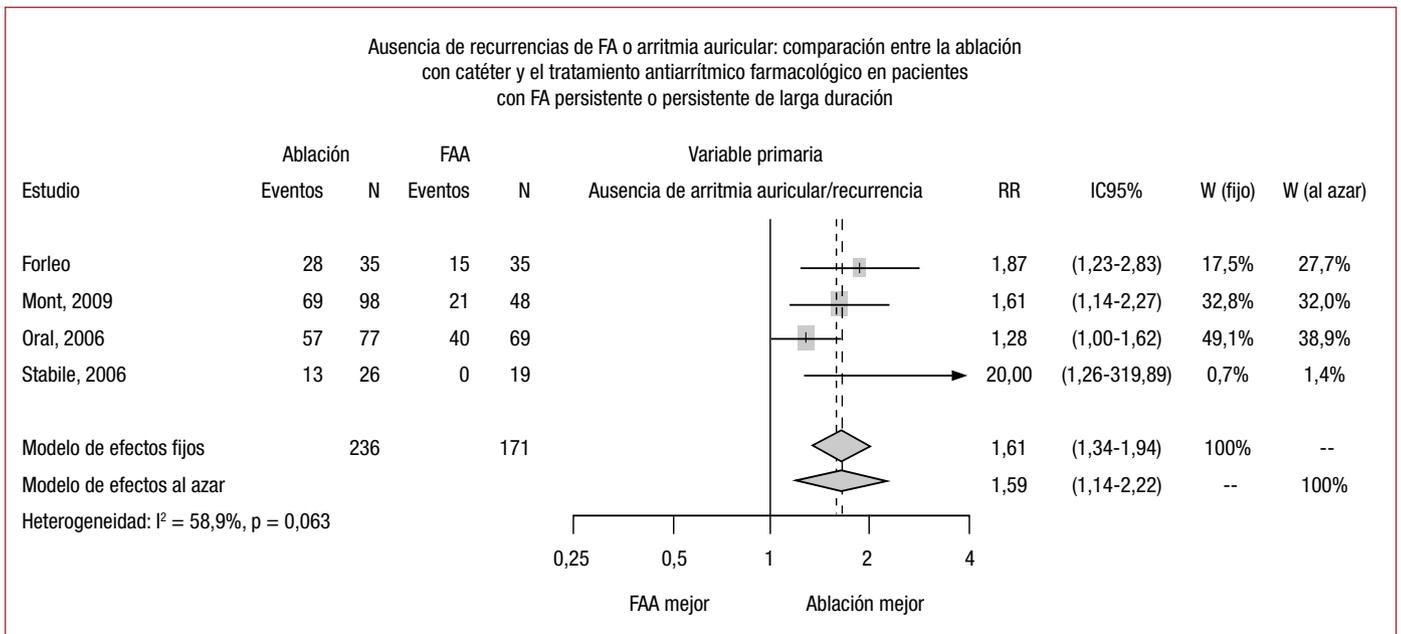


Figura web 2. Diagrama de los resultados metanalíticos que describe el efecto de la ausencia de recurrencias de fibrilación o arritmia auricular en pacientes con FA persistente o persistente de larga duración tratados con ablación con catéter o fármacos antiarrítmicos. Esta revisión sistemática fue encargada por el Grupo de Trabajo de la GPC ESC sobre FA. Reproducida con permiso de Amit et al². ESC: Sociedad Europea de Cardiología; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RR: razón de riesgo; W: ponderación.

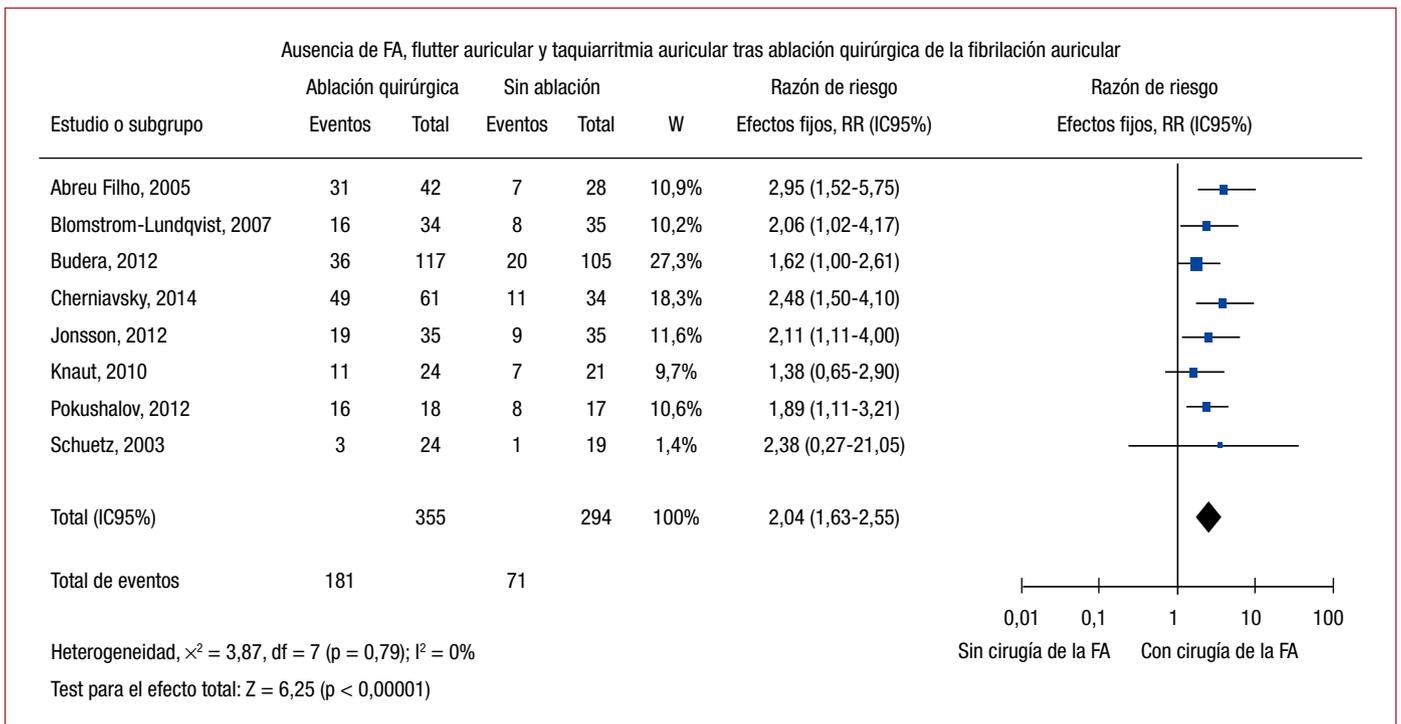


Figura web 3. Diagrama que describe el efecto de la cirugía concomitante de la FA en la ausencia de FA, flutter auricular o taquiarritmia auricular tras más de 3 meses de la cirugía y sin tratamiento antiarrítmico farmacológico. Esta revisión sistemática fue encargada por el Grupo de Trabajo de la GPC ESC sobre FA. Reproducida con permiso de Huffman et al.³. ESC: Sociedad Europea de Cardiología; FA: fibrilación auricular; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RR: razón de riesgos; W: ponderación.

2. Tablas web

Tabla web 1

Tasas publicadas de ACV y complicaciones tromboembólicas en pacientes con FA y CHA₂DS₂-VASc 1 o 2. Las tasas de complicaciones son generalmente bajas y muy variables

Estudio	Población	Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	N.º de complicaciones/ sujetos o p-a	Criterio de valoración	Tasa anual de complicaciones (%) o incidencia/100 personas-años (IC95%)	
					Sin anticoagulación	Con anticoagulación
Lip, 2010 ⁴	Pacientes europeos atendidos durante ingreso hospitalario	1 (mujeres y varones)	1/162	ACV isquémico, embolia periférica o pulmonar	0,6 (0-3,4)	
Lip, 2010 ⁵	Cohorte de pacientes de estudio clínico con FA anticoagulados (SPORTIF III y V)	1 (mujeres y varones)	3/422	Complicaciones tromboembólicas	0,5 (0,1-1,3)	
Polí, 2011 ⁶	Pacientes con FA reclutados en consultas clínicas italianas	1 (mujeres y varones)	1/35	Complicaciones tromboembólicas	0,8	
Olesen, 2011 ⁷	Población danesa ingresada	1 (mujeres y varones)	265/15.866 (p/a)	Ingresos o muertes causados por ACV isquémico, embolia arterial periférica o AIT	1,6 (1,4-1,9)	1,3 (1,0-1,6)
Olesen, 2011 ⁸	Población danesa ingresada	1 (mujeres y varones)	^a /8.203	Ingresos o muertes causados por ACV isquémico, embolia arterial periférica o pulmonar	2,0 (1,7-2,4)	
Friberg, 2012 ⁹	Población sueca ingresada	1 (mujeres y varones)	^a /6.770	ACV, AIT o embolia periférica	0,9	
Guo, 2013 ¹⁰	Población china ingresada con FA	1 (mujeres y varones)	^a /114	ACV isquémico, embolia pulmonar o periférica	0,9	
Coppens, 2013 ¹¹	Pacientes de los estudios AVERROES y ACTIVE sobre tratamiento antiagregante	1 (mujeres y varones)	27/1.224	ACV isquémico o inespecífico o embolia sistémica	0,9 (0,6-1,3)	
Forslund, 2014 ¹²	Pacientes con FA de la región de Estocolmo	1 (mujeres y varones)	—	ACV isquémico	0,5	0,3
Chao, 2015 ¹³	Pacientes ambulatorios y hospitalizados con FA de Taiwán	1 varones	1.858/67.673 p-a	ACV isquémico	2,8 (2,6-2,9)	
		2 mujeres	1.174/46.058 p-a	ACV isquémico	2,6 (2,4-2,7)	
Lip, 2015 ¹⁴	Población danesa ingresada	0 varones, 1 mujeres	65/13.370 y 27/3.078 p-a	ACV isquémico o embolia sistémica	0,5	0,9
		1 varones, 2 mujeres	133/8.571 y 55/5.172 p-a	ACV isquémico o embolia sistémica	1,6	1,1
Friberg, 2015 ¹⁵	Registro nacional sueco de salud	1 varones	^a /12.298 ^b	ACV isquémico	0,5-0,7	
		1 mujeres	^a /12.298 ^b	ACV isquémico	0,1-0,2	
Van den Ham, 2015 ¹⁶	Datos de atención primaria de Reino Unido	1 (mujeres y varones)	130/16.800 p-a	ACV isquémico	0,8	
		2 (mujeres y varones)	412/21.500 p-a	ACV isquémico	1,9	
Allen, 2016 ¹⁷	Datos de atención primaria de Reino Unido	1 varones	137/20.422	ACV isquémico o sin clasificar	0,8 (0,6-0,9)	0,5 (0,3-0,7)
		2 mujeres	72/10.872	ACV isquémico o sin clasificar	0,7 (0,6-0,9)	0,5 (0,3-0,9)

ACTIVE: Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events; AIT: accidente isquémico transitorio; AVERROES: Apixaban VERSus acetylsalicylic acid to pRevent strOKES; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); ESC: Sociedad Europea de Cardiología; FA: fibrilación auricular; p-a: pacientes-años.

^aDatos no publicados separadamente.

^bTamaño total de la muestra combinada de mujeres y varones.

Tabla web 2Oclusión percutánea de la orejuela auricular izquierda en el estudio PROTECT-AF^{17,18}

Características del estudio		
Diseño del estudio	Aleatorizado, sin enmascaramiento (2:1)	
Pacientes, n	707	
Seguimiento (años)	2,3	
Tratamientos aleatorizados	Warfarina con ajuste de dosis u oclusión de la orejuela auricular izquierda con dispositivo Watchman® (OOI)	
Características basales de los pacientes		
Edad (años)	Warfarina, 73 ± 9; OOI, 72 ± 8	
Sexo varón, %	Warfarina, 70; OOI, 70	
CHADS ₂ , media	Warfarina, 2,3; OOI, 2,2	
Resultados		
Eventos/100 pacientes-años, razón de tasas (intervalo de credibilidad del 95%)	Warfarina (n = 244)	OOI (n = 463)
Total ACV	2,7 (1,5-4,1)	2,0 (1,3-3,1)
ACV isquémico	1,4 (0,6-2,4)	1,9 (1,1-2,9)
ACV hemorrágico	1,2 (0,5-2,3)	0,3 (0,1-0,7)
Mortalidad	4,5 (2,8-6,2)	3,2 (2,3-4,5)

CHADS₂: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad, diabetes, ictus (doble); FA: fibrilación auricular; OOI: oclusión de la orejuela auricular izquierda mediante dispositivo; PROTECT-AF: System for Embolic PROTECTION in patients with Atrial Fibrillation.

Las cifras indican las tasas de eventos/100 pacientes-años, presentadas como media (intervalo de confianza del 95%) y media ± desviación estándar.

3. Bibliografía web

- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation'. *Euro-pace*. 2009;11:860-85.
- Amit G, Nyong J, Morillo CA, Casas JP, Adler AJ, Owolabi OO, Perel P, Prieto-Merino D, Lambiase P. Efficacy and safety of ablation for patients with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 8. Art. No.: CD012088. DOI: 10.1002/14651858.CD012088.pub2.
- Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei A-C, Kruse J, McCarthy PM, Malaisrie CS. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;8. Art. No.: CD011814. DOI: 10.1002/14651858.CD011814.pub2.
- Lip GY, Nieuwlaet 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;137:263-72.
- Gregory Y.H. Lip, Frison Lars, Halperin Jonathan L., Lane Deirdre A. Identifying Patients at High Risk for Stroke Despite Anticoagulation A Comparison of Contemporary Stroke Risk Stratification Schemes in an Anticoagulated Atrial Fibrillation Cohort. *Stroke*. 2010;41:2731-8.
- Poli D, Lip GY, Antonucci E, Grifoni E, Lane D. Stroke Risk Stratification in a "Real-World" Elderly Anticoagulated Atrial Fibrillation Population. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;22:25-30.
- Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, Raunso J, Tolstrup JS, Hansen PR, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106:739-49.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124.
- Frieberg 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;33:1500-10.
- Guo Y, Apostolakis S, Blann AD, Wang H, Zhao X, Zhang Y, Zhang D, Ma J, Wang Y, Lip GY. Validation of contemporary stroke and bleeding risk stratification scores in non-anticoagulated Chinese patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2013;168:904-9.
- Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, Yusuf S, Lip GY, Dorian P, Shestakovska O, Connolly SJ. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:170-6.

- Forslund T, Wettermark B, Wandell P, von Euler M, Hasselstrom J, Hjemdahl P. Risks for stroke and bleeding with warfarin or aspirin treatment in patients with atrial fibrillation at different CHA2DS2-VASc scores: experience from the Stock-holm region. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:1477-85.
- Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:635-42.
- Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1385-94.
- Frieberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:225-32.
- van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, Leufkens HG, van Staa TP. Comparative Performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a National Primary Care Database. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1851-9.
- Allen et al. Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and across primary and secondary care. *Heart* (in press).
- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P. 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;374:534-42.
- Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D. 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: 720-9.

19. APÉNDICE

Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica

José Luis Zamorano (coordinador) (España), Victor Aboyans (Francia), Stephan Achenbach (Alemania), Stefan Agewall (Noruega), Lina Badimon (España), Gonzalo Barón-Esquivias (España), Helmut Baumgartner (Alemania), Jeroen J. Bax (Países Bajos), Héctor Bueno (España), Scipione Carerj (Italia), Veronica Dean (Francia), Çetin Erol (Turquía), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Oliver Gaemperli (Suiza), Paulus Kirchhof (Alemania/Reino Unido), Philippe Kolh (Bélgica), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Petros Nihoyannopoulos (Reino Unido), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Marco Roffi (Suiza), Adam Torbicki (Polonia), Antonio Vaz Carneiro (Portugal) y Stephan Windecker (Suiza).

Sociedades nacionales de cardiología de la ESC que han colaborado activamente en el proceso de revisión de la Guía ESC 2016 para el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular desarrollada en colaboración con la EACTS

Alemania: Sociedad Alemana de Cardiología, Dietmar Bänsch; **Antigua República Yugoslava de Macedonia:** Sociedad Macedonia de Cardiología, Lidija Poposka; **Armenia:** Asociación Armenia de Cardiólogos, Hamlet G. Hayrapetyan; **Austria:** Sociedad Austríaca de Cardiología, Franz Xaver Roithinger; **Azerbaiyán:** Sociedad Azerbaiyana de Cardiología, Farid Aliyev; **Bélgica:** Sociedad Belga de Cardiología, Georges H. Mairesse; **Bielorrusia:** Sociedad Científica Bielorrusa de Cardiólogos, Alexandr Chasnoits; **Bosnia-Herzegovina:** Asociación de Cardiólogos de Bosnia-Herzegovina, Daniela Loncar Matičević; **Bulgaria:** Sociedad Búlgara de Cardiología, Tchavdar Shalghanov; **Croacia:** Sociedad Croata de Cardiología, Boško Skorić; **Chipre:** Sociedad Chipriota de Cardiología, Loizos Antoniadis; **Dinamarca:** Sociedad Danesa de Cardiología, Steen Pehrson; **Egipto:** Sociedad Egipcia de Cardiología, Said Khaled; **Eslovaquia:** Sociedad Eslovaca de Cardiología, Peter Hlivač; **Eslovenia:** Sociedad Eslovena de Cardiología, Igor Zupan; **España:** Sociedad Española de Cardiología, Ángel Arenal; **Estonia:** Sociedad Estona de Cardiología, Priit Kampus; **Federación Rusa:** Sociedad Rusa de Cardiología, Evgeny N. Mikhaylov; **Finlandia:** Sociedad Finlandesa de Cardiología, Antti Hedman; **Francia:** Sociedad Francesa de Cardiología, Jean-Yves Le Heuzey; **Georgia:** Sociedad Georgiana de Cardiología, Kakhaber Estadashvili; **Hungría:** Sociedad Húngara de Cardiología, Zoltán Csanádi; **Irlanda:** Sociedad Irlandesa de Cardiología, David Keane; **Israel:** Sociedad del Corazón de Israel, Roy Beinart; **Italia:** Federación Italiana de Cardiología, Francesco Romeo; **Kazajistán:** Asociación de Cardiólogos de Kazajistán, Kulzida Koshumbayeva; **Kosovo:** Sociedad de Cardiología de Kosovo, Gani Bajraktari; **Kirguistán:** Sociedad de Cardiología de Kirguistán, Aibek Mirrakhimov; **Letonia:** Sociedad Letona de Cardiología, Oskars Kalejs; **Líbano:** Sociedad Libanesa de Cardiología, Samer Nasr; **Lituania:** Sociedad Lituana de Cardiología, Germanas Marinskis; **Luxemburgo:** Sociedad de Cardiología de Luxemburgo, Carlo Dimmer; **Malta:** Sociedad Maltesa de Cardiología, Mark Sammut; **Marruecos:** Sociedad Marroquí de Cardiología, Salima Abdelali; **Moldavia:** Sociedad Moldava de Cardiología, Aurel Grosu; **Noruega:** Sociedad Noruega de Cardiología, Ole-Gunnar Anfinson; **Países Bajos:** Sociedad Holandesa de Cardiología, Martin E.W. Hemels; **Polonia:** Sociedad Polaca de Cardiología, Beata Średniawa; **Portugal:** Sociedad Portuguesa de Cardiología, Pedro Adragao; **Reino Unido:** Sociedad Cardiovascular Británica, Ed Duncan; **República Checa:** Sociedad Checa de Cardiología, Milos Taborsky; **Rumanía:** Sociedad Rumana de Cardiología, Gheorghe-Andrei Dan; **San Marino:** Sociedad de Cardiología de San Marino, Marco Zavatta; **Serbia:** Sociedad de Cardiología de Serbia, Tatjana Potpara; **Suecia:** Sociedad Sueca de Cardiología, Frieder Braunschweig; **Suiza:** Sociedad Suiza de Cardiología, Dipen Shah; **Túnez:** Sociedad Tunecina de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Ag Sana Ouali; **Turquía:** Sociedad Turca de Cardiología, Mesut Demir; **Ucrania:** Asociación Ucraniana de Cardiología, Oleg Sychov.

20. BIBLIOGRAFÍA

- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47.
- Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112:1142-7.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-53.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042-6.
- 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;285:2370-5.
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746-51.
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20.
- Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44:3103-8.
- Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001486.
- McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126:e143-6.
- Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167:1807-24.
- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N-9N.
- Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol*. 2013;167:2412-20.
- Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, Zhu J, Jansky P, Sigamani A, Morillo CA, Liu L, Damasceno A, Grinvalds A, Nakamya J, Reilly PA, Keltai K, Van Gelder IC, Yusufali AH, Watanabe E, Wallentin L, Connolly SJ, Yusuf S, RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014;129:1568-76.
- Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Gamra H, Alam S, Ponikowski P, Lewalter T, Rosenqvist M, Steg PG. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:632-9.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:2920-5.
- 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 re-view and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520-6.
- 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;370:2478-86.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:154-62.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-52.
- 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;113:359-64.
- Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34:1061-7.
- Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235-43.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995;98:476-84.
- Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, Edvardsson N, Terent A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke*. 2012;7:276-81.
- Gronk 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;44:3357-64.
- Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*. 1997;28:316-21.
- Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation

- in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008;29:2125–32.
30. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart*. 2013;99:542–7.
 31. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, Yusuf S. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ*. 2012;184:E329–36.
 32. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119:448.e1–19.
 33. von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P, Ladwig KH. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis—data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace*. 2015;17:1354–62.
 34. 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 Out-comes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;167:735–42.e2.
 35. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, Meinertz T. Management of patients with atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol*. 2014;37:277–84.
 36. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90:286–92.
 37. 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;4:313–20.
 38. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67.
 39. 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;383:955–62.
 40. 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;166:442–8.
 41. 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;160:760–73.
 42. 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;35:3365–76.
 43. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, Eikelboom J, Themeles E, Ezekowitz M, Wallentin L, Yusuf S, RE-LY Investigators. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*. 2013;128:2192–201.
 44. Senoo K, Lip GY, Lane DA, Buller HR, Kotecha D. Residual risk of stroke and death in anticoagulated patients according to the type of atrial fibrillation: AMA-DEUS Trial. *Stroke*. 2015;46:2523–8.
 45. 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;174:107–14.
 46. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Odotayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;532:h7013.
 47. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:321–32.
 48. Andersson T, Magnusson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. Gender-related differences in risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients hospitalized with incident atrial fibrillation without concomitant diseases: A nationwide cohort study of 9519 patients. *Int J Cardiol*. 2014;177:91–9.
 49. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, Go AS. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005;112:1687–91.
 50. Panchoy SB, Sharma PS, Panchoy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol*. 2014;113:485–90.
 51. 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.
 52. Ball J, Carrington MJ, Wood KA, Stewart S, SAFETY Investigators. Women versus men with chronic atrial fibrillation: insights from the Standard versus Atrial Fibrillation spEcific management study (SAFETY). *PLoS One*. 2013;8:e65795.
 53. Hughes M, Lip GY. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM*. 2007;100:599–607.
 54. Roten L, Rimoldi SF, Schwick N, Sakata T, Heimgartner C, Fuhrer J, Delacretaz E, Tanner H. Gender differences in patients referred for atrial fibrillation management to a tertiary center. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:622–6.
 55. Forleo GB, Tondo C, De Luca L, Dello Russo A, Casella M, De Sanctis V, Clementi F, Fagundes RL, Leo R, Romeo F, Mantica M. Gender-related differences in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2007;9:613–20.
 56. Henry L, Hunt S, Holmes SD, Martin LM, Ad N. Are there gender differences in outcomes after the Cox-Maze procedure for atrial fibrillation? *Innovations (Phila)*. 2013;8:190–8.
 57. Michelena HI, Powell BD, Brady PA, Friedman PA, Ezekowitz MD. Gender in atrial fibrillation: Ten years later. *Gen Med*. 2010;7:206–17.
 58. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004;291:2851–5.
 59. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:917–21.
 60. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, Arking DE, Muller-Nurasyid M, Krijthe BP, Lubitz SA, Bis JC, Chung MK, Dorr M, Ozaki K, Roberts JD, Smith JG, Pfeuffer A, Sinner MF, Lohman K, Ding J, Smith NL, Smith JD, Rienstra M, Rice KM, Van Wagener DR, Magnani JW, Wakili R, Clauss S, Rotter JJ, Steinbeck G, Launer LJ, Davies RW, Borkovich M, Harris TB, Lin H, Volker U, Volzke H, Milan DJ, Hofman A, Boerwinkle E, Chen LY, Soliman EZ, Voight BF, Li G, Chakravarti A, Kubo M, Tedrow UB, Rose LM, Ridker PM, Conen D, Tsunoda T, Furukawa T, Sotoodehnia N, Xu S, Kamatani N, Levy D, Nakamura Y, Parvez B, Mahida S, Furie KL, Rosand J, Muhammad R, Psaty BM, Meitinger T, Perz S, Wichmann HE, Witteman JC, Kao WH, Kathiresan S, Roden DM, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, McKnight B, Sjogren M, Newman AB, Liu Y, Gollob MH, Melander O, Tanaka T, Stricker BH, Felix SB, Alonso A, Darbar D, Barnard J, Chasman DI, Heckbert SR, Benjamin EJ, Gudnason V, Kaab S. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2012;44:670–5.
 61. Olesen MS, Nielsen MW, Haunso S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet*. 2014;22:297–306.
 62. Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, Bis JC, Lin H, Chung MK, Nielsen JB, Lubitz SA, Krijthe BP, Magnani JW, Ye J, Gollob MH, Tsunoda T, Muller-Nurasyid M, Lichtner P, Peters A, Dolmatova E, Kubo M, Smith JD, Psaty BM, Smith NL, Jukema JW, Chasman DI, Albert CM, Ebana Y, Furukawa T, Macfarlane PW, Harris TB, Darbar D, Dorr M, Holst AG, Svendsen JH, Hofman A, Uitterlinden AG, Gudnason V, Isobe M, Malik R, Dichgans M, Rosand J, Van Wagener DR, METASTROKE Consortium, AFGen Consortium, Benjamin EJ, Mulla J, Melander O, Heckbert SR, Ford I, Liu Y, Barnard J, Olesen MS, Stricker BH, Tanaka T, Kaab S, Ellinor PT. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130:1225–35.
 63. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, Holm H, Sigurdsson A, Jonasdóttir A, Baker A, Thorleifsson G, Kristjánsson K, Pálsson A, Blondal T, Sulem P, Backman VM, Hardarson GA, Palsdóttir E, Helgason A, Sigurjonsdóttir R, Sverrisson JT, Kostulas K, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Furie KL, Greenberg SM, Sale M, Kelly P, MacRae CA, Smith EE, Rosand J, Hillert J, Ma RC, Ellinor PT, Thorgerisson G, Gulcher JR, Kong A, Thorsteinsdóttir U, Stefansson K. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007;448:353–7.
 64. Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, Krijthe BP, Chasman DI, Barnard J, Kleber ME, Dorr M, Ozaki K, Smith AV, Muller-Nurasyid M, Walter S, Agarwal SK, Bis JC, Brody JA, Chen LY, Everitt BM, Ford I, Francom OH, Harris TB, Hofman A, Kaab S, Mahida S, Kathiresan S, Kubo M, Launer LJ, Macfarlane PW, Magnani JW, McKnight B, McManus DD, Peters A, Psaty BM, Rose LM, Rotter JJ, Silbernagel G, Smith JD, Sotoodehnia N, Stott DJ, Taylor KD, Tomaschitz A, Tsunoda T, Uitterlinden AG, Van Wagener DR, Volker U, Volzke H, Murabito JM, Sinner MF, Gudnason V, Felix SB, Marz W, Chung M, Albert CM, Stricker BH, Tanaka T, Heckbert SR, Jukema JW, Alonso A, Benjamin EJ, Ellinor PT. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1200–10.
 65. Lemmens R, Buyschaert I, Geelen V, Fernandez-Cadenas I, Montaner J, Schmidt H, Schmidt R, Attia J, Maguire J, Levi C, Jood K, Blomstrand C, Jern C, Wnuk M, Slowik A, Lambrechts D, Thijs V, International Stroke Genetics Consortium. The association of the 4q25 susceptibility variant for atrial fibrillation with stroke is limited to stroke of cardioembolic etiology. *Stroke*. 2010;41:1850–7.
 66. Tada H, Shiffman D, Smith JG, Sjogren M, Lubitz SA, Ellinor PT, Louie JZ, Catanese JJ, Engstrom G, Devlin JJ, Kathiresan S, Melander O. Twelve-single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke. *Stroke*. 2014;45:2856–62.
 67. Wang J, Klysk E, Sood S, Johnson RL, Wehrens XH, Martin JF. Pitx2 prevents susceptibility to atrial arrhythmias by inhibiting left-sided pacemaker specification. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:9753–8.
 68. Franco D, Chinchilla A, Daimi H, Dominguez JN, Aranega A. Modulation of conductive elements by Pitx2 and their impact on atrial arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res*. 2011;91:223–31.
 69. Kirchhof P, Kahr PC, Kaese S, Piccini I, Vokshi I, Scheld HH, Rotering H, Fortmueller L, Laakmann S, Verheule S, Schotten U, Fabritz L, Brown NA. PITX2c is expressed in the adult left atrium, and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:123–33.

70. Wang J, Bai Y, Li N, Ye W, Zhang M, Greene SB, Tao Y, Chen Y, Wehrens XH, Martin JF. Pitx2-microRNA pathway that delimits sinoatrial node development and inhibits predisposition to atrial fibrillation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:9181-6.
71. Husser D, Adams V, Piorkowski C, Hindricks G, Bollmann A. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:747-53.
72. Parvez B, Shoemaker MB, Muhammad R, Richardson R, Jiang L, Blair MA, Roden DM, Darbar D. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion. *Heart Rhythm*. 2013;10:849-55.
73. Benjamin Shoemaker M, Muhammad R, Parvez B, White BW, Streur M, Song Y, Stubblefield T, Kucera G, Blair M, Rytlewski J, Parvathani S, Nagarakanti R, Saavedra P, Ellis CR, Patrick Whalen S, Roden DM, Darbar RD. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2013;10:394-400.
74. Parvez B, Vaglio J, Rowan S, Muhammad R, Kucera G, Stubblefield T, Carter S, Roden D, Darbar D. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:539-45.
75. Kirchhof P, Sipido KR, Cowie MR, Eschenhagen T, Fox KA, Katus H, Schroeder S, Schunkert H, Priori S, ESC CRT R&D and European Affairs Work Shop on Personalized Medicine. The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2014;35:3250-7.
76. Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E, Al Khatib S, Apostolakis S, Auricchio A, Bailleur C, Bax J, Benninger G, Blomstrom-Lundqvist C, Boersma L, Boriani G, Brandes A, Brown H, Brueckmann M, Calkins H, Casadei B, Clemens A, Crijns H, Derward R, Dobrev D, Ezekowitz M, Fetsch T, Gerth A, Gillis A, Gulizia M, Hack G, Haegeli L, Hatem S, Georg Hauser K, Heidbuchel H, Hernandez-Brichis J, Jais P, Kappenberger L, Kautzner J, Kim S, Kuck KH, Lane D, Leate A, Lewalter T, Meyer R, Mont L, Moses G, Mueller M, Munzel F, Nabauer M, Nielsen JC, Oeff M, Oto A, Pieske B, Pisters R, Potpara T, Rasmussen L, Ravens U, Reiffel J, Richard-Lordereau I, Schafer H, Schotten U, Stegink W, Stein K, Steinbeck G, Szumowski L, Tavazzi L, Themistoclakis S, Thomsen K, Van Gelder IC, von Stritzky B, Vincent A, Werring D, Willems S, Lip GY, Camm AJ. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETWORK/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2013;15:1540-56.
77. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollub M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP, Heart Rhythm Society, European Heart Rhythm Association. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13:1077-109.
78. Anne W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, Ector H, Heidbuchel H. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2005;67:655-66.
79. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother*. 2010;64:177-83.
80. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*. 2009;6:454-60.
81. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96:1180-4.
82. Venticlef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, Amour J, Leprince P, Dutoir A, Clement K, Hatem SN. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipokines. *Eur Heart J*. 2013;36:795-805a.
83. Rocken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, Roessner A, Goette A. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;106:2091-7.
84. Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, Schoendube F, Hanrath P, Allessie MA. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;103:691-8.
85. Allessie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, Crijns HJ. Electrophysiological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:606-15.
86. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5:182-209.
87. Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation*. 2002;105:2672-8.
88. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasadly M, Lau DH, Leong DP, Brooks AG, Young GD, Kistler PM, Kalman JM, Worthley MI, Sanders P. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:852-60.
89. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J*. 2013;34:1475-80.
90. Xu J, Cui G, Esmailian F, Plunkett M, Marelli D, Ardehali A, Odum J, Laks H, Sen L. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109:363-8.
91. Gramley F, Lorenzen J, Plieniene J, Rakauskas M, Benetis R, Schmid M, Autschbach R, Knackstedt C, Schimpf T, Mischke K, Gressner A, Hanrath P, Kelm M, Schauerer P. Decreased plasminogen activator inhibitor and tissue metalloproteinase inhibitor expression may promote increased metalloproteinase activity with increasing duration of human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:1076-82.
92. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2014;102:205-13.
93. Leone O, Boriani G, Chiappini B, Pacini D, Cenacchi G, Martin Suarez S, Rapezzi C, Bacchi Reggiani ML, Marinelli G. Amyloid deposition as a cause of atrial remodeling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2004;25:1237-41.
94. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, Knaut M, Ravens U. The G protein-gated potassium current I(K,ACH) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112:3697-706.
95. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca2+ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res*. 1999;85:428-36.
96. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91:265-325.
97. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, Wehrens XH, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129:145-56.
98. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I, Sun Q, Wieland T, Ravens U, Nattel S, Wehrens XH, Dobrev D. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca2+ leak and increased Na+-Ca2+ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125:2059-70.
99. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebel T, Schaefer T, Stuhlmann D, Mehlhorn U, Kuhn-Regnier F, De Vivie ER, Dhein S. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:883-91.
100. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, Krajewska M, Krajewska S, Heimburger M, Aubier M, Mercadier JJ, Reed JC, Hatem SN. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1577-86.
101. Spach MS, Heidlage JF, Barr RC, Dolber PC. Cell size and communication: role in structural and electrical development and remodeling of the heart. *Heart Rhythm*. 2004;1:500-15.
102. Sklidis EI, Hamilos MI, Karalis IK, Chlouverakis G, Kochiadakis GE, Vardas PE. Iso-lated atrial microvascular dysfunction in patients with lone recurrent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2053-7.
103. Barretto AC, Mady C, Nussbacher A, Ianni BM, Oliveira SA, Jatene A, Ramires JA. Atrial fibrillation in endomyocardial fibrosis is a marker of worse prognosis. *Int J Cardiol*. 1998;67:19-25.
104. Levy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:2670-4.
105. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014;114:1500-15.
106. Christ T, Rozmaritsa N, Engel A, Berk E, Knaut M, Metzner K, Canteras M, Ravens U, Kaumann A. Arrhythmias, elicited by catecholamines and serotonin, vanish in human chronic atrial fibrillation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:11193-8.
107. Greiser M, Kerfant BG, Williams GS, Voigt N, Harks E, Dibb KM, Giese A, Meszaros J, Verheule S, Ravens U, Allessie MA, Gammie JS, van der Velden J, Lederer WJ, Dobrev D, Schotten U. Tachycardia-induced silencing of subcellular Ca2+ signaling in atrial myocytes. *J Clin Invest*. 2014;124:4759-72.
108. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-66.
109. Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, Lazzara R, Lockwood D, Scherlag BJ, Wu R, Po S. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:1067-75.
110. Atienza F, Almendral J, Moreno J, Vaidyanathan R, Talkachou A, Kalifa J, Arenal A, Villacastin JP, Torrecilla EG, Sanchez A, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Berenfeld O. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation*. 2006;114:2434-42.
111. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2000;101:194-9.
112. Sahadevan J, Ryu K, Peltz L, Khrestian CM, Stewart RW, Markowitz AH, Waldo AL. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation*. 2004;110:3293-9.
113. Sanders P, Nalliah CJ, Dubois R, Takahashi Y, Hocini M, Rotter M, Rostock T, Sacher F, Hsu LF, Jonsson A, O'Neill MD, Jais P, Haissaguerre M. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:965-72.
114. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959;58:59-70.
115. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101:406-26.
116. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:628-36.
117. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, Daly M, Attouf S, Zellerhoff S, Picat MQ, Quotb A, Jesel L, Lim H, Ploux S, Bordachar P, Atrial G, Meillet V, Ritter P, Derval N, Sacher F, Bernus O, Cochet H, Jais P, Dubois R. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130:530-8.

118. 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: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*. 2004;25:1385–94.
119. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbuicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*. 2005;112:307–13.
120. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J*. 2009;30:2969–77c.
121. 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;191:172–7.
122. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000;4:369–82.
123. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:967–75.
124. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, Avezum A, Diaz R, Hohnloser SH, Lewis BS, Shestakovska O, Wang J, Connolly SJ. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J*. 2015;36:281–7a.
125. Steinberg BA, Hellkamp AS, Likhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, Becker RC, Singer DE, Halperin JL, Hacke W, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Piccini JP. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*. 2015;36:288–96.
126. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, Rafferty JP, Bryan S, Davies M, Lip GY, Allan TF. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335:383.
127. Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, Reinhardt R, Hepp T, Kirchhof P, Aleynichenko E, Ringleb P, Hacke W, Veltkamp R. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke*. 2012;43:2689–94.
128. 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 BK, 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;370:2467–77.
129. Friberg L, Engdahl J, Frykman V, Sventenberg E, Levin LA, Rosenqvist M. Population screening of 75- and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (STROKESTOP). *Europace*. 2013;15:135–40.
130. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Iles R, Lip GY, Davies MK. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace*. 2012;14:1553–9.
131. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Rafferty 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.
132. Aronsson M, Sventenberg 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;17:1023–9.
133. 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;17:207–14.
134. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2013;110:213–22.
135. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation*. 2013;127:930–7.
136. Kaleschke G, Hoffmann B, Drewitz I, Steinbeck G, Naebauer M, Goette A, Breithardt G, Kirchhof P. Prospective, multicentre validation of a simple, patient-operated electrocardiographic system for the detection of arrhythmias and electrocardiographic changes. *Europace*. 2009;11:1362–8.
137. Tieleman RG, Plantinga Y, Rinke D, Bartels GL, Pasma JL, Cator R, Hofman C, Houben RP. Validation and clinical use of a novel diagnostic device for screening of atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16:1291–5.
138. Barrett PM, Komatireddy R, Haaser S, Topol S, Sheard J, Encinas J, Fought AJ, Topol EJ. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. *Am J Med*. 2014;127:95.e11–97.
139. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, Krass I, McLachlan AJ, Redfern J, Bennett AA, Biffa T, Bauman A, Martinez C, Wallenhorst C, Lau JK, Brieger DB, Sy RW, Freedman SB. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost*. 2014;111:1167–76.
140. Quinn FR, Gladstone D. Screening for undiagnosed atrial fibrillation in the community. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29:28–35.
141. 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;366:120–9.
142. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck KH, Lebedev D, Rieger G, Purerfellner H. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation - results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:141–7.
143. 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, Halytska M, Deng WQ, Israel CW, Healey JS, ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129:2094–9.
144. Boriani G, Glotzer 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;35:508–16.
145. Santini M, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, Proclemer A, Padeletti L, Catanzariti D, Molon G, Botto GL, La Rocca L, Grammatico A, Boriani G. Device-detected atrial tachyarrhythmias predict adverse outcome in real-world patients with implantable biventricular defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:167–72.
146. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, Ezekowitz MD, Hilker C, Koehler J, Ziegler PD. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm*. 2011;8:1416–23.
147. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, Miller C, Qi D, Ziegler PD. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:474–80.
148. Lamas G. How much atrial fibrillation is too much atrial fibrillation? *N Engl J Med*. 2012;366:178–80.
149. 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, Heidebuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Aunes-Jansson M, Blomstrom-Lundqvist C, Borentain M, Breitenstein S, Brueckmann M, Cater N, Clemens A, Dobrev D, Dubner S, Edwardsson NG, Friberg L, Goette A, Gulizia M, Hatala R, Horwood J, Szumowski L, Kappenberger L, Kautzner J, Leite A, Lobban T, Meyer R, Millerhagen J, Morgan J, Muenzel F, Nabauer M, Baertels C, Oeff M, Paar D, Polifka J, Ravens U, Rosin I, Stegink W, Steinbeck G, Vardas P, Vincent A, Walter M, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options—a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NET-work/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012;14:8–27.
150. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Ezekowitz M, Diener H, Heidebuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Vardas P, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost*. 2011;106:1012–9.
151. Spósito 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;14:377–87.
152. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, Diener HC, Di Lazzaro V, Rymer MM, Hogge L, Rogers TB, Ziegler PD, Assar MD. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology*. 2016;86:261–9.
153. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE III. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35–41.
154. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ, Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13:429–38.
155. Mant J, Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Murray ET, Holder R, Davies M, Lip GY. Accuracy of diagnosing atrial fibrillation on electrocardiogram by primary care practitioners and interpretative diagnostic software: analysis of data from screening for atrial fibrillation in the elderly (SAFE) trial. *BMJ*. 2007;335:380.
156. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:47–52.
157. Sventenberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131:2176–184.
158. Bun SS, Latcu DG, Marchlinski F, Saoudi N. Atrial flutter: more than just one of a kind. *Eur Heart J*. 2015;36:2356–63.
159. Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, Hayes J, Eaker E, Vidaillet H. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2242–6.
160. Halligan SC, Gersh BJ, Brown RD Jr, Rosales AG, Munger TM, Shen WK, Hammill SC, Friedman PA. The natural history of lone atrial flutter. *Ann Intern Med*. 2004;140:265–8.
161. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007;115:3050–6.
162. Gillis AM, Rose MS. Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *Am J Cardiol*. 2000;85:1445–50.

163. 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;63:2840-8.
164. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, Fauchier L. Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol.* 2013;167:2682-7.
165. Lee G, Sanders P, Kalman JM. Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. *Lancet.* 2012;380:1509-19.
166. 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;63:1715-23.
167. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.* 2014;114:1453-68.
168. Chao TF, Suenari C, Chang SL, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Tai CT, Tsao HM, Li CH, Ueng KC, Wu TJ, Chen SA. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Am J Cardiol.* 2010;106:1615-20.
169. Albertsen IE, Rasmussen LH, Lane DA, Overvad TF, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. The impact of smoking on thromboembolism and mortality in patients with incident atrial fibrillation: insights from the Danish Diet, Cancer, and Health study. *Chest.* 2014;145:559-66.
170. 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;99:1093-9.
171. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G, Kholmovski E, McGann CJ, Parker D, Brachmann J, Macleod RS, Marrouche NF. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:831-8.
172. Neilan TG, Shah RV, Abbasi SA, Farhad H, Groarke JD, Dodson JA, Coelho-Filho O, McMullan CJ, Heydari B, Michaud GF, John RM, van der Geest R, Steigner ML, Blankstein R, Jerosch-Herold M, Kwong RY. The incidence, pattern, and prognostic value of left ventricular myocardial scar by late gadolinium enhancement in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2205-14.
173. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA.* 2014;311:498-506.
174. Bonizzi P, Zeemering S, Karel JM, Di Marco LY, Uldry L, Van Zaen J, Vesin JM, Schotten U. Systematic comparison of non-invasive measures for the assessment of atrial fibrillation complexity: a step forward towards standardization of atrial fibrillation electrogram analysis. *Europace.* 2014;17:318-25.
175. Kirchhof P, Breithardt G, Bax J, Benninger C, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Brandes A, Brown H, Brueckmann M, Calkins H, Calvert M, Christoffels V, Crijns H, Dobrev D, Ellinor P, Fabritz L, Fetsch T, Freedman SB, Gerth A, Goette A, Guasch E, Hack G, Haegeli L, Hatem S, Haeusler KG, Heidebuchel H, Heinrich Nols J, Hidden-Lucet F, Hindricks G, Juul-Moller S, Kaab S, Kappenberger L, Kespohl S, Kotecha D, Lane DA, Leate A, Lewalter T, Meyer R, Mont L, Munzel F, Nabauer M, Nielsen JC, Oeff M, Oldgren J, Oto A, Piccini JP, Pilmeyer A, Potpara T, Ravens U, Reinecke H, Rostock T, Rustige J, Savellieva I, Schnabel R, Schotten U, Schwichtenberg L, Sinner MF, Steinbeck G, Stoll M, Tavazzi L, Themistoclakis S, Tse HF, Van Gelder IC, Vardas PE, Varpula T, Vincent A, Werring D, Willems S, Ziegler A, Lip GY, Camm AJ. A road-map to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace.* 2016;18:37-50.
176. Fabritz L, Guasch E, Antoniadis C, Bardinet I, Benninger G, Betts TR, Brand E, Breithardt G, Bucklar-Suchankova G, Camm AJ, Cartlidge D, Casadei B, Chua WW, Crijns HJ, Deeks J, Hatem S, Hidden-Lucet F, Kaab S, Maniadaakis N, Martin S, Mont L, Reinecke H, Sinner MF, Schotten U, Southwood T, Stoll M, Vardas P, Wakili R, West A, Ziegler A, Kirchhof P. Expert consensus document: Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to under-pin personalized prevention and treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:230-7.
177. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, Camm J, Akhtar M, Luderitz B. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1303-9.
178. Sears SF, Serber ER, Alvarez LG, Schwartzman DS, Hoyt RH, Ujhelyi MR. Understanding atrial symptom reports: objective versus subjective predictors. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:801-7.
179. Peinado R, Arribas F, Ormaetxe JM, Badia X. Variation in quality of life with type of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1402-9.
180. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Lewalter T, Merioua I, Murin J, Naditch-Brule L, Ponikowski P, Rosenqvist M, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Brette S, Neill 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.
181. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) Study investigators. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J.* 2003;24:1430-6.
182. Pepine CJ. Effects of pharmacologic therapy on health-related quality of life in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review of randomized and nonrandomized trials. *Clin Med Insights Cardiol.* 2013;7:1-20.
183. Hagens VE, Rancho AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, Kingma JH, Crijns HJ, Van Gelder IC, RACE Study Group. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:241-7.
184. 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;41:1697-702.
185. 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;61:1894-903.
186. 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;125:2933-43.
187. Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, Perulero N, Ramirez P, Badia X. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2010;12:364-70.
188. Spertus J, Dorian P, Buben R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds MR, Lakkireddy DR, Wimmer AP, Bhandari A, Burk C. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:15-25.
189. Dorian P, Burk C, Mullin CM, Buben R, Godejohn D, Reynolds MR, Lakkireddy DR, Wimmer AP, Bhandari A, Spertus J. Interpreting changes in quality of life in atrial fibrillation: How much change is meaningful? *Am Heart J.* 2013;166:381-7.e8.
190. Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQLA) Project. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:903-12.
191. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonsel G, Badia X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011;20:1727-36.
192. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J.* 2007;28:2803-17.
193. Dorian P, Cvikotic SS, Kerr CR, Crystal E, Gillis AM, Guerra PG, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Wyse DG. A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale. *Can J Cardiol.* 2006;22:383-6.
194. 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.
195. 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;17:1777-86.
196. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, Chang P, Peterson ED, Piccini JP, Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8:393-402.
197. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Petrescu L, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med.* 2015;128:509-518.e2.
198. Szymanski FM, Filipiak KJ, Karpinski G, Platek AE, Opolski G. Occurrence of poor sleep quality in atrial fibrillation patients according to the EHRA score. *Acta Cardiol.* 2014;69:291-6.
199. 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;16:965-72.
200. Meinertz T, Kirch W, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P, ATRIUM investigators. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol.* 2011;100:897-905.
201. 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;11:423-34.
202. von Eisenhart Rothe AF, Goette A, Kirchhof P, Breithardt G, Limbourg T, Calvert M, Baumert J, Ladwig KH. Depression in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients: a cross-sectional comparison of patients enrolled in two large clinical trials. *Europace.* 2014;16:812-9.
203. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasadly 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;64:2222-31.
204. 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;310:2050-60.
205. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96:2455-61.
 206. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardtsen J, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Hansen PR, Pedersen OD, Torp-Pedersen C, Gislason GH. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7895.
 207. Kim EJ, Lyass A, Wang N, Massaro JM, Fox CS, Benjamin EJ, Magnani JW. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am Heart J*. 2014;167:123-6.
 208. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, Tieleman RG, Van der Harst P, Hillege HL, Van Gilst WH, Van Gelder IC, Rienstra M. Incidence of atrial fibrillation and relationship with cardiovascular events, heart failure, and mortality: A community-based study from the Netherlands. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1000-7.
 209. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003;21:1012-6.
 210. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:565-571.
 211. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W, Warnock DG, Muntner P. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:26-32.
 212. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, Eberly LE, Alonso A. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm*. 2011;8:1160-6.
 213. Larsson SC, Drcs N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:281-9.
 214. 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;103:1572-7.
 215. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9:123-7.
 216. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Euro-pace*. 2011;13:ii13-7.
 217. Wodchis WP, Bhatia RS, Leblanc K, Meshkat N, Morra D. A review of the cost of atrial fibrillation. *Value Health*. 2012;15:240-8.
 218. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*. 2015;36:3250-7.
 219. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, Puu M, Yusuf S, Pfeffer MA. 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.
 220. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic re-view and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;203: 660-6.
 221. Mamas MA, Caldwell J, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neynes L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:676-83.
 222. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruitlope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*;doi:10.1093/eurheartj/ehw128. Published online ahead of print 20 May 2016.
 223. Lip GY, Heinzel FR, Gaita F, Juanatey JR, Le Heuzey JY, Potpara T, Svendsen JH, Vos MA, Anker SD, Coats AJ, Haverkamp W, Manolis AS, Chung MK, Sanders P, Pieske B, Gorenek B, Lane D, Boriani G, Linde C, Hindricks G, Tsutsui H, Homma S, Brownstein S, Nielsen JC, Lainscak M, Crespo-Leiro M, Piepoli M, Seferovic P, Savelitzka I. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2016;18:12-36.
 224. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
 225. 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.
 226. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, Bunch TJ, Schilling RJ, Hunter RJ, Pappone C, Neumann T, Noelker G, Fiala M, Bertaglia E, Frontera A, Duncan E, Nalliah C, Jais P, Weerasooriya R, Kalman JM, Gaita F. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:1011-8.
 227. Ganesan AN, Nandal S, Luker J, Pathak RK, Mahajan R, Twomey D, Lau DH, Sanders P. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart Lung Circ*. 2015;24:270-80.
 228. 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;359:1778-85.
 229. Gupta S, Figueredo VM. Tachycardia mediated cardiomyopathy: pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. *Int J Cardiol*. 2014;172:40-6.
 230. Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Tomita N, Niki T, Yamaguchi K, Koshiba K, Yagi S, Taketani Y, Iwase T, Soeki T, Wakatsuki T, Akaike M, Sata M. Clinical utility of single-beat E/e' obtained by simultaneous recording of flow and tissue Doppler velocities in atrial fibrillation with preserved systolic function. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:1147-56.
 231. Li C, Zhang J, Zhou C, Huang L, Tang H, Rao L. Will simultaneous measurement of E/e' index facilitate the non-invasive assessment of left ventricular filling pressure in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:296-301.
 232. Senechal M, O'Connor K, Deblois J, Magne J, Dumesnil JG, Pibarot P, Bergeron S, Poirier P. A simple Doppler echocardiography method to evaluate pulmonary capillary wedge pressure in patients with atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2008;25:57-63.
 233. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, Kim HC. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:927-31.
 234. Wada Y, Murata K, Tanaka T, Nose Y, Kihara C, Uchida K, Okuda S, Susa T, Kishida Y, Matsuzaki M. Simultaneous Doppler tracing of transmitral inflow and mitral annular velocity as an estimate of elevated left ventricular filling pressure in patients with atrial fibrillation. *Circ J*. 2012;76:675-81.
 235. Kelly JP, Mentz RJ, Mebazaa A, Voors AA, Butler J, Roessig L, Fuzat M, Zannad F, Pitt B, O'Connor CM, Lam CS. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1668-82.
 236. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2299-307.
 237. 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;45:1832-9.
 238. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther*. 2008;15:36-43.
 239. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olsson B, Puu M, Yusuf S, CHARM Investigators. 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.
 240. GISSI-AF Investigators, Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, Lucci D, Di Pasquale G, Tognoni G. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:1606-17.
 241. 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.
 242. Active I Investigators, Yusuf S, Healey JS, Pogue J, Chrolavicius S, Flather M, Hart RG, Hohnloser SH, Joyner CD, Pfeffer MA, Connolly SJ. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:928-38.
 243. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B. 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;59:1598-603.
 244. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansgore 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;35:1669-77.
 245. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2014;35:1205-14.
 246. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlof 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;45:712-9.
 247. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, Lip GY, Narkiewicz K, Parati G, Redon J, Schmieder R, Tsioufis C, Mancia G. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:239-52.
 248. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation*. 2002;106:331-6.
 249. Ueng K-C, Tsai T-P, Yu W-C, Tsai C-F, Lin M-C, Chan K-C, Chen C-Y, Wu D-J, Lin C-S, Chen S-A. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J*. 2003;24:2090-8.
 250. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2006;152:217-22.

251. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, Abdelnoor M, Smith P, Arnesen H. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2007;99:1544–8.
252. Furber CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 1994;74:236–41.
253. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33:2451–96.
254. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2438–88.
255. Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JP, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2005;26:2422–34.
256. Moretti M, Fabris E, Morosini M, Merlo M, Barbati G, Pinamonti B, Gatti G, Pappalardo A, Sinagra G. Prognostic significance of atrial fibrillation and severity of symptoms of heart failure in patients with low gradient aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2014;114:1722–8.
257. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Sundt TM III. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg.* 2007;84:434–42; discussion 442–433.
258. Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, Sundt TM III, 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;82:1392–99.
259. Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, Tanaka K, Tohbaru 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;26:1866–72.
260. 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.
261. 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;115:220–6.
262. Barbash IM, Minha S, Ben-Dor I, Dvir D, Torguson R, Aly M, Bond E, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Predictors and clinical implications of atrial fibrillation in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85:468–77.
263. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke.* 1988;19:937–41.
264. Messika-Zeitoun D, Bellamy M, Avierinos JF, Breen J, Eusemann C, Rossi A, Behrenbeck T, Scott C, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Left atrial remodeling in mitral regurgitation—methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *Eur Heart J.* 2007;28:1773–81.
265. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, Ramos P, Nadal M, Tolosana JM, Arbelo E, Berruzo A, Sitges M, Brugada J, Mont L. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol.* 2013;168:4093–7.
266. Edner M, Caidahl K, Bergfeldt L, Darpo B, Edvardsson N, Rosenqvist M. Prospective study of left ventricular function after radiofrequency ablation of atrioventricular junction in patients with atrial fibrillation. *Br Heart J.* 1995;74:261–7.
267. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, Keane MG, Silvestry FE. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1474–81.
268. Kihara T, Gillinov AM, Takasaki K, Fukuda S, Song JM, Shiota M, Shiota T. Mitral regurgitation associated with mitral annular dilation in patients with lone atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Echocardiography.* 2009;26:885–9.
269. Zhou X, Otsuji Y, Yoshifuku S, Yuasa T, Zhang H, Takasaki K, Matsukida K, Kisanuki A, Minagoe S, Tei C. Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation. *Circ J.* 2002;66:913–6.
270. Ring L, Dutka DP, Wells FC, Fynn SP, Shapiro LM, Rana BS. Mechanisms of atrial mitral regurgitation: insights using 3D transoesophageal echo. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:500–8.
271. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:S1–44.
272. Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians’ survey. *Europace.* 2014;16:1720–5.
273. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:755–9.
274. Szekeley P. Systemic Embolism and Anticoagulant Prophylaxis in Rheumatic Heart Disease. *Br Med J.* 1964;1:1209–12.
275. De Caterina R, Camm AJ. What is ‘valvular’ atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J.* 2014;35:3328–35.
276. Goldstone AB, Patrick WL, Cohen JE, Aribena CN, Popat R, Woo YJ. Early surgical intervention or watchful waiting for the management of asymptomatic mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4:220–9.
277. Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, Conen D. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1421–8.
278. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A. 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;30:1128–35.
279. Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R, Siniscalchi M, Paolisso P, Carbonara O, Capoluongo MC, Lascar N, Pace C, Sardu C, Passavanti B, Barbieri M, Mauro C, Paolisso G. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2015;29:88–92.
280. Olson TM, Terzic A. Human K(ATP) channelopathies: diseases of metabolic homeostasis. *Pflugers Arch.* 2010;460:295–306.
281. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, VanWagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104:2886–91.
282. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:98–107.
283. Ziolo MT, Mohler PJ. Defining the role of oxidative stress in atrial fibrillation and diabetes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26:223–5.
284. 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;114:1217–22.
285. Overvad TF, Skjoth F, Lip GY, Lane DA, Albersen 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.
286. 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.
287. Lip GY, 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;147:1103–10.
288. Huxley RR, Miasalek 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;7:620–5.
289. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J.* 2006;27:96–106.
290. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;155:310–5.
291. 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;292:2471–7.
292. 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.e649–617.
293. Karason K, Molgaard H, Wikstrand J, Sjostrom L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol.* 1999;83:1242–7.
294. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1368–74.
295. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA.* 1999;282:2131–5.
296. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2159–69.
297. 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;66:985–96.
298. Cha YM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Shen WK, Munger TM, Rea RF, Brady PA, Jahangir A, Monahan KH, Hodge DO, Meverden RA, Gersh BJ, Hammill SC, Packer DL. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation.* 2008;117:2583–90.
299. Jongnarangsri K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Boonyapitit 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;19:668–72.
300. Guijian L, Jinchuan Y, Rongzeng D, Jun Q, JunW, Wenqing Z. Impact of body mass index on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:748–756.
 301. Zhuang J, Lu Y, Tang K, PengW, Xu Y. Influence of body mass index on recurrence and quality of life in atrial fibrillation patients after catheter ablation: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cardiol*. 2013;36:269–75.
 302. 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;50:234–42.
 303. Shoemaker MB, Muhammad R, Farrell M, Parvez B, White BW, Streum 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;111:368–73.
 304. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, D'Aloia A, Curnis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014, doi 10.2459/JCM.0000000000000043.
 305. Digby GC, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8:265–72.
 306. Lin YK, Lai MS, Chen YC, Cheng CC, Huang JH, Chen SA, Chen YJ, Lin CI. Hypoxia and reoxygenation modulate the arrhythmogenic activity of the pulmonary vein and atrium. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122:121–32.
 307. Linz D. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: atrial arrhythmogenic substrate of a different sort. *Am J Cardiol*. 2012;110:1071.
 308. 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, Gallingshouse 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;3:445–51.
 309. 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;62:300–5.
 310. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka 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;10:331–7.
 311. 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.
 312. 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;16:1309–14.
 313. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Orto MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2015;373:1095–105.
 314. Bitter T, Nolkner G, Vogt J, Prinz C, Horstkotte D, Oldenburg O. Predictors of recurrence in patients undergoing cryoballoon ablation for treatment of atrial fibrillation: the independent role of sleep-disordered breathing. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:18–25.
 315. 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.
 316. 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:S71–8.
 317. Roldan V, Marin F, Fernandez H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, Vicente V, Lip GY. Renal impairment in a "real-life" cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol*. 2013;111:1159–64.
 318. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Thrombosis 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 and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
 319. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gargales 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;365:981–92.
 320. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Polini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
 321. 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, Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–104.
 322. Page K, Marwick TH, Lee R, Grenfell R, Abhayaratna WP, Aggarwal A, Briffa TG, Cameron J, Davidson PM, Driscoll A, Garton-Smith J, Gascard DJ, Hickey A, Korczyk D, Mitchell JA, Sanders R, Spicer D, Stewart S, Wade V. A systematic approach to chronic heart failure care: a consensus statement. *Med J Aust*. 2014;201:146–50.
 323. Stock S, Pitcavage JM, Simic D, Altin S, Graf C, Feng W, Graf TR. Chronic care model strategies in the United States and Germany deliver patient-centered, high-quality diabetes care. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33:1540–8.
 324. Lundstrom H, Siersma V, Nielsen AB, Brodersen J, Reventlow S, Andersen PK, de Fine Olivarius N. The effectiveness of structured personal care of type 2 diabetes on recurrent outcomes: a 19 year follow-up of the study Diabetes Care in General Practice (DCGP). *Diabetologia*. 2014;57:1119–23.
 325. Berti D, Hendriks JM, Brandes A, Deaton C, Crijns HJ, Camm AJ, Hindricks G, Moons P, Heidebuchel H. A proposal for interdisciplinary, nurse-coordinated atrial fibrillation expert programmes as a way to structure daily practice. *Eur Heart J*. 2013;34:2725–30.
 326. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q*. 1996;74:511–44.
 327. Nieuwlaar R, Olsson SB, Lip GY, Camm AJ, Breithardt G, Capucci A, Meeder JG, Prins MH, Levy S, Crijns HJ, Euro Heart Survey Investigators. Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high-risk patients with atrial fibrillation. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2007;153:1006–12.
 328. Nuno R, Coleman K, Bengoa R, Sauto R. Integrated care for chronic conditions: the contribution of the ICC Framework. *Health Policy*. 2012;105:55–64.
 329. Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, Wegscheider K, Treszl A, Meinertz T, Oeff M, Ravens U, Breithardt G, Steinbeck G. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thromb Haemost*. 2011;105:1010–23.
 330. 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;33:2692–9.
 331. Hendriks J, Tomini F, van Asselt T, Crijns H, Vrijhoef H. Cost-effectiveness of a specialized atrial fibrillation clinic vs. usual care in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:1128–35.
 332. 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;385:775–84.
 333. Tran HN, Tafreshi J, Hernandez EA, Pai SM, Torres VI, Pai RG. A multidisciplinary atrial fibrillation clinic. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9:55–62.
 334. Conti A, Canuti E, Mariannini Y, Viviani G, Poggioni C, Boni V, Pini R, Vanni S, Padeletti L, Gensini GF. Clinical management of atrial fibrillation: early interventions, observation, and structured follow-up reduce hospitalizations. *Am J Emerg Med*. 2012;30:1962–9.
 335. 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:e002950.
 336. Peterson ED, Ho PM, Barton M, Beam C, Burgess LH, Casey DE Jr., Drozda JP Jr., Fonarow GC, Goff D Jr., Grady KL, King DE, King ML, Masoudi FA, Nielsen DR, Stankovic S, ACC/AHA/AACVPR/AAFP/ANA Concepts for Clinician-Patient Shared Accountability in Performance Measures: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circulation*. 2014;130:1984–94.
 337. Lane DA, Aguinaga L, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Dan GA, Hills MT, Hylek EM, LaHaye SA, Lip GY, Lobban T, Mandrola J, McCabe PJ, Pedersen SS, Pisters R, Stewart S, Wood K, Potpara TS, Gorenek B, Conti JB, Keegan R, Power S, Hendriks J, Ritter P, Calkins H, Violi F, Hurlwitz 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;17:1747–69.
 338. Hendriks JM, de Wit R, Vrijhoef HJ, Tieleman RG, Crijns HJ. An integrated chronic care program for patients with atrial fibrillation: study protocol and methodology for an ongoing prospective randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2010;47:1310–6.
 339. Donal E, Lip GY, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, Lederlin M, Mondillo S, Edvardsson T, Sitges M, Grapsa J, Garbi M, Senior R, Gimelli A, Potpara TS, Van Gelder IC, Gorenek B, Mabo P, Lancellotti P, Kuck KH, Popescu BA, Hindricks G, Habib G, Cosyns B, Delgado V, Haugaa KH, Muraru D, Nieman K, 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;17:355–83.
 340. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Filalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233–71.

341. Filion KB, Agarwal SK, Ballantyne CM, Eberg M, Hoogeveen RC, Huxley RR, Loefer LR, Nambi V, Soliman EZ, Alonso A. High-sensitivity cardiac troponin T and the risk of incident atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2015;169:31–8.
342. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, VanWagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:3006–10.
343. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C, Gottdiener JS, Kronmal RA. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2009;120:1768–74.
344. Bartel T, Erbel R, Acute Trial Investigators. Transoesophageal echocardiography for immediate and safe cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2001;22:2041–4.
345. Mahnkopf C, Mitlacher M, Brachmann J. [Relevance of magnetic resonance imaging for catheter ablation of atrial fibrillation]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2014;25:252–7.
346. Haemers P, Claus P, Willems R. The use of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnostic workup and treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:658937.
347. Ling LH, Kistler PM, Ellims AH, Iles LM, Lee G, Hughes GL, Kalman JM, Kaye DM, Taylor AJ. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2402–8.
348. Lewalter T, Ibrahim R, Albers B, Camm AJ. An update and current expert opinions on percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:652–6.
349. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2007;28:2803–17.
350. Alonso-Coello P, Montori VM, Sola I, Schunemann HJ, Devereaux P, Charles C, Roura M, Diaz MG, Souto JC, Alonso R, Oliver S, Ruiz R, Coll-Vinent B, Diez AJ, Gich I, Guyatt G. Values and preferences in oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation, physicians' and patients' perspectives: protocol for a two-phase study. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:221.
351. Lip GY, Al-Khatib SM, Cosio FG, Banerjee A, Savelieva I, Ruskin J, Blendea D, Nattel S, De Bono J, Conroy JM, Hess PL, Guasch E, Halperin JL, Kirchhof P, MD GC, Camm AJ. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001179.
352. Gøst-Rasmussen A, Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2015;13:495–504.
353. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;147:590–2.
354. 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;364:806–17.
355. 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. *Heart Rhythm*. 2015;12:e105–13.
356. Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL, Kirchhof P. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AF registry. *Thromb Haemost*. 2014;111:833–41.
357. O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE, Allen LA, Hylek E, Kowey PR, Gersh BJ, Fonarow GC, Koller CR, Ezekowitz MD, Mahaffey KW, Chang P, Peterson ED, Piccini JP, Singer DE. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J*. 2014;167:601–9.e1.
358. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:624–31.
359. Zalesak M, Siu K, Francis K, Yu C, Alvrtsyan H, Rao Y, Walker D, Sander S, Miyasato G, Matchar D, Sanchez H. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:567–74.
360. 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;125:773–8.
361. 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;159:677–85.
362. 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.
363. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, O'Donnell M, Hohnloser SH, Hankey GJ, Shestakovska O, Yusuf S, AVERROES Steering Committee and Investigators. 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;11:225–31.
364. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *JAMA*. 1998;279:1273–7.
365. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864–70.
366. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullo AL, Hellemons BS, Koefed BG, Laupacis A. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med*. 2003;163:936–43.
367. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasani 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;290:1049–56.
368. Lip GY, Nieuwlaet 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;137:263–72.
369. 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 R, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohnloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, ESC Committee for Practice Guidelines, European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12:1360–420.
370. Kirchhof P, Curtis AB, Skanes AC, Gillis AM, SamuelWann L, Camm AJ. Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association/European Association of Cardiothoracic Surgeons, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society, and the Canadian Cardiovascular Society. *Eur Heart J*. 2013;34:1471–4.
371. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoj O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124.
372. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:635–42.
373. Lip GY, Skjøth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1385–94.
374. Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, Bernard A, Angoulvant D, Ivanov F, Babuty D, Lip GY. Oral Anticoagulation and the Risk of Stroke or Death in Patients With Atrial Fibrillation and One Additional Stroke Risk Factor: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*. 2016;149:960–8.
375. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47:1364–7.
376. Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:225–32.
377. Lip GY, Skjøth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost*. 2015;114:826–34.
378. Mikkelsen AP, Lindhardsen J, Lip GY, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1745–51.
379. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GY, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2014;107:955–67.
380. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, Reilly PA, Vinereanu D, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation*. 2012;125:1605–16.
381. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, Gersh BJ, Hanna M, Hohnloser S, Horowitz J, Huber K, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Granger CB. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2274–84.
382. 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.
383. 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;151:713–9.
384. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat 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;138:1093–100.
385. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:395–401.
386. 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;33:1500–10.
387. 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;387:2302–11.
388. 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;36:3258–64.
389. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol*. 2011;90:1191–200.
390. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, Weeke P, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1460–7.
391. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost*. 2011;9:39–48.
392. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Vilchez JA, Valdes M, Vicente V, Lip GY. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2199–204.
393. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, Horowitz JD, Hylek EM, Lopes RD, Asberg S, Granger CB, Siegbahn A, ARISTOTLE Investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014;130:1847–58.
394. Raunso J, Selmer C, Olesen JB, Charlott MG, Olsen AM, Bretler DM, Nielsen JD, Dominguez H, Gadsboll N, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33:1886–92.
395. Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GY, Svensson PJ, Sjalander A. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost*. 2015;113:1370–7.
396. Graham DJ, Reichman ME, Werneck M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MaCurdy 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;131:157–64.
397. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest*. 2013;144:1555–63.
398. Lip GY, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT(2) R(2) score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2014;146:719–26.
399. Gallego P, Roldan V, Marin F, Galvez J, Valdes M, Vicente V, Lip GY. SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014;127:1083–8.
400. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobbmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F, RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2011;369:1206–14.
401. Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011–2013. *Europace*. 2015;17:187–93.
402. 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;63:2141–7.
403. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Kaatz S, Budaj A, Husted S, Yusuf S, Lip GY, Hart RG. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke*. 2012;43:3291–7.
404. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875–6.
405. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, Deenadayalu N, Jarolim P, Betcher J, Shi M, Brown K, Patel I, Mercuri M, Antman EM. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. 2015;385:2288–95.
406. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, Michalski F, Kohler C, Werth S, Sahin K, Tittel L, Hansel U, Weiss N. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124:955–62.
407. Camm AJ, Amarencu 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;37:1145–53.
408. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ, RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975–83.
409. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, Becker RC, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000521.
410. 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;367:625–35.
411. 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;44:1329–36.
412. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2599–604.
413. 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*. 2014;36:297–306.
414. Jun M, James MT, Manns BJ, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M, Perkovic V, Winkelmayer WC, Ma Z, Hemmelgarn BR. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ*. 2015;350:h246.
415. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, Noseworthy PA. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;117:69–75.
416. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467–507.
417. 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;27:3816–22.
418. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1339–48.
419. Wlazlowski V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, Kerr PG, Young EW, Robinson BM. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*. 2010;77:1098–106.
420. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2223–2233.
421. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2662–2668.
422. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, Tu JV, Behloul H, Guo H, Pilote L. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation*. 2014;129:1196–203.
423. Bode AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2471–82.
424. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015;131:972–79.
425. 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;129:961–70.
426. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paoloni 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;32:2387-94.
427. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanan F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33:2821-30.
428. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991;84:527-39.
429. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoj O, Hansen ML, Raunso J, Tolstrup JS, Hansen PR, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106:739-49.
430. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace*. 2014;16:631-8.
431. 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;367:1903-12.
432. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S, ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118:2029-37.
433. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S, ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066-78.
434. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, Koudstaal PJ, Petersen P, Perez-Gomez F, Knottnerus JA, Boode B, Ezekowitz MD, Singer DE. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40:1410-6.
435. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J*. 1962;24:349-57.
436. Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, Mataix L, NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1557-66.
437. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med*. 1960;52:741-9.
438. Wilson JK, Greenwood WF. The natural history of mitral stenosis. *Can Med Assoc J*. 1954;71:323-31.
439. Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E, Rosendaal FR. Warfarin and aspirin after heart-valve replacement. *N Engl J Med*. 1994;330:507-8; author reply 508-9.
440. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, Cheng NJ, Lin PJ, Chang CH. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med*. 1998;128:885-9.
441. 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.
442. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res*. 2009;124:37-41.
443. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2011;106:968-77.
444. 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 FV, 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;110:1087-107.
445. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127:634-40.
446. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, Sodhi N, Poddar KL, Garg A, Tuzcu EM, Kapadia SR. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:296-304.
447. Lewalter T, Kanagaratnam P, Schmidt B, Rosenqvist M, Nielsen-Kudsk JE, Ibrahim R, Albers BA, Camm AJ. Ischaemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk: opportunities and challenges for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Europace*. 2014;16:626-30.
448. Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, Lewalter T, Sievert H, Tondo C, Glikson M. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace*. 2014;16:1397-416.
449. 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.
450. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534-42.
451. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D. 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;127:720-9.
452. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V, Gordon N, Holmes D, PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1988-98.
453. 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;65:2614-23.
454. Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, Sick P, Sievert H. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2551-6.
455. Santoro G, Meucci F, Stocova M, Rezzaghi M, Mori F, Palmieri C, Paradossi U, Pastormerlo LE, Rosso G, Berti S. Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: implantation and up to four years follow-up of the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11:1188-94.
456. 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;8:42-8.
457. Pison L, Potpara TS, Chen J, Larsen TB, Bongiorno MG, Blomstrom-Lundqvist L. Left atrial appendage closure—indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2015;17:642-6.
458. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, Schultz JC, Di Biase L, Natale A, Burkhardt JD, Perashad 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 U.S. transcatheter LAA ligation consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:565-72.
459. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, Pokushalov E, Kische S, Schmitz T, Stein KM, Bergmann MW, 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*; doi:10.1093/eurheartj/ehv730. Published online ahead of print 27 January 2016.
460. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, Flechsenhar J, Neugebauer H, Juttler E, Grau A, Palm F, Rother J, Michels P, Hamann GF, Huwel J, Hagemann G, Barber B, Terborg C, Trostorf F, Bazner H, Roth A, Wohlrle J, Keller M, Schwarz M, Reimann G, Volkmann J, Mullges W, Kraft P, Classen J, Hohobch C, Horn M, Milewski A, Reichmann H, Schneider H, Schimmel E, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Witte O, Gunther A, Neumann-Haefelin T, Racs AE, Nueckel M, Erguth F, Kloska SP, Dorfler A, Kohrmann M, Schwab S, Huttner HB. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015;313:824-36.
461. 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;33:2644-52.
462. 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;150:288-93.
463. 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;47:847-54.
464. Whitlock RP, Vincent J, Blackall MH, Hirsh J, Fremes S, Novick R, Devereaux PJ, Teoh K, Lamy A, Connolly SJ, Yusuf S, Carrier M, Healey JS. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). *Can J Cardiol*. 2013;29:1443-7.
465. Aryana A, Singh SK, Singh SM, Gearoid O'Neill P, 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;12:1431-7.
466. 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, Moquette 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;372:1399-409.
467. Whitlock R, Healey J, Vincent J, Brady K, Teoh K, Royse A, Shah P, Guo Y, Alings M, Folkeringa RJ, Paparella D, Colli A, Meyer SR, Legare JF, Lamontagne F, Reents W, Boning A, Connolly S. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014;3:45-54.
468. Boersma LV, Castella M, van Boven W, Berrueto A, Yilmaz A, Nadal M, Sandoval E, Calvo N, Brugada J, Kelder J, Wijffels M, Mont L. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation*. 2012;125:23-30.

469. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener H. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32:2559-66.
470. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2007;6:1063-72.
471. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivolt JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, Del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W, Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384:1929-35.
472. Diener HC, Stanford S, Abdul-Rahim A, Christensen L, Hougaard KD, Bakhai A, Veltkamp R, Worthmann H. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and intracranial hemorrhage. *Expert Rev Neurother*. 2014;14:1019-28.
473. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke*. 2014;9:627-32.
474. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, Hernandez AF, Fonarow GC, Peterson ED. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA*. 2012;307:2600-8.
475. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, KamCW, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-20.
476. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhyar F, Spears J, Kulkarni AV, Singh S, Alqahtani A, Rochweg B, Alshahrani M, Murty NK, Alhazzani A, Yarascavitch B, Reddy K, Zaidat OO, Almenawer SA. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2015;314:1832-43.
477. 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;38:423-30.
478. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:625-51.
479. 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;9:1157-63.
480. 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;11:315-22.
481. 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;11:503-11.
482. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:3298-304.
483. Paciaroni M, Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2014;111:14-8.
484. 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;132:517-25.
485. Weber R, Brenck J, Diener HC. Antiplatelet therapy in cerebrovascular disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2012:519-46.
486. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, Halinen MO, Horrow J, Halperin JL. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J*. 2006;152:967-73.
487. Yung D, Kapral MK, Asllani E, Fang J, Lee DS, Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol*. 2012;28:33-9.
488. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace*. 2013;15:787-97.
489. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsoufis C, van de Borne P, 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, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hiti J, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsoufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219.
490. 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 (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363-72.
491. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, White HD, Paolini JF, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Patel MR, Sherwood MW, Becker RC, Halperin JL, Hacke W, Singer DE, Hankey GJ, Breithardt G, Fox KA, Califf RM, ROCKETAF Investigators. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKETAF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:891-900.
492. Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h1585.
493. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, Shah ND. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ*. 2015;350:h1857.
494. Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiology*. 2016;1:172-80.
495. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas 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;7:159-66.
496. Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K, Fauchier L, Lip GY. Prior history of falls and risk of outcomes in atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Am J Med*. 2014;127:972-8.
497. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009;102:268-78.
498. van Schie RM, Wadelius MI, Kamali F, Daly AK, Manolopoulos VG, de Boer A, Barallon R, Verhoef TI, Kirchheiner J, Haschke-Becher E, Briz M, Rosendaal FR, Redekop WK, Pirmohamed M, Maitland van der Zee AH. Genotype-guided dosing of coumarin derivatives: the European pharmacogenetics of anticoagulant therapy (EU-PACT) trial design. *Pharmacogenomics*. 2009;10:1687-95.
499. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, Limdi NA, Page D, Roden DM, Wagner MJ, Caldwell MD, Johnson JA. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009;360:753-64.
500. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, Kim RB, Roden DM, Stein CM. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*. 2008;358:999-1008.
501. Tang T, Liu J, Zuo K, Cheng J, Chen L, Lu C, Han S, Xu J, Jia Z, Ye M, Pei E, Zhang X, Li M. Genotype-Guided Dosing of Coumarin Anticoagulants: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015;20:387-94.
502. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL, BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-33.
503. Cuker A, Siegel DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1128-39.
504. Niessner A, Tamargo J, Morais J, Koller L, Wassmann S, Husted SE, Torp-Pedersen C, Kjeldsen K, Lewis BS, Drexel H, Kaski JC, Atar D, Storey RF, Lip GY, Verheugt FW, Agewall S. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management - a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*;doi:10.1093/eurheartj/ehv676. Published online ahead of print 24 December 2015.
505. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol*. 2004;57:1132-9.
506. Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, Schreuder FH, Tetri S, Tatlisumak T, Yan B, van Nieuwenhuizen KM, Dequatre-Ponchelle N, Lee-Archer M, Horstmann S, Wilson D, Pomero F, Masotti L, Lerpiniere C, Godoy DA, Cohen AS, Houben R, Salman RA, Pennati P, Fenoglio L, Werring D, Veltkamp R, Wood E, Dewey HM, Cordonnier C, Klijn CJ, Meligeni F, Davis SM, Huhtakangas J, Staals J, Rosand J, Meretoja A. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2015;78:54-62.
507. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015;385:2077-87.

508. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015;373:2413–24.
509. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:1736–45.
510. 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.
511. Felmeden DC, Lip GY. Antithrombotic therapy in hypertension: a Cochrane Systematic review. *J Hum Hypertens*. 2005;19:185–96.
512. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2015;132:194–204.
513. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, Gimeno JR, Sogorb F, Valdes M, Lip GYH. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:818–25.
514. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrøm SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170:1433–41.
515. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126:1185–93.
516. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541–619.
517. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Guttermann DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, Akl EA, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA, American College of Chest Physicians. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e637S–68S.
518. Rubboli A, Faxon DP, Juhani Airaksinen KE, Schlitt A, Marin F, Bhatt DL, Lip GYH. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. The 10th Anniversary Overview. *Thromb Haemostasis*. 2014;112:1080–7.
519. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, James S, Jonelid B, Steg G, Sundstrom J. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2013;34:1670–80.
520. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D, Storey RF, Bueno H, Collet JP, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M, Zamorano JL. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35:3155–79.
521. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM, ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009;374:29–38.
522. Saraff 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;61:2060–6.
523. Jackson LR II, Ju C, Zettler M, Messenger JC, Cohen DJ, Stone GW, Baker BA, Effron 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;8:1880–9.
524. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermaas AACM, Vis MM, Tijssen JGP, van 't Hof AW, ten Berg JM. 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;381:1107–15.
525. Braun OO, Bico B, Chaudhry U, Wagner H, Koul S, Tyden P, Schersten F, Jovinge S, Svensson PJ, Gustav Smith J, van der Pals J. Concomitant use of warfarin and ticagrelor as an alternative to triple antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome. *Thromb Res*. 2015;135:26–30.
526. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J*. 2009;85:303–12.
527. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2004;22:35–45.
528. 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. In: *J Fam Practice*. 2000;49:47–59.
529. Schreck DM, Rivera AR, Tricarico VJ. Emergency management of atrial fibrillation and flutter: intravenous diltiazem versus intravenous digoxin. *Ann Emerg Med*. 1997;29:135–40.
530. 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;37:2174–9; quiz 2180.
531. 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;135:739–47.
532. 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;20:222–30.
533. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation*. 2012;125:945–57.
534. Elkayam U. Calcium channel blockers in heart failure. *Cardiology*. 1998;89:38–46.
535. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation*. 1991;83:52–60.
536. 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;81:594–8.
537. 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;29:1149–53.
538. 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;16:521–8.
539. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines. Atrial fibrillation: management. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg180/> (5 May 2016).
540. Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, Collins P, Packer M, Wikstrand J, Coats AJS, Cleland JGF, Kirchhof P, von Lueder TG, Rigby A, Andersson B, Lip GYH, van Veldhuisen DJ, Shibata MC, Wedel H, Böhm M, Flather MD. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of beta-blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1855.
541. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111:225–30.
542. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:517–24.
543. Goldberger ZD, Alexander GC. Digitalis use in contemporary clinical practice: refitting the foxglove. *JAMA Intern Med*. 2014;174:151–4.
544. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525–33.
545. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghiadu M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006;114:397–403.
546. Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. *Trends Cardiovascular Medicine*; doi:10.1016/j.tcm.2016.03.011. Published online ahead of print 30 March 2016.
547. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, Schmitt S, Holmes TH, Frayne SM, Phibbs CS, Yang F, Hoang DD, Ho PM, Heidenreich PA. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:660–8.
548. Hallberg P, Lindback J, Lindahl B, Stenestrand U, Melhus H. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:959–71.
549. Whitebeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegarra MM, Shah J, Morales G, Macaulay T, Sorrell VL, Campbell CL, Gurley J, Anaya P, Nasr H, Bai R, Di Biase L, Booth DC, Jondeau G, Natale A, Roy D, Smyth S, Moliterno DJ, Elayi CS. Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*. 2013;34:1481–8.
550. Gheorghiadu 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;34:1489-97.
551. 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.
 552. Andrey JL, Romero S, Garcia-Egido A, Escobar MA, Corzo R, Garcia-Dominguez G, Lechuga V, Gomez F. Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract*. 2011;65:1250-8.
 553. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, Thomas LE, Marzec LN, Pokorney SD, Gersh BJ, Go AS, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Peterson ED, Piccini JP, ORBIT-AF Investigators. Digoxin Use and Subsequent Outcomes Among Patients in a Contemporary Atrial Fibrillation Cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2691-8.
 554. Khand AU, Rankin AC, Martin V, 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;42:1944-51.
 555. 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;33:304-10.
 556. Koh KK, Kwon KS, Park HB, Baik SH, Park SJ, Lee KH, Kim EJ, Kim SH, Cho SK, Kim SS. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1995;75:88-90.
 557. Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;13:1-6.
 558. Tsuneda T, Yamashita T, Fukunami M, Kumagai K, Niwano S, Okumura K, Inoue H. Rate control and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: the Quality of Life and Atrial Fibrillation (QOLAF) Study. *Circ J*. 2006;70:965-70.
 559. ClinicalTrials.gov. Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02391337> (5 May 2016).
 560. 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;362:1363-73.
 561. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, Hillege HL, Tuininga YS, Van Veldhuisen DJ, Rancho 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;58:1795-803.
 562. 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;8:935-42.
 563. Queiroga A, Marshall HJ, Clune M, Gammage MD. Ablate and pace revisited: long term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. *Heart*. 2003;89:1035-8.
 564. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnold A, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace*. 2007;9:498-505.
 565. 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;20:343-8.
 566. 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.
 567. 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.
 568. Bradley DJ, Shen WK. Overview of management of atrial fibrillation in symptomatic elderly patients: pharmacologic therapy versus AV node ablation. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:284-7.
 569. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation*. 2000;101:1138-44.
 570. 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;344:1043-51.
 571. Hess PL, Jackson KP, Hasselblad V, Al-Khatib SM. Is cardiac resynchronization therapy an antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15:330.
 572. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation*. 2006;114:18-25.
 573. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivas 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, 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, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Alyeyev F, Bansch D, Baumgartner H, Bata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu 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;34:2281-329.
 574. 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;14:661-7.
 575. 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;9:777-81.
 576. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Alings M, Rienstra M, Van den Berg MP, Van Gelder IC, RACE II Investigators. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *Heart Rhythm*. 2014;11:1543-50.
 577. Koh KK, Song JH, Kwon KS, Park HB, Baik SH, Park YS, In HH, Moon TH, Park GS, Cho SK, Kim SS. Comparative study of efficacy and safety of low-dose diltiazem or betaxolol in combination with digoxin to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation: randomized crossover study. *Int J Cardiol*. 1995;52:167-74.
 578. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *PACE*. 2013;36:122-33.
 579. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:258-62.
 580. 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;5:CD005049.
 581. 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;342:913-20.
 582. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson IW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-77.
 583. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH, Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357:987-99.
 584. 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;380:238-46.
 585. 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;367:1587-95.
 586. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA, ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:333-40.
 587. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, Laroche C, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse GH, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines SA, Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2014;35:1466-78.
 588. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-78.
 589. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-33.
 590. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834-40.
 591. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P, Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest*. 2004;126:476-86.
 592. Kong MH, Shaw LK, O'Connor C, Califf RM, Blazing MA, Al-Khatib SM. Is rhythmcontrol superior to rate-control in patients with atrial fibrillation and diastolic heart failure? *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2010;15:209-17.
 593. Kotecha D, Kirchhof P. Rate and rhythm control have comparable effects on mortality and stroke in atrial fibrillation but better data are needed. *Evid Based Med*. 2014;19:222-3.

594. ClinicalTrials.gov. Catheter Ablation vs Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial (CABANA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00911508> (5 May 2016).
595. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2003;87:121-8.
596. 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;41:255-62.
597. Letelier LM, Udol K, Ena J, Weaver B, Guyatt GH. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163:777-85.
598. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2003;89:239-48.
599. Thomas SP, Guy D, Wallace E, Crampton R, Kijvanit P, Eipper V, Ross DL, Cooper MJ. Rapid loading of sotalol or amiodarone for management of recent onset symptomatic atrial fibrillation: a randomized, digoxin-controlled trial. *Am Heart J.* 2004;147:E3.
600. 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.
601. 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. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352:1861-72.
602. 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. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2008;117:1518-25.
603. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:652-9.
604. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beach G. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:313-21.
605. Bash LD, Bueno JL, Davies GM, Martin A, Fahrback K, Phatak H, Avetisyan R, Mwamburi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012;26:167-79.
606. 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;29:385-90.
607. Dankner R, Sahar A, Novikov I, Agmon U, Ziv A, Hod H. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. *Cardiology.* 2009;112:270-8.
608. Chen WS, Gao BR, Chen WQ, Li ZZ, Xu ZY, Zhang YH, Yang K, Guan XQ. Comparison of pharmacological and electrical cardioversion in permanent atrial fibrillation after prosthetic cardiac valve replacement: a prospective randomized trial. *J Int Med Res.* 2013;41:1067-73.
609. Gitt AK, Smolka W, Michailov G, Bernhardt A, Pittrow D, Lewalter T. Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF Study. *Clin Res Cardiol.* 2013;102:713-23.
610. Cristoni L, Tampieri A, Mucci F, Iannone P, Venturi A, Cavazza M, Lenzi T. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the short observation unit: comparison of a protocol focused on electrical cardioversion with simple antiarrhythmic treatment. *Emerg Med J.* 2011;28:932-7.
611. Bellone A, Etteri M, Vettorello M, Bonetti C, Clerici D, Gini G, Maino C, Mariani M, Natalizi A, Nessi I, Rampoldi A, Colombo L. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the emergency department: a prospective randomized trial. *Emerg Med J.* 2012;29:188-91.
612. Crijns HJ, Weijts 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;172:588-94.
613. Lip GY, Gitt AK, Le Heuzey JY, Bash LD, Morabito CJ, Bernhardt AA, Sisk CM, Chazelle F, Crijns HJ. Overtreatment and undertreatment with anticoagulation in relation to cardioversion of atrial fibrillation (the RHYTHM-AF study). *Am J Cardiol.* 2014;113:480-4.
614. 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;25:1318-24.
615. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, Vanderlugt JT. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Ibutilide Repeat Dose Study Investigators.* *Circulation.* 1996;94:1613-21.
616. Torp-Pedersen C, Camm AJ, Butterfield NN, Dickinson G, Beach GN. Vernakalant: conversion of atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;166:147-51.
617. Savelieva I, Graydon R, Camm AJ. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: evidence in support of the ESC Guidelines. *Europace.* 2014;16:162-73.
618. Simon A, Niederdoeckl J, Skyllouriotis E, Schuetz N, Herkner H, Weiser C, Laggner AN, Domanovits H, Spiel AO. Vernakalant is superior to ibutilide for achieving sinus rhythm in patients with recent-onset atrial fibrillation: a randomized controlled trial at the emergency department. *Europace*;doi:10.1093/europace/euw052. Published online ahead of print 22 March 2016.
619. Reisinger J, Gatterer E, Heinze G, Wiesinger K, Zeindlhofer E, Gattermeier M, Poelzl G, Kratzer H, Ebner A, Hohenwallner W, Lenz K, Slany J, Kuhn P. Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1998;81:1450-4.
620. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med.* 2004;351:2384-91.
621. Saborido CM, Hockenhull J, Bagust A, Boland A, Dickson R, Todd D. Systematic review and cost-effectiveness evaluation of 'pill-in-the-pocket' strategy for paroxysmal atrial fibrillation compared to episodic in-hospital treatment or continuous antiarrhythmic drug therapy. *Health Technol Assess.* 2010;14:iii-iv, 1-75.
622. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:542-7.
623. Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. *Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators.* *Am J Cardiol.* 1997;79:418-23.
624. Hughes C, Sunderji R, Gin K. Oral propafenone for rapid conversion of recent onset atrial fibrillation—A review. *Can J Cardiol.* 1997;13:839-42.
625. Zhang N, Guo JH, Zhang H, Li XB, Zhang P, Xu Y. Comparison of intravenous ibutilide vs. propafenone for rapid termination of recent onset atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2005;59:1395-400.
626. 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;101:1282-7.
627. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Böcker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior-posterior versus anterior/lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomized trial. *Lancet.* 2002;360:1275-9.
628. 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;26:1292-7.
629. Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart.* 2015;101:1526-30.
630. Alp N, Rahman S, Bell J, Shahi M. Randomised comparison of antero-lateral versus antero-posterior paddle positions for DC cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2000;75:211-6.
631. 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;6:152-5.
632. 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;25:144-50.
633. 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;340:1849-54.
634. 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;18:51-6.
635. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:700-6.
636. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J.* 2007;28:1351-7.
637. Hemels ME, Van Noord T, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Veeger NJ, Bosker HA, Wiesfeld AC, Van den Berg MP, Ranchar AV, Van Gelder IC. Verapamil versus digoxin and acute versus routine serial cardioversion for the improvement of rhythm control for persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1001-9.
638. Villani GQ, Piepoli MF, Terracciano C, Capucci A. Effects of diltiazem pretreatment on direct-current cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: a single-blind, randomized, controlled study. *Am Heart J.* 2000;140:e12.
639. De Simone A, Stabile G, Vitale DF, Turco P, Di Stasio M, Petrazzuoli F, Gasparini M, De Matteis C, Rotunno R, Di Napoli T. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:810-4.
640. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicenter trial in 239 patients. *Eur Heart J.* 1997;18:649-54.
641. Atarashi H, Inoue H, Fukunami M, Sugi K, Hamada C, Origasa H. Double-blind placebo-controlled trial of aprindine and digoxin for the prevention of symptomatic atrial fibrillation. *Circ J.* 2002;66:553-6.
642. 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;62:1187-92.

643. 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.
644. Schadlich PK, Schmidt-Lucke C, Huppertz E, Lehmacher W, Nixdorff U, Stellbrink C, Brecht JG. Economic evaluation of enoxaparin for anticoagulation in early cardioversion of persisting nonvalvular atrial fibrillation: a statutory health insurance perspective from Germany. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7:199–217.
645. Schmidt-Lucke C, Paar WD, Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Meurer J, Grewe R, Daniel WG, Hanrath P, Mugge A, Klein HU, Schmidt-Lucke JA. Quality of anticoagulation with unfractionated heparin plus phenprocoumon for the prevention of thromboembolic complications in cardioversion for non-valvular atrial fibrillation. Sub-analysis from the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Thromb Res*. 2007;119:27–34.
646. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, Daniel WG, Hanrath P, Geller C, Mugge A, Sehnert W, Schmidt-Lucke C, Schmidt-Lucke JA. 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.
647. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA*. 2014;312:647–9.
648. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344:1411–20.
649. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH, Investigators XV. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:3346–55.
650. Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, Svendsen JH. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdaron after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J*. 2014;35:3356–64.
651. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzari 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.
652. 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;54:143–9.
653. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, Murphy E. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm*. 2007;4:1250–9.
654. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J*. 2009;16:43–8.
655. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, Links TP, Wiesfeld AC, Hillege HL, Bosker HA, Lok DJ, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300:1784–92.
656. Davy JM, Herold M, Högglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, Van Kempen L. Dronedaron for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of rDonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J*. 2008;156:527.e1–9.
657. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J, Dronedaron Study Group. Increased mortality after dronedaron therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2678–87.
658. 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, Heidbuchel 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. Dronedaron in highrisk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268–76.
659. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, Gaud C, Biollaz J. Effect of dronedaron on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:785–91.
660. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989;321:406–12.
661. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedaron, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:329–45.
662. 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;45:1251–8.
663. Sirak TE, Sherrid MV. Oral disopyramide for the acute treatment of severe outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy in the ICU setting. *Chest*. 2008;133:1243–6.
664. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, Kim B, Musat D, Alviar CL, Homel P, Balaram SK, Swistel DG. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with beta-blockade or verapamil. *Circ Heart Fail*. 2013;6:694–702.
665. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet*. 1996;348:7–12.
666. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Kober L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation*. 2001;104:292–6.
667. Shamiss Y, Khaykin Y, Oosthuizen R, Tunney D, Sarak B, Beardsall M, Seabrook C, Frost L, Wulffhart Z, Tsang B, Verma A. Dofetilide is safe and effective in preventing atrial fibrillation recurrences in patients accepted for catheter ablation. *Europace*. 2009;11:1448–55.
668. 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 pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2000;47:219–33.
669. Kääh S, Hinterseer M, Nábauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome—a casecontrol pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J*. 2003;24:649–57.
670. Fabritz L, Kirchhof P. Predictable and less predictable unwanted cardiac drugs effects: individual pre-disposition and transient precipitating factors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;106:263–8.
671. Choy AM, Darbar D, Dell'Orto S, Roden DM. Exaggerated QT prolongation after cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:396–401.
672. Patten M, Maas R, Bauer P, Luderitz B, Sonntag F, Dluzniewski M, Hatala R, Opolski G, Muller HW, Meinertz T. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias—results of the SOPAT trial. *Eur Heart J*. 2004;25:1395–404.
673. Burashnikov A, Barajas-Martinez H, Hu D, Nof E, Blazek J, Antzelevitch C. Atrial-selective prolongation of refractory period with AVE0118 is due principally to inhibition of sodium channel activity. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;59:539–46.
674. Ford J, Milnes J, Wettwer E, Christ T, Rogers M, Sutton K, Madge D, Virag L, Jost N, Horvath Z, Matschke K, Varro A, Ravens U. Human electrophysiological and pharmacological properties of XEN-D0101: a novel atrial-selective Kv1.5/IKur inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;61:408–15.
675. Loose S, Mueller J, Wettwer E, Knaut M, Ford J, Milnes J, Ravens U. Effects of IKur blocker MK-0448 on human right atrial action potentials from patients in sinus rhythm and in permanent atrial fibrillation. *Front Pharmacol*. 2014;5:26.
676. Schram G, Zhang L, Derakhchan K, Ehrlich JR, Belardinelli L, Nattel S. Ranolazine: ion-channel-blocking actions and in vivo electrophysiological effects. *Br J Pharmacol*. 2004;142:1300–8.
677. McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation*. 1996;93:135–42.
678. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli L, Hedgpeth CM, Molhoek P, Verheugt FW, Gersh BJ, McCabe CH, Braunwald E. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation*. 2007;116:1647–52.
679. Scirica BM, Belardinelli L, Chaitman BR, Waks JW, Volo S, Karwatowska-Prokopcuk E, Murphy SA, Cheng ML, Braunwald E, Morrow DA. Effect of ranolazine on atrial fibrillation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Europace*. 2015;17:32–7.
680. Reiffel JA, Camm AJ, Belardinelli L, Zeng D, Karwatowska-Prokopcuk E, Olmsted A, Zareba W, Rosero S, Kowey P, HARMONY Investigators. The HARMONY Trial: Combined Ranolazine and Dronedaron in the Management of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Mechanistic and Therapeutic Synergism. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:1048–56.
681. Fragakis N, Koskinas KC, Katritsis DG, Pagourelas ED, Zografos T, Geleris P. Comparison of effectiveness of ranolazine plus amiodarone versus amiodarone alone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110:673–7.
682. Simopoulos V, Tagarakis GI, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Lenos A, Chrysosagis K, Skoularings I, Molyvdas PA, Tsilimingas NB, Aidonidis I. Ranolazine enhances the antiarrhythmic activity of amiodarone by accelerating conversion of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Angiology*. 2014;65:294–7.
683. Koskinas KC, Fragakis N, Katritsis D, Skeberis V, Vassilikos V. Ranolazine enhances the efficacy of amiodarone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16:973–9.
684. De Ferrari GM, Maier LS, Mont L, Schwartz PJ, Simonis G, Leschke M, Gronda E, Boriani G, Darius H, Guillaumon-Toran, Savelieva L, Dusi I, Marchionni V, Quintana N, Rendon M, Schumacher K, Tonini G, Melani L, Giannelli S, Alberto Maggi C, Camm AJ, RAFFAELLO Investigators. Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: Results of the dose-ranging RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An Electrical Cardioversion) study. *Heart Rhythm*. 2015;12:872–8.
685. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart*. 2014;100:1506–10.

686. 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;296:1242-8.
687. 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;13:610-25.
688. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:139-46.
689. Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slotosch I, Wassmer G, Wahlers T. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:Cd008493.
690. Kuhn EW, Liakopoulos OJ, Stange S, Deppe AC, Slotosch I, Choi YH, Wahlers T. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90,000 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45:17-26; discussion 26.
691. 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;374:1744-53.
692. 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 randomized controlled trials. *BMJ*. 2011;342:d1250.
693. 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;20:1268-85.
694. 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;13:174-81.
695. 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;304:2363-72.
696. 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;308:2001-11.
697. 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, Fukatani 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;13:473-9.
698. Macchia A, Grancelli H, Varini S, Nul D, Laffaye N, Mariani J, Ferrante D, Badra R, Figal J, Ramos S, Tognoni G, Doval HC, GESICA Investigators. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:463-8.
699. Dabrowski R, Borowiec A, Smolis-Bak E, Kowalik I, Sosnowski C, Kraska A, Kazmierska B, Wozniak J, Zareba W, Szwed H. Effect of combined spironolactone-b-blocker+enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study). *Am J Cardiol*. 2010;106:1609-14.
700. Ito Y, Yamasaki H, Naruse Y, Yoshida K, Kaneshiro T, Murakoshi N, Igarashi M, Kuroki K, Machino T, Xu D, Kunugita F, Sekiguchi Y, Sato A, Tada H, Aonuma K. Effect of eplerenone on maintenance of sinus rhythm after catheter ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111:1012-8.
701. 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;59:1598-603.
702. Coll-Vinent B, Sala X, Fernandez C, Bragulat E, Espinosa G, Miro O, Milla J, Sanchez M. Sedation for cardioversion in the emergency department: analysis of effectiveness in four protocols. *Ann Emerg Med*. 2003;42:767-72.
703. del Arco C, Martin A, Laguna P, Gargantilla P. Analysis of current management of atrial fibrillation in the acute setting: GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med*. 2005;46:424-30.
704. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Heilbron B, Innes G. Emergency department management and 1-year outcomes of patients with atrial flutter. *Ann Emerg Med*. 2011;57:564-71.e2.
705. Goldner BG, Baker J, Accordino A, Sabatino L, DiGiulio M, Kalendarian D, Lin D, Zambrotta V, Stechel J, Maccaro P, Jadonath R. Electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter with conscious sedation in the age of cost containment. *Am Heart J*. 1998;136:961-4.
706. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernandez-Gomez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 2000;86:950-3.
707. Buccelletti F, Iacomini P, Botta G, Marsiliani D, Carroccia A, Gentiloni Silveri N, Franceschi F. Efficacy and safety of vernakalant in recent-onset atrial fibrillation after the European medicines agency approval: systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2012;52:1872-8.
708. 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;35:3346-55.
709. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123:131-6.
710. 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 causespecific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004;109:1973-80.
711. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, Pedersen AK. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet*. 1997;350:1210-6.
712. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, Sami MH, Talajic M, Tang AS, Klein GJ, Lau C, Newman DM. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:1385-91.
713. 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;2:349-61.
714. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens*. 2008;26:403-11.
715. 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, Jesaka 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, Marchinski 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.
716. 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.
717. 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;35:501-7.
718. 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;8:308-17.
719. Scherr D, Khairy 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, Manning M, Cochet H, Shah AJ, Yeim S, Denis A, Derval N, Hocini M, Sacher F, Haissaguerre M, Jais P. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:18-24.
720. 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;1:200-9.
721. 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;17:370-8.
722. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A, RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311:692-700.
723. 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;293:2634-40.
724. 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;354:934-41.
725. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J.* 2006;27:216-21.
726. 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;20:22-8.
727. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrangi F, Biganoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:32-8.
728. 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.
729. 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;36:1812-21.
730. Verma A, Sanders P, Macle L, Deisenhofer I, Morillo CA, Chen J, Jiang CY, Ernst S, Mantovan R. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial-Part II (STAR AF II): design and rationale. *Am Heart J.* 2012;164:1-6.e6.
731. 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. *JACC Clin Electrophysiol*;doi:10.1016/j.jacep. 2016.02.003. Published online ahead of print April 2016.
732. 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;132:1311-9.
733. 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.
734. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C. FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2016;374:2235-45.
735. 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;372:1812-22.
736. Dong JZ, Sang CH, Yu RH, Long DY, Tang RB, Jiang CX, Ning M, Liu N, Liu XP, Du X, Tse HF, Ma CS. Prospective randomized comparison between a fixed '2C3L' approach vs. stepwise approach for catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2015;17:1798-806.
737. Hunter RJ, McCreedy J, Diab I, Page SP, Finlay M, Richmond L, French A, Earley MJ, Sporton S, Jones M, Joseph JP, Bashir Y, Betts TR, Thomas G, Staniforth A, Lee G, Kistler P, Rajappan K, Chow A, Schilling RJ. Maintenance of sinus rhythm with an ablation strategy in patients with atrial fibrillation is associated with a lower risk of stroke and death. *Heart.* 2012;98:48-53.
738. Providencia R, Lambiasi PD, Srinivasan N, Ganesh Babu G, Bronis K, Ahsan S, Khan FZ, Chow AW, Rowland E, Lowe M, Segal OR. Is There Still a Role for Complex Fractionated Atrial Electrogram Ablation in Addition to Pulmonary Vein Isolation in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation? Meta-Analysis of 1415 Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:1017-29.
739. Mohanty S, Gianni C, Mohanty P, Halbfass P, Metz T, Trivedi C, Deneke T, Tomassoni G, Bai R, Al-Ahmad A, Bailey S, Burkhardt JD, Gallingshouse GJ, Horton R, Hranitzky PM, Sanchez JE, Di Biase L, Natale A. Impact of Rotor Ablation in Non-Paroxysmal AF Patients: Results from a Randomized Trial (OASIS). *J Am Coll Cardiol.* doi:10.1016/j.jacc.2016.04.015. Published online ahead of print 6 May 2016.
740. Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, Gaspar T, Bollmann A, Altmann D, Piedra C, Hindricks G, Piorowski C. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:825-33.
741. Shah AJ, Pascale P, Miyazaki S, Liu X, Roten L, Derval N, Jadidi AS, Scherr D, Wilton SB, Pedersen M, Knecht S, Sacher F, Jais P, Haissaguerre M, Hocini M. Prevalence and types of pitfall in the assessment of mitral isthmus linear conduction block. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:957-67.
742. Macle L, Khairy P, Weerasooriya R, Novak P, Verma A, Willems S, Arentz T, Deisenhofer I, Veenhuyzen G, Scavee C, Jais P, Puererfellner H, Levesque S, Andrade JG, Rivard L, Guerra PG, Dubuc M, Thibault B, Talajic M, Roy D, Nattel S, ADVICE trial investigators. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomised superiority trial. *Lancet.* 2015;386:672-9.
743. Kobori A, Shizuta S, Inoue K, Kaitani K, Morimoto T, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano KF, Shimizu W, Kamakura S, Kimura T, UNDER-ATP Trial Investigators. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconstruction by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial. *Eur Heart J.* 2015;36:3276-87.
744. Bernsten RF, Haland TF, Skardal R, Holm T. Focal impulse and rotor modulation as a stand-alone procedure for treatment of paroxysmal atrial fibrillation. A withinpatient controlled study with implanted cardiac monitoring. *Heart Rhythm* 2016;doi:10.1016/j.hrthm.2016.04.016.
745. 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;22:163-8.
746. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:841-52.
747. 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;129:704-10.
748. Dagnes N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, Husser D, Rallidis LS, Kremastinos DT, Piorowski C. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:1014-9.
749. Deneke T, Jais P, Scaglione M, Schmitt R, L DIB, Christopoulos G, Schade A, Mugge A, Bansmann M, Nentwich K, Muller P, Krug J, Roos M, Halbfass P, Natale A, Gaita F, Haines D. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26:455-63.
750. Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, Brooks AG, Sanders P. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:1082-8.
751. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Ricci C, Skanes A, Ranucci M. Delayed cardiac tamponade after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a worldwide report. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2696-7.
752. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43:265-70.
753. Kosiuk J, Kornej J, Bollmann A, Piorowski C, Myrda K, Arya A, Sommer P, Richter S, Rolf S, Husser D, Gaspar T, Lip GY, Hindricks G. Early cerebral thromboembolic complications after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: incidence, characteristics, and risk factors. *Heart Rhythm.* 2014;11:1934-40.
754. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, Scaglione M, Toso E, Halimi F, Schade A, Froehner S, Ziegler V, Sergi D, Cesarani F, Blandino A. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:961-8.
755. Hsu LF, Jais P, Hocini M, Sanders P, Scavee C, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Clementy J, Haissaguerre M. Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:S106-9.
756. Michowitz Y, Rahkovich M, Oral H, Zado ES, Tilz R, John S, Denis A, Di Biase L, Winkler RA, Mikhaylov EN, Ruskin JN, Yao Y, Josephson ME, Tanner H, Miller JM, Champagne J, Della Bella P, Kumagai K, Defaye P, Luria D, Lebedev DS, Natale A, Jais P, Hindricks G, Kuck KH, Marchlinski FE, Morady F, Belhassen B. Effects of sex on the incidence of cardiac tamponade after catheter ablation of atrial fibrillation: results from a worldwide survey in 34 943 atrial fibrillation ablation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:274-80.
757. Nair KK, Shurrab M, Skanes A, Danon A, Birnie D, Morillo C, Chauhan V, Mangat I, Ayala-Paredes F, Champagne J, Nault I, Tang A, Verma A, Lashevsky I, Singh SM, Crystal E. The prevalence and risk factors for atrioesophageal fistula after percutaneous radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: the Canadian experience. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;39:139-44.
758. 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;59:143-9.
759. Straube F, Dorwarth U, Schmidt M, Wankerl M, Ebersberger U, Hoffmann E. Comparison of the first and second cryoballoon: high-volume single-center safety and efficacy analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:293-9.
760. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, Gallingshouse GJ, Themistoclakis S, Rossillo A, Lakkireddy D, Reddy M, Hao S, Hongo R, Beheiry S, Zagrodzky J, Rong B, Mohanty S, Elayi CS, Forleo G, Pelargonio G, Narducci ML, Dello Russo A, Casella M, Fassini G, Tondo C, Schweikert RA, Natale A. Periprocedural Stroke and Bleeding Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation With Different Anticoagulation Management: Results From the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) Randomized Trial. *Circulation.* 2014;129:2638-44.
761. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, Deneke T, Martinek M, Mohanty S, Mohanty P, Prakash S, Bai R, Reddy M, Gianni C, Horton R, Bailey S, Sigmund E, Derndorfer M, Schade A, Mueller P, Szoelloes A, Sanchez J, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Gallingshouse GJ, Hongo RH, Beheiry S, Puererfellner H, Burkhardt JD, Natale A.

- Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter study. *Heart Rhythm*. 2015;12:1162–8.
762. Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace*. 2013;15:1407–11.
763. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vallakati A, Mansour MC, Santangeli P, Gangireddy S, Swarup V, Chalhoub F, Atkins D, Bommana S, Verma A, Sanchez JE, Burkhardt JD, Barrett CD, Baheiry S, Ruskin J, Reddy V, Natale A. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:982–8.
764. Providencia R, Marjion E, Albenque JP, Combes S, Combes N, Jourda F, Hireche H, Morais J, Boveda S. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16:1137–44.
765. Stepanyan G, Badhwar N, Lee RJ, Marcus GM, Lee BK, Tseng ZH, Vedantham V, Olgin J, Scheinman M, Gerstenfeld EP. Safety of new oral anticoagulants for patients undergoing atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;40:33–8.
766. Aryal MR, Ukaigwe A, Pandit A, Karmacharya P, Pradhan R, Mainali NR, Pathak R, Jalota L, Bhandari Y, Donato A. Meta-analysis of efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin or dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;114:577–82.
767. Kaess BM, Ammar S, Reents T, Dillier R, Lennerz C, Semmler V, Grebmer C, Bourrier F, Buiatti A, Kolb C, Deisenhofer I, Hessling P. Comparison of safety of left atrial catheter ablation procedures for atrial arrhythmias under continuous anticoagulation with apixaban versus phenprocoumon. *Am J Cardiol*. 2015;115:47–51.
768. 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;36:1805–11.
769. Wu S, Yang YM, Zhu J, Wan HB, Wang J, Zhang H, Shao XH. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants Compared With Uninterrupted Vitamin K Antagonists in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;117:926–34.
770. Santarpia G, De Rosa S, Polimeni A, Giampa S, Micieli M, Curcio A, Indolfi C. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;e0126512.
771. Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Johannessen A, Kober L, Hvidfeldt M, Ozcan C, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation therapy after radiofrequency ablation of atrial fibrillation and the risk of thromboembolism and serious bleeding: long-term follow-up in nationwide cohort of Denmark. *Eur Heart J*. 2015;36:307–14a.
772. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, Jais P, Zado E, Rossillo A, Di Biase L, Schweikert RA, Saliba WJ, Horton R, Mohanty P, Patel D, Burkhardt DJ, Wazni OM, Bonso A, Callans DJ, Haissaguerre M, Raviele A, Natale A. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:735–43.
773. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Weiss JP, Crandall BG, Osborn JS, Mallender C, Anderson JL, Muhlestein BJ, Lappe DL, Day JD. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS2 score. *Heart Rhythm*. 2013;10:1272–7.
774. Nedios S, Kornej J, Koutalas E, Bertagnolli L, Kosiuk J, Rolf S, Arya A, Sommer P, Husser D, Hindricks G, Bollmann A. Left atrial appendage morphology and thromboembolic risk after catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11:2239–46.
775. Reynolds MR, Gunnarsson CL, Hunter TD, Ladapo JA, March JL, Zhang M, Hao SC. Health outcomes with catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in atrial fibrillation: results of a propensity-matched analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:171–81.
776. Gallo C, Battaglia A, Anselmino M, Bianchi F, Grossi S, Nangeroni G, Toso E, Gaido L, Scaglione M, Ferraris F, Gaita F. Long-term events following atrial fibrillation rate control or transcatheter ablation: a multicenter observational study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17:187–93.
777. 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 vs. 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*;doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406. Published online ahead of print 30 March 2016.
778. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, Goromoni F, Sawhney V, Duncan E, Page SP, Ullah W, Unsworth B, Mayet J, 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;7:31–8.
779. 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;97:740–7.
780. Dagres N, Varounis C, Gaspar T, Piorkowski C, Eitel C, Iliodromitis EK, Lekakis JP, Flevari P, Simeonidou E, Rallidis LS, Tsougos E, Hindricks G, Sommer P, Anastasiou-Nana M. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. A systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2011;17:964–70.
781. Piorkowski C, Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, Nielsen JC, Arya A, Hindricks G. Value of different follow-up strategies to assess the efficacy of circumferential pulmonary vein ablation for the curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1286–92.
782. Verma A, Champagne J, Sapp J, Essebag V, Novak P, Skanes A, Morillo CA, Khaykin Y, Birnie D. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:149–56.
783. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Ferguson TB Jr, Cain ME, Lindsay BD, Corr PB, Kater KM, Lappas DG. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA*. 1991;266:1976–80.
784. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101:569–83.
785. Stulak JM, Suri RM, Burkhardt HM, Daly RC, Dearani JA, Greason KL, Joyce LD, Park SJ, Schaff HV. Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades: are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:1478–86.
786. Basu S, Nagendran M, Maruthappu M. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15:741–8.
787. Lin Z, Shan ZG, Liao CX, Chen LW. The effect of microwave and bipolar radiofrequency ablation in the surgical treatment of permanent atrial fibrillation during valve surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59:460–4.
788. McCarthy PM, Kruse J, Shalli S, Ilkhanoff L, Goldberger JJ, Kadish AH, Arora R, Lee R. Where does atrial fibrillation surgery fail? Implications for increasing effectiveness of ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:860–7.
789. Abreu Filho CA, Lisboa LA, Dallan LA, Spina GS, Grinberg M, Scanavacca M, Sosa EA, Ramires JA, Oliveira SA. Effectiveness of the maze procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation and rheumatic mitral valve disease. *Circulation*. 2005;112:120–5.
790. Blomstrom-Lundqvist C, Johansson B, Berglin E, Nilsson L, Jensen SM, Thelin S, Holmgren A, Edvardsson N, Kallner G, Blomstrom P. A randomized double-blind study of epicardial left atrial cryoablation for permanent atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: the SWEDISH Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Eur Heart J*. 2007;28:2902–8.
791. Chevalier P, Leizorovicz A, Maureira P, Cartheaux JP, Corbineau H, Caus T, DeBreyne B, Mabot P, Dechillou C, Deharo JC, Barry S, Touboul P, Villemot JP, Obadia JF. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: a prospective randomized multicentre study (SAFIR). *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102:769–75.
792. Deneke T, Khargi K, Grewe PH, Laczkovics A, von Dryander S, Lawo T, Muller KM, Lemke B. Efficacy of an additional MAZE procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and mitral valve disease. A randomized, prospective trial. *Eur Heart J*. 2002;23:558–66.
793. Doukas G, Samani NJ, Alexiou C, Oc M, Chin DT, Stafford PG, Ng LL, Spyt TJ. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery for continuous atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2323–9.
794. Schuetz A, Schulze CJ, Sarvanakis KK, Mair H, Plazer H, Kilger E, Reichart B, Wildhirt SM. Surgical treatment of permanent atrial fibrillation using microwave energy ablation: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24:475–80; discussion 480.
795. Liu X, Tan HW, Wang XH, Shi HF, Li YZ, Li F, Zhou L, Gu JN. Efficacy of catheter ablation and surgical CryoMaze procedure in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation and rheumatic heart disease: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2010;31:2633–41.
796. Cheng DC, Ad N, Martin J, Berglin EE, Chang BC, Doukas G, Gammie JS, Nitta T, Wolf RK, Puskas JD. Surgical ablation for atrial fibrillation in cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *Innovations (Phila)*. 2010;5:84–96.
797. Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:1029–35.
798. Ad N, Henry L, Massimiano P, Pritchard G, Holmes SD. The state of surgical ablation for atrial fibrillation in patients with mitral valve disease. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28:170–80.
799. 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;85:909–14.
800. Chen MC, Chang JP, Chang HW. Preoperative atrial size predicts the success of radiofrequency maze procedure for permanent atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. *Chest*. 2004;125:2129–34.
801. 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;13:332–8.
802. Chaiyaroj S, Ngarmukos T, Lertsithichai P. Predictors of sinus rhythm after radiofrequency maze and mitral valve surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008;16:292–7.
803. Gillinov AM, Bhavani S, Blackstone EH, Rajeswaran J, Svensson LG, Navia JL, Petterson BG, Sabik JF III, 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;82:502–13; discussion 513–504.

804. 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;34:771-5.
805. Gillinov AM, Bakaev F, McCarthy PM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Petterson G, Sabik JF III, 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 27-18.
806. Onorati F, Mariscalco G, Rubino AS, Serraino F, Santini F, Musazzi A, Klersy C, Sala A, Renzulli A. Impact of lesion sets on mid-term results of surgical ablation procedure for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:931-40.
807. Saint LL, Bailey MS, Prasad S, Guthrie TJ, Bell J, Moon MR, Lawton JS, Munfakh NA, Schuessler RB, Damiano RJ Jr, Maniar HS. Cox-Maze IV results for patients with lone atrial fibrillation versus concomitant mitral disease. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:789-94; discussion 794-785.
808. 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;148:955-61; discussion 962-952.
809. Edgerton JR, Brinkman WT, Weaver T, Prince SL, Culica D, Herbert MA, Mack MJ. Pulmonary vein isolation and autonomic denervation for the management of paroxysmal atrial fibrillation by a minimally invasive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:823-8.
810. McClelland JH, Duke D, Reddy R. Preliminary results of a limited thoracotomy: new approach to treat atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:1289-95.
811. Castella M, Pereda D, Mestres CA, Gomez F, Quintana E, Mulet J. Thoracoscopic pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation and failed percutaneous ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:633-8.
812. Krul SP, Driessen AH, van Boven WJ, Linnenbank AC, Geuzebroek GS, Jackman WM, Wilde AA, de Bakker JM, de Groot JR. Thoracoscopic video-assisted pulmonary vein antrum isolation, ganglionated plexus ablation, and periprocedural confirmation of ablation lesions: first results of a hybrid surgical-electrophysiological approach for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:262-70.
813. La Meir M, Gelsomino S, Lorusso R, Luca F, Pison L, Parise O, Wellens F, Gensini GF, Maessen J. The hybrid approach for the surgical treatment of lone atrial fibrillation: one-year results employing a monopolar radiofrequency source. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:71.
814. Wang S, Liu L, Zou C. Comparative study of video-assisted thoracoscopic surgery ablation and radiofrequency catheter ablation on treating paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, controlled short-term trial. *Chin Med J (Engl).* 2014;127:2567-70.
815. Phan K, Phan S, Thiagalingam A, Medi C, Yan TD. Thoracoscopic surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49:1044-51.
816. Hu QM, Li Y, Xu CL, Han J, Zhang HB, Han W, Meng X. Analysis of risk factors for recurrence after video-assisted pulmonary vein isolation of lone atrial fibrillation: results of 5 years of follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:2174-80.
817. Edgerton JR, Edgerton ZJ, Weaver T, Reed K, Prince S, Herbert MA, Mack MJ. Minimally invasive pulmonary vein isolation and partial autonomic denervation for surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:35-8; discussion 39.
818. Wang J, Li Y, Shi J, Han J, Xu C, Ma C, Meng X. Minimally invasive surgical versus catheter ablation for the long-lasting persistent atrial fibrillation. *PLoS One.* 2011;6:e22122.
819. 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;46:213-20.
820. Sirak JH, Schwartzman D. Interim results of the 5-box thoracoscopic maze procedure. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:1880-4.
821. Kasirajan V, Spradlin EA, Mormando TE, Medina AE, Ovadia P, Schwartzman DS, Gaines TE, Mumtaz MA, Downing SW, Ellenbogen KA. Minimally invasive surgery using bipolar radiofrequency energy is effective treatment for refractory atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1456-61.
822. Weimar T, Vosseler M, Czesla M, Boscheinen M, Hemmer WB, Doll KN. Approaching a paradigm shift: endoscopic ablation of lone atrial fibrillation on the beating heart. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:1886-92.
823. La Meir M, Gelsomino S, Luca F, Pison L, Parise O, Colella A, Gensini GF, Crijns H, Wellens F, Maessen JG. Minimally invasive surgical treatment of lone atrial fibrillation: early results of hybrid versus standard minimally invasive approach employing radiofrequency sources. *Int J Cardiol.* 2013;167:1469-75.
824. Gelsomino S, Van Breugel HN, Pison L, Parise O, Crijns HJ, Wellens F, Maessen JG, La Meir M. Hybrid thoracoscopic and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45:401-7.
825. Pison L, La Meir M, van Opstal J, Blaauw Y, Maessen J, Crijns HJ. Hybrid thoracoscopic surgical and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:54-61.
826. De Maat GE, Van Gelder IC, Rienstra M, Quast AF, Tan ES, Wiesfeld AC, Pozzoli A, Mariani MA. Surgical vs. transcatheter pulmonary vein isolation as first invasive treatment in patients with atrial fibrillation: a matched group comparison. *Europace.* 2014;16:33-9.
827. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshøj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart.* 2015;101:1446-55.
828. Stulak JM, Dearani JA, Daly RC, Zehr KJ, Sundt TM 3rd, Schaff HV. Left ventricular dysfunction in atrial fibrillation: restoration of sinus rhythm by the Cox-maze procedure significantly improves systolic function and functional status. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:494-501.
829. 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;37:403-11.
830. Khaykin Y, Marrouche NF, Martin DO, Saliba W, Schweikert R, Wexman M, Strunk B, Beheiry S, Saad E, Bhargava M, Burkhardt JD, Joseph G, Tchou P, Natale A. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with symptomatic sinus bradycardia or pauses. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15:784-9.
831. Ad N, Henry L, Hunt S. Current role for surgery in lone atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;24:42-50.
832. 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.
833. Ad N, Henry L, Hunt S, Holmes SD. Do we increase the operative risk by adding the Cox Maze III procedure to aortic valve replacement and coronary artery bypass surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:936-44.
834. Prakash A, Saksena S, Krol RB, Filipceci A, Philip G. Catheter ablation of inducible atrial flutter, in combination with atrial pacing and antiarrhythmic drugs ("hybrid therapy") improves rhythm control in patients with refractory atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2002;6:165-72.
835. Tai CT, Chiang CE, Lee SH, Chen YJ, Yu WC, Feng AN, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:1180-7.
836. Stabile G, De Simone A, Turco P, La Rocca V, Nocerino P, Astarita C, Maresca F, De Matteis C, Di Napoli T, Stabile E, Vitale DF. Response to flecainide infusion predicts long-term success of hybrid pharmacologic and ablation therapy in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1639-44.
837. Anastasio N, Frankel DS, Deyell MW, Zado E, Gerstenfeld EP, Dixit S, Cooper J, Lin D, Marchlinski FE, Callans DJ. Nearly uniform failure of atrial flutter ablation and continuation of antiarrhythmic agents (hybrid therapy) for the long-term control of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012;35:57-61.
838. Garcia Seara J, Raposeiras Roubin S, Gude Sampedro F, Balboa Barreiro V, Martinez Sande JL, Rodriguez Manero M, Gonzalez Juanatey JR. Failure of hybrid therapy for the prevention of long-term recurrence of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2014;176:74-9.
839. Saksena S, Prakash A, Ziegler P, Hummel JD, Friedman P, Plumb VJ, Wyse DG, Johnson E, Fitts S, Mehra R. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1140-50; discussion 1151-1142.
840. Wharton JM, Sorrentino RA, Campbell P, Gonzalez-Zuelgaray J, Keating E, Curtis A, Grill C, Hafley G, Lee K. Effect of pacing modality on atrial tachyarrhythmia recurrence in the tachycardia-bradycardia syndrome: preliminary results of the Pacemaker Atrial Tachycardia Trial. *Circulation.* 1998;98:1-494.
841. Maringh 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;56:827-37.
842. 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;31:822-7.
843. Andreotti F, Rocca B, Husted S, Ajjan RA, Ten Berg J, Cattaneo M, Collet JP, De Caterina R, Fox KA, Halvorsen S, Huber K, Hylek EM, Lip GY, Montalescot G, Morais J, Patrono C, Verheugt FW, Wallentin L, Weiss TW, Storey RF, ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2015;36:3238-49.
844. Priors SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen S, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36:2793-867.
845. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:2733-79.
846. 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;5:704-9.
847. Kirchhof P, Eckardt L, Franz MR, Monnig G, Loh P, Wedekind H, Schulze-Bahr E, Breithardt G, Haverkamp W. Prolonged atrial action potential durations and polymorphic atrial tachyarrhythmias in patients with long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:1027-33.
848. Zellerhoff S, Pistulli R, Monnig G, Hinterseer M, Beckmann BM, Kobe J, Steinbeck G, Kaab S, Haverkamp W, Fabritz L, Gradaar B, 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;20:401-7.
849. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Lehmann MH. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation.* 1995;92:2929-34.
850. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Watanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103:89-95.
851. Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, Schulze-Bahr E, Johna R, Wichter T, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: a novel association? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:680-5.
852. Kaufman ES. Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and short QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2009;6:S51-5.
853. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, Guerschicoff A, Pfeiffer R, Oliva A, Wollnik B, Gelber P, Bonaros EP Jr, Burashnikov E, Wu Y, Sargent JD, Schickel S, Oberheiden R, Bhatia A, Hsu LF, Haissaguerre M, Schimpf R, Borggrefe M, Wolpert C. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation.* 2007;115:442-9.
854. London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, Viswanathan PC, Pfahnl AE, Shang LL, Madhusudanan M, Baty CJ, Lagana S, Aleong R, Guttmann R, Ackerman MJ, McNamara DM, Weiss R, Dudley SC Jr. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation.* 2007;116:2260-8.
855. Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, Yang T, Ingram CR, Schott JJ, Demolombe S, Probst V, Anselme F, Escande D, Wiesfeld AC, Pfeuffer A, Kaab S, Wichmann HE, Hasdemir C, Aizawa Y, Wilde AA, Roden DM, Bezzina CR. Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest.* 2008;118:2260-8.
856. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, Menendez TM, Brugada J, Pollevick GD, Wolpert C, Burashnikov E, Matsuo K, Wu YS, Guerschicoff A, Bianchi F, Giustetto C, Schimpf R, Brugada P, Antzelevitch C. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation.* 2004;109:30-5.
857. 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;108:965-70.
858. 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;27:2440-7.
859. Bhuiyan ZA, van den Berg MP, van Tintelen JP, Bink-Boelkens MT, Wiesfeld AC, Alders M, Postma AV, van Langen I, Mannens MM, Wilde AA. Expanding spectrum of human RYR2-related disease: new electrocardiographic, structural, and genetic features. *Circulation.* 2007;116:1569-76.
860. Napolitano C, Priori SG. Diagnosis and treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2007;4:675-8.
861. Mohamed U, Napolitano C, Priori SG. Molecular and electrophysiological bases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:791-7.
862. Lee CH, Liu PY, Lin LJ, Chen JH, Tsai LM. Clinical characteristics and outcomes of hypertrophic cardiomyopathy in Taiwan—a tertiary center experience. *Clin Cardiol.* 2007;30:177-82.
863. Losi MA, Betocchi S, Aversa M, Lombardi R, Miranda M, D'Alessandro G, Cacace A, Tocchetti CG, Barbati G, Chiariello M. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2004;94:895-900.
864. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, Casey SA, Gohman TE, Bongioanni S, Spirito P. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:301-7.
865. Gollub MH, Seger JJ, Gollub TN, Tapscott T, Gonzales O, Bachinski L, Roberts R. Novel PRKAG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2001;104:3030-3.
866. Postma AV, van de Meerakker JB, Mathijssen IB, Barnett P, Christoffels VM, Ilgun A, Lam J, Wilde AA, Lekanne Deprez RH, Moorman AF. A gain-of-function TBX5 mutation is associated with atypical Holt-Oram syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Res.* 2008;102:1433-42.
867. Marcus FI, Edson S, Towbin JA. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a practical guide for physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1945-8.
868. Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 2010;106:720-2.
869. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerner BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO Jr, Priori SG, Blom JH, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JWC, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ, European Society of Cardiology Committee, NASPE-Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1493-531.
870. Tischenko A, Fox DJ, Yee R, Krahn AD, Skanes AC, Gula LJ, Klein GJ. When should we recommend catheter ablation for patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Curr Opin Cardiol.* 2008;23:32-7.
871. Kibos A, Deharo JC, Adoubi A, Assouan X, Djaneb P. [Clinical and electrophysiological study of asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2007;56:237-40.
872. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Augello G, Santinelli O, Vicedomini G, Gulletta S, Mazzone P, Tortoriello V, Pappone A, Dicandia C, Rosanio S. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349:1803-11.
873. Boahene KA, Klein GJ, Yee R, Sharma AD, Fujimura O. Termination of acute atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome by procainamide and propafenone: importance of atrial fibrillatory cycle length. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:1408-14.
874. O'Nunain S, Garratt CJ, Linker NJ, Gill J, Ward DE, Camm AJ. A comparison of intravenous propafenone and flecainide in the treatment of tachycardias associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1991;14:2028-34.
875. Manolis AS, Estes NA III. Supraventricular tachycardia. Mechanisms and therapy. *Arch Intern Med.* 1987;147:1706-16.
876. 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;5:421-6.
877. Guttmann OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart.* 2014;100:465-72.
878. 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;104:2517-24.
879. Cecchi F, Olivetto I, Monteregegi A, Squillatini G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected nonreferral based patient population. *Heart.* 1998;79:331-6.
880. Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Brady PA, Cha YM, Rea RF, Shen WK, Powell BD, Ommen SR, Monahan KH, Haroldson JM, Packer DL. Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:1009-14.
881. Di Donna P, Olivetto I, Delcre SD, Caponi D, Scaglione M, Nault I, Montefusco A, Girolami F, Cecchi F, Haissaguerre M, Gaita F. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodeling, and disease progression. *Europace.* 2010;12:347-55.
882. Gaita F, Di Donna P, Olivetto I, Scaglione M, Ferrero I, Montefusco A, Caponi D, Conte MR, Nistri S, Cecchi F. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2007;99:1575-81.
883. Kilicaslan F, Verma A, Saad E, Themistoclakis S, Bonso A, Raviele A, Bozbas H, Andrews MW, Beheiry S, Hao S, Cummings JE, Marrouche NF, Lakkireddy D, Wazni O, Yamaji H, Saenz LC, Saliba W, Schweikert RA, Natale A. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2006;3:275-80.
884. McCready JW, Smedley T, Lambiase PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, Lowe MD, Chow AW. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2011;13:355-61.
885. Ritchie MD, Rowan S, Kucera G, Stubblefield T, Blair M, Carter S, Roden DM, Darbar D. Chromosome 4q25 variants are genetic modifiers of rare ion channel mutations associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1173-81.
886. Mann SA, Otway R, Guo G, Soka M, Karlsdotter L, Trivedi G, Ohanian M, Zodgekar P, Smith RA, Wouters MA, Subbiah R, Walker B, Kuchar D, Sanders P, Griffiths L, Vandenberg JI, Fatkin D. Epistatic effects of potassium channel variation on cardiac repolarization and atrial fibrillation risk. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1017-25.
887. 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;11:259-65.
888. Darbar D, Kannankeril PJ, Donahue BS, Kucera G, Stubblefield T, Haines JL, George AL Jr, Roden DM. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation.* 2008;117:1927-35.
889. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA.* 2005;293:447-54.
890. Ellinor PT, Moore RK, Patton KK, Ruskin JN, Pollak MR, Macrae CA. Mutations in the long QT gene, KCNQ1, are an uncommon cause of atrial fibrillation. *Heart.* 2004;90:1487-8.
891. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu

- W, Tomaselli G, Tracy C, Ackerman M, Belhassen B, Estes NA III, Fatkin D, Kalman J, Kaufman E, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wolpert C, Vohra J, Refaat M, Etheridge SP, Campbell RM, Martin ET, Quek SC. Executive summary: HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*. 2013;15:1389-406.
892. Antz M, Weiss C, Volkmer M, Hebe J, Ernst S, Ouyang F, Kuck KH. Risk of sudden death after successful accessory atrioventricular pathway ablation in resuscitated patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:231-6.
893. Timmermans C, Smeets JL, Rodriguez LM, Vrochou G, van den Dool A, Wellens HJ. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol*. 1995;76:492-4.
894. Bromberg BI, Lindsay BD, Cain ME, Cox JL. Impact of clinical history and electrophysiologic characterization of accessory pathways on management strategies to reduce sudden death among children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:690-5.
895. Al-Khatib SM, Arshad A, Balk EM, Das SR, Hsu JC, Joglar JA, Page RL. Risk stratification for arrhythmic events in patients with asymptomatic pre-excitation: A systematic review for the 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2016;13:e222-37.
896. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:83-99.
897. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1279-85.
898. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2008;118:800-7.
899. Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, Garcia-Moran E, Brugada J, Marrugat J. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol*. 2006;108:332-7.
900. 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;23:477-82.
901. Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2009;11:1156-9.
902. 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;99:1755-60.
903. Wilhelm M, Roten L, Tanner H, Wilhelm I, Schmid JP, Saner H. Atrial remodeling, autonomic tone, and lifetime training hours in nonelite athletes. *Am J Cardiol*. 2011;108:580-5.
904. Guasch E, Benito B, Qi X, Cifelli C, Naud P, Shi Y, Mighiu A, Tardif JC, Tadevosyan A, Chen Y, Gillis MA, Iwasaki YK, Dobrev D, Mont L, Heximer S, Nattel S. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:68-77.
905. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, Held C, Ljunghall S, Michaelsson K, Sundstrom J. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J*. 2013;34:3624-31.
906. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ*. 1998;316:1784-5.
907. Biffi A, Maron BJ, Culasso F, Verdile L, Fernando F, Di Giacinto B, Di Paolo FM, Spataro A, Delise P, Pelliccia A. Patterns of ventricular tachyarrhythmias associated with training, deconditioning and retraining in elite athletes without cardiovascular abnormalities. *Am J Cardiol*. 2011;107:697-703.
908. Calvo N, Mont L, Tamborero D, Berruzo 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;12:30-6.
909. 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;13:1386-93.
910. Heidebuchel H, Panhuyzen-Goedkoop N, Corrado D, Hoffmann E, Biffi A, Delise P, Blomstrom-Lundqvist C, Vanhees L, Ivarhoff P, Dorwarth U, Pelliccia A. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: Supraventricular arrhythmias and pacemakers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:475-84.
911. Silversides CK, Harris L, Haberer K, Sermer M, Colman JM, Siu SC. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol*. 2006;97:1206-12.
912. Salam AM, Ertekin E, van Hagen IM, Al Suwaidi J, Ruys TPE, Johnson MR, Gumbiene L, Frogoudaki AA, Sorour KA, Iserin L, Ladouceur M, van Oppen ACC, Hall R, Roos-Hesselink JW. Atrial Fibrillation or Flutter During Pregnancy in Patients With Structural Heart Disease: Data From the ROPAC (Registry on Pregnancy and Cardiac Disease). *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1:284-92.
913. Baumgartner H, Bonhoeffer H, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915-57.
914. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J*. 1995;130:871-6.
915. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3:CD002863.
916. Mitani GM, Steinberg I, Lien EJ, Harrison EC, Elkayam U. The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacokinet*. 1987;12:253-91.
917. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Vasava BC, Sacchi TJ. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol*. 2003;88:129-33.
918. Joint Formulary Committee. British National Formulary (online). <http://www.medicinescomplete.com> (2 December 2014).
919. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest*. 2001;24:116-30.
920. Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, Api O, Clur SA, Rammeloo L, McCrindle BW, Ryan G, Manlihot C, Blom NA. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation*. 2011;124:1747-54.
921. Tromp CHN, Nanne ACM, Pernet PJJ, Tukkie R, Bolte AC. Electrical cardioversion during pregnancy: safe or not? *Neth Heart J*. 2011;19:134-6.
922. Ghosh N, Luk A, Derzko C, Dorian P, Chow CM. The acute treatment of maternal supraventricular tachycardias during pregnancy: a review of the literature. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33:17-23.
923. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e691S-736S.
924. Ahlsson AJ, Bodin L, Lundblad OH, Englund AG. Postoperative atrial fibrillation is not correlated to C-reactive protein. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1332-7.
925. 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;1:CD003611.
926. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004;291:1720-9.
927. Steinberg BA, Zhao Y, He X, Hernandez AF, Fullerton DA, Thomas KL, Mills R, Klaskala W, Peterson ED, Piccini JP. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. *Clin Cardiol*. 2014;37:7-13.
928. Khan MF, Wendel CS, Movahed MR. Prevention of post-coronary artery bypass grafting (CABG) atrial fibrillation: efficacy of prophylactic beta-blockers in the modern era: a meta-analysis of latest randomized controlled trials. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18:58-68.
929. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006;27:2846-57.
930. Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D, Lichstein E, Aikat S. Timing and route of amiodarone for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a network regression meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36:1017-23.
931. 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 J*. 2012;42:1078-87.
932. 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.
933. Zheng H, Xue S, Hu ZL, Shan JG, Yang WG. The use of statins to prevent postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 12 studies. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;64:285-92.
934. 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;374:1744-53.
935. Cook RC, Yamashita MH, Kearns M, Ramanathan K, Gin K, Humphries KH. Prophylactic magnesium does not prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:533-541.
936. De Oliveira GS Jr, Knautz JS, Sherwani S, McCarthy RJ. Systemic magnesium to reduce postoperative arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26:643-50.
937. Costanzo S, di Niro V, Di Castelnuovo A, Gianfagna F, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello L. Prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery patients by preoperative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids: an updated meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:906-11.
938. Farquharson AL, Metcalf RG, Sanders P, Stuklis R, Edwards JR, Gibson RA, Cleland LG, Sullivan TR, James MJ, Young GD. Effect of dietary fish oil on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2011;108:851-6.
939. Heidarsdottir R, Arnar DO, Skuladottir GV, Torfason B, Edvardsson V, Gottskalksson G, Palsson R, Indridason OS. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace*. 2010;12:356-63.
940. Mariani J, Doval HC, Nul D, Varini S, Grancelli H, Ferrante D, Tognoni G, Macchia A. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e005033.

941. Rodrigo R, Korantzopoulos P, Cereceda M, Asenjo R, Zamorano J, Villalabeitia E, Baeza C, Aguayo R, Castillo R, Carrasco R, Gormaz JG. A randomized controlled trial to prevent post-operative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1457-65.
942. Saravanan P, Bridgewater B, West AL, O'Neill SC, Calder PC, Davidson NC. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:46-53.
943. Wu JH, Marchioli R, Siletta MG, Macchia A, Song X, Siscovick DS, Harris WS, Masson S, Latini R, Albert C, Brown NJ, Lamarra M, Favoloro RR, Mozaffarian D. Plasma phospholipid omega-3 fatty acids and incidence of postoperative atrial fibrillation in the OPERA trial. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000397.
944. Xin W, Wei W, Lin Z, Zhang X, Yang H, Zhang T, Li B, Mi S. Fish oil and atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8:e72913.
945. Zhang B, Zhen Y, Tao A, Bao Z, Zhang G. Polyunsaturated fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiol*. 2014;63:53-9.
946. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, Caforio AL, Cemin R, Chirillo F, Comoglio C, Cugola D, Cumetti D, Dyrda O, Ferrua S, Finkelstein Y, Flocco R, Gandino A, Hoit B, Innocenti F, Maestroni S, Musumeci F, Oh J, Pergolini A, Polizzi V, Ristic A, Simon C, Spodick DH, Tarzia V, Trimboli S, Valenti A, Belli R, Gaita F, COPPS-2 Investigators. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1016-23.
947. Cappabianca G, Rotunno C, de Luca Tupputi Schinosa L, Ranieri VM, Paparella D. Protective effects of steroids in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized double-blind trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25:156-65.
948. Viviano A, Kanagasabay R, Zakkar M. Is perioperative corticosteroid administration associated with a reduced incidence of postoperative atrial fibrillation in adult cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18:225-9.
949. Kaleda VI, McCormack DJ, Shipolini AR. Does posterior pericardiotomy reduce the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14:384-9.
950. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SA. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:852-72.
951. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E Jr, Brown M, Rich JB, Quader M, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G, Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:527-33; discussion 533.
952. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). *Am J Cardiol*. 2012;109:219-25.
953. Gialdini G, Nearing K, Bhave PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, Kamel H. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA*. 2014;312:616-22.
954. Ahlsson A, Bodin L, Fengsrud E, Englund A. Patients with postoperative atrial fibrillation have a doubled cardiovascular mortality. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43:330-6.
955. 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;37:1353-9.
956. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, Banach M, Ferrarese S, Borsani P, Cantore C, Biglioli P, Sala A. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation*. 2008;118:1612-8.
957. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elyada M, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:742-8.
958. Phan K, Ha HS, Phan S, Medi C, Thomas SP, Yan TD. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48:817-24.
959. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, Lattouf OM, Delurgio DB, Guyton RA, Leon AR, Puskas JD. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1370-6.
960. Anderson E, Dyke C, Levy JH. Anticoagulation strategies for the management of postoperative atrial fibrillation. *Clin Lab Med*. 2014;34:537-61.
961. Haldal M, Atar D. Pharmacological conversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review. *Scand Cardiovasc J Suppl*. 2013;47:2-10.
962. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, Ailawadi G, Kirkwood KA, Perrault LP, Parides MK, Smith RL II, 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;374:1911-21.
963. Triedman JK. Arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Heart*. 2002;87:383-9.
964. Ammash NM, Phillips SD, Hodge DO, Connolly HM, Grogan MA, Friedman PA, Warnes CA, Asirvatham SJ. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2012;154:270-4.
965. Greason KL, Dearani JA, Theodoro DA, Porter CB, Warnes CA, Danielson GK. Surgical management of atrial tachyarrhythmias associated with congenital cardiac anomalies: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2003;6:59-71.
966. Payne L, Zeigler VL, Gillette PC. Acute cardiac arrhythmias following surgery for congenital heart disease: mechanisms, diagnostic tools, and management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2011;23:255-72.
967. Koyak Z, Harris L, de Groot JR, Silversides BJ, Oechslin EN, Bouma BJ, BudtsW, Zwinderman AH, Van Gelder IC, Mulder BJ. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation*. 2012;126:1944-54.
968. Jensen AS, Idorn L, Norager B, Vejstrup N, Sondergaard L. Anticoagulation in adults with congenital heart disease: The who, the when and the how? *Heart*. 2014;101:424-9.
969. Fujita S, Takahashi K, Takeuchi D, Manaka T, Shoda M, Hagiwara N, Kurosawa H, Nakanishi T. Management of late atrial tachyarrhythmia long after Fontan operation. *J Cardiol*. 2009;53:410-6.
970. 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;24:1365-70.
971. Nagao K, Tsuchihashi K, Tanaka S, Iimura O. [Studies on atrial arrhythmias in atrial septal defect. The influences of aging on atrial fibrillation]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1995;32:27-32.
972. Giamberti A, Chessa M, Abella R, Butera G, Negura D, Foresti S, Carminati M, Cappato R, Frigiola A. Surgical treatment of arrhythmias in adults with congenital heart defects. *Int J Cardiol*. 2008;129:37-41.
973. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, van Domburg R, van Rijen EH, Utens EM, Bogers AJ, 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;24:190-7.
974. Yamada T, McElderry HT, Muto M, Murakami Y, Kay GN. Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation after direct suture closure of congenital atrial septal defect. *Circ J*. 2007;71:1989-92.
975. Van De Bruene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, Paelinck B, Morissens M, BudtsW. The importance of pulmonary artery pressures on late atrial arrhythmia in transcatheter and surgically closed ASD type secundum. *Int J Cardiol*. 2011;152:192-5.
976. de Salle P, Goenen M, Lecron J, Jaumin P, Tremouroy J. [Rhythm disorders occurring after surgical closure of the interatrial communication]. *Acta Cardiol*. 1975;30:239-49.
977. Scaglione M, Caponi D, Ebrille E, Di Donna P, Di Clemente F, Battaglia A, Raimondo C, Appendino M, Gaita F. Very long-term results of electroanatomic-guided radiofrequency ablation of atrial arrhythmias in patients with surgically corrected atrial septal defect. *Europace*. 2014;16:1800-7.
978. Kanter RJ, Garson A Jr. Atrial arrhythmias during chronic follow-up of surgery for complex congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:502-11.
979. Porter CJ, Garson A. Incidence and management of dysrhythmias after Fontan procedure. *Herz*. 1993;18:318-27.
980. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, Gow RM, Williams WG, Trusler GA, Freedom RM. Risk factors for atrial tachyarrhythmias after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1735-41.
981. Peters NS, Somerville J. Arrhythmias after the Fontan procedure. *Br Heart J*. 1992;68:199-204.
982. Kwak JG, Kim WH, Lee JR, Kim YJ. Surgical therapy of arrhythmias in singleventricle patients undergoing Fontan or Fontan conversion. *J Card Surg*. 2009;24:738-41.
983. Backer CL, Tsao S, Deal BJ, Mavroudis C. Maze procedure in single ventricle patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2008;11:44-8.
984. Deal BJ, Mavroudis C, Backer CL. The role of concomitant arrhythmia surgery in patients undergoing repair of congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:513-6.
985. Gandhi SK. Atrial arrhythmia surgery in congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol*. 2007;20:119-25.
986. Correa R, Sherwin ED, Kovach J, Mah DY, Alexander ME, Cecchin F, Walsh EP, Triedman JK, Abrams DJ. Mechanism and ablation of arrhythmia following total cavopulmonary connection. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:318-25.
987. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, Opatowsky AR, Mongeon FP, Kay J, Valente AM, Earing MG, Lui G, Gersony DR, Cook S, Ting JC, Nikolaus MJ, Webb G, Landzberg MJ, Broberg CS, Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation*. 2010;122:868-75.
988. Kobayashi J, Yamamoto F, Nakano K, Sasako Y, Kitamura S, Kosakai Y. Maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Circulation*. 1998;98:II399-402.
989. 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.
990. 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;8:434-9.
991. Sherwin ED, Triedman JK, Walsh EP. Update on interventional electrophysiology in congenital heart disease: evolving solutions for complex hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:1032-40.
992. Wellens HJ. Contemporary management of atrial flutter. *Circulation*. 2002;106:649-52.
993. Bertaglia E, Zoppo F, Bonso A, Proclemer A, Verlati R, Coro L, Mantovan R, D'Este D, Zerbo F, Pascotto P. Long term follow up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence. *Heart*. 2004;90:59-63.

994. Seara JG, Roubin SR, Gude Sampedro F, Barreiro VB, Sande JM, Manero MR, Grandio PC, Alvarez B, Juanatey JG. Risk of atrial fibrillation, stroke, and death after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *Clin Res Cardiol.* 2014;103:543-52.
995. Brembilla-Perrot B, Girerd N, Sellal JM, Olivier A, Manenti V, Villemin T, Beurrier D, de Chillou C, Louis P, Selton O, de la Chaise AT. Risk of atrial fibrillation after atrial flutter ablation: impact of AF history, gender, and antiarrhythmic drug medication. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:813-20.
996. Bronis K, Metaxa S, Koulouris S, Manolis AS. Vernakalant: review of a novel atrial selective antiarrhythmic agent and its place in current treatment of atrial fibrillation. *Hosp Chronicles.* 2012;7:171-81.
997. Nair M, George LK, Koshy SK. Safety and efficacy of ibutilide in cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *J Am Board Fam Med.* 2011;24:86-92.
998. Reisinger J, Gstrein C, Winter T, Zeindlhofer E, Hollinger K, Mori M, Schiller A, Winter A, Geiger H, Siostrzonek P. Optimization of initial energy for cardioversion of atrial tachyarrhythmias with biphasic shocks. *Am J Emerg Med.* 2010;28:159-65.
999. Pinski SL, Sgarbossa EB, Ching E, Trohman RG. A comparison of 50-J versus 100-J shocks for direct-current cardioversion of atrial flutter. *Am Heart J.* 1999;137:439-42.
1000. Manolis AS, Dragazis I, Kapelakis I, Papadimitriou P, Sakellaris N. Transesophageal overdrive pacing: A simple and versatile tool. *Hosp Chronicles.* 2013;8:143-5.
1001. Poulidakis E, Manolis AS. Transvenous temporary cardiac pacing. *Rhythmias.* 2014;9:20-7.
1002. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 2009;104:671-7.
1003. Schmieder S, Ndrepepa G, Dong J, Zrenner B, Schreieck J, Schneider MA, Karch MR, Schmitt C. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2003;24:956-62.
1004. Bandini A, Golia P, Caroli E, Biancoli S, Galvani M. Atrial fibrillation after typical atrial flutter ablation: a long-term follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2011;12:110-5.
1005. Dewland TA, Glidden DV, Marcus GM. Healthcare utilization and clinical outcomes after catheter ablation of atrial flutter. *PLoS One.* 2014;9:e100509.
1006. Esato M, Hindricks G, Sommer P, Arya A, Gaspar T, Bode K, Bollmann A, Wetzel U, Hilbert S, Kircher S, Eitel C, Piorkowski C. Color-coded three-dimensional entrainment mapping for analysis and treatment of atrial macroreentrant tachycardia. *Heart Rhythm.* 2009;6:349-58.
1007. Huo Y, Schoenbauer R, Richter S, Rolf S, Sommer P, Arya A, Rastan A, Doll N, Mohr FW, Hindricks G, Piorkowski C, Gaspar T. Atrial Arrhythmias Following Surgical AF Ablation: Electrophysiological Findings, Ablation Strategies, and Clinical Outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:725-38.
1008. Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
1009. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA.* 2002;288:1775-9.
1010. Hibbard JH, Greene J. What the evidence shows about patient activation: better health outcomes and care experiences; fewer data on costs. *Health Aff (Millwood).* 2013;32:207-14.
1011. McCabe PJ. Self-management of atrial fibrillation: a new frontier for nursing research. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2008;23:37-40.
1012. Lip GY, Kamath S, Jafri M, Mohammed A, Bareford D. Ethnic differences in patient perceptions of atrial fibrillation and anticoagulation therapy: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Stroke.* 2002;33:238-42.
1013. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lane DA. Educational and behavioural interventions for anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD008600.
1014. 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.
1015. Smith DE, Xuereb CB, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Trial of an Educational intervention on patients' knowledge of Atrial fibrillation and anticoagulant therapy, INR control, and outcome of Treatment with warfarin (TREAT). *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:21.
1016. Smith MB, Christensen N, Wang S, Strohecker J, Day JD, Weiss JP, Crandall BG, Osborn JS, Anderson JL, Horne BD, Muhlestein JB, Lappe DL, Moss H, Oliver J, Viau K, Bunch TJ. Warfarin knowledge in patients with atrial fibrillation: implications for safety, efficacy, and education strategies. *Cardiology.* 2010;116:61-9.
1017. Aliot E, Breithardt G, Brugada J, Camm J, Lip GY, Vardas PE, Wagner M, Atrial Fibrillation Awareness and Risk Education group [comprising the Atrial Fibrillation Association (AFA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), Stroke Alliance for Europe (SAFE), and the World Heart Federation (WHF)]. An international survey of physician and patient understanding, perception, and attitudes to atrial fibrillation and its contribution to cardiovascular disease morbidity and mortality. *Europace.* 2010;12:626-33.
1018. Hendriks JM, Crijns HJ, Tieleman RG, Vrijhoef HJ. The atrial fibrillation knowledge scale: development, validation and results. *Int J Cardiol.* 2013;168:1422-8.
1019. McCabe PJ. What patients want and need to know about atrial fibrillation. *J Multidiscip Healthc.* 2011;4:413-9.
1020. Lorig KR, Holman H. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms. *Ann Behav Med.* 2003;26:1-7.
1021. Stiggebout AM, Van der Weijden T, De Wit MP, Frosch D, Legare F, Montori VM, Trevena L, Elwyn G. Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. *BMJ.* 2012;344:e256.
1022. Stacey D, Legare F, Col NF, Bennett CL, Barry MJ, Eden KB, Holmes-Rovner M, Llewellyn-Thomas H, Lyddiatt A, Thomson R, Trevena L, Wu JH. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD001431.
1023. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, Cording E, Tomson D, Dodd C, Rollnick S, Edwards A, Barry M. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med.* 2012;27:1361-7.
1024. VanWagoner DR, Piccini JP, Albert CM, Anderson ME, Benjamin EJ, Brundel B, Califf RM, Calkins H, Chen PS, Chiamvimonvat N, Darbar D, Eckhardt LL, Ellinor PT, Exner DV, Fogel RI, Gillis AM, Healey J, Hohnloser SH, Kamel H, Lathrop DA, Lip GY, Mehra R, Narayan SM, Olgin J, Packer D, Peters NS, Roden DM, Ross HM, Sheldon R, Wehrens XH. Progress toward the prevention and treatment of atrial fibrillation: A summary of the Heart Rhythm Society Research Forum on the Treatment and Prevention of Atrial Fibrillation, Washington, DC, December 9-10, 2013. *Heart Rhythm.* 2015;12:e3-e29.
1025. van Nieuwenhuizen KM, van derWorp HB, Algra A, Kappelle LJ, Rinkel GJ, van Gelder IC, Schutgens RE, Klijn CJ, APACHE-AF Investigators. Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2015;16:393.
1026. Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Vasankari T, Hartikainen JE, Airaksinen KE. Arrhythmic complications after electrical cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV study. *Europace.* 2013;15:1432-5.
1027. Tse HF, Lau CP. Does sinus rhythm beget sinus rhythm? Effects of prompt cardioversion on the frequency and persistence of recurrent atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev.* 2003;7:359-65.
1028. Van Gelder IC, Hemels ME. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace.* 2006;8:943-9.
1029. Liu ZJ, Fu WG, Guo ZY, Shen LG, Shi ZY, Li JH. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg.* 2012;26:576-90.
1030. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, Simard D, Silver FL, Hachinski V, Clagett GP, Barnes R, Spence JD, ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) trial collaborators. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353:2179-84.
1031. Watanabe M, Chaudhry SA, Adil MM, Alqadri SL, Majidi S, Semaan E, Qureshi AI. The effect of atrial fibrillation on outcomes in patients undergoing carotid endarterectomy or stent placement in general practice. *J Vasc Surg.* 2015;61:927-32.
1032. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, Loxhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J.* 2014;35:3377-85.
1033. 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;36:1822-30.
1034. Breithardt G, Baumgartner H. Valvular heart disease among non-valvular atrial fibrillation: a misnomer, in search of a new term. *Eur Heart J.* 2015;36:1794-7.
1035. Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R, Miller D, Merrill W, Flege JB Jr, Gillinov AM. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:797-802.
1036. Yilmaz A, Van Putte BP, Van Boven WJ. Completely thoracoscopic bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:521-2.
1037. Salzberg SP, Plass A, Emmert MY, Desbiolles L, Alkadhi H, Grunenfelder J, Genoni M. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:1269-74.
1038. Papworth Hospital NHS Foundation Trust. A randomised controlled trial to investigate the clinical and cost effectiveness of adding an ablation device-based maze procedure as a routine adjunct to elective cardiac surgery for patients with pre-existing atrial fibrillation. <http://www.isrctn.com/ISRCTN82731440> (5 May 2016).
1039. Amit G, Nyong J, Morillo CA, Casas JP, Adler AJ, Owolabi OO, Perel P, Prieto-Merino D, Lambiase P. Efficacy and safety of ablation for patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;8:CD012088. DOI: 10.1002/14651858.CD012088.pub2.
1040. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei A-C, Kruse J, McCarthy PM, Malaisrie CS. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;8:CD011814. DOI: 10.1002/14651858.CD011814.pub2.
1041. Allen V, Banerjee A, Shah AD, Patel R, Denaxas S, Casas JP, Hemingway H. Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and across primary and secondary care. *Heart.* <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309910>.
1042. Kirchhof P, Calkins H. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;10. 1093/eurheartj/ehw260.