

COMENTARIO EDITORIAL

Comentarios a la actualización de 2019 de las guías de fibrilación auricular de las organizaciones “AHA”, “ACC” y “HRS”

Jesús Almendral, MD, FESC.

Las organizaciones “American Heart Association” (AHA), “American College of Cardiology” (ACC) y “Heart Rhythm Society” (HRS) acaban de publicar un documento de actualización de las “Guías para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular” (1). Se trata de una actualización de las guías previamente publicadas en el año 2014 por el conjunto de estas mismas 3 instituciones (2), que son las mismas que se responsabilizan del presente documento de 2019. Al tratarse de una actualización no aborda toda la problemática de la fibrilación auricular, sino aquellos puntos en los cuales se ha producido información relevante en los últimos cinco años. El documento, por tanto, advierte que siguen siendo válidas las guías publicadas en el año 2014, excepto en lo referente a los 6 aspectos que se tratan en el presente documento. Estos 6 aspectos suponen la actualización de cuatro aspectos previamente tratados en las guías de 2014 y la introducción de dos nuevos apartados. Los cuatro apartados revisados son los siguientes: el tratamiento farmacológico anticoagulante (con un subapartado sobre prevención del tromboembolismo en el contexto de cardioversión aguda), la prevención del tromboembolismo mediante dispositivos, la ablación de la fibrilación auricular mediante catéter y el tratamiento de la fibrilación auricular complicando al síndrome coronario agudo. Los dos nuevos apartados se refieren a la detección de la fibrilación auricular mediante dispositivos y a la relación entre pérdida de peso y fibrilación auricular.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ANTICOAGULANTE

MODIFICACIONES GENERALES. Se producen dos cambios generales que afectan a todas las recomendaciones. Uno de ellos es la definición del término fibrilación auricular valvular y fibrilación auricular no valvular. Se define como fibrilación auricular valvular aquella que ocurre

en pacientes con estenosis mitral moderada o severa o en presencia de una prótesis mecánica valvular. Consecuentemente fibrilación auricular no valvular es la que ocurre en ausencia de estos factores mencionados, con independencia de que pueda existir una cierta afectación valvular como estenosis mitral ligera o valvulopatía aórtica o tricúspide, así como una bioprótesis valvular. Esto es relevante porque en las situaciones de alteración valvular mitral ligera o alteración de válvulas distintas de la mitral nunca había quedado claro si debían considerarse dentro del contexto de fibrilación auricular valvular o no. Sin embargo, también se reconoce la escasez de datos referentes al uso del esquema de riesgo CHAD2-VASC en pacientes con bioprótesis valvulares. El segundo cambio general es sustituir el término tratamiento antitrombótico por tratamiento anticoagulante, quizá con la intención de excluir, en general, los fármacos antiplaquetarios de la terapia de prevención del riesgo embólico en la fibrilación auricular.

MODIFICACIONES CONCRETAS. Inclusión de edoxaban entre los anticoagulantes directos: la nueva evidencia acerca de la efectividad de este fármaco y su no inferioridad con respecto a la warfarina junto con la evidencia de menores tasas de hemorragias graves que la warfarina han recomendado la consideración del edoxaban como otro de los fármacos anticoagulantes directos recomendados (3).

La recomendación de utilizar los anticoagulantes directos de forma preferible a los fármacos antivitaminas K es más clara en estas guías reconociéndose explícitamente la superioridad de los anticoagulantes directos. En las guías de 2014 se mencionaban también pero con una recomendación parecida a los antivitaminas K.

La discusión acerca del tratamiento anticoagulante en pacientes con insuficiencia renal avanzada es amplia y compleja debido a que el caudal de información es escaso y disperso. Resumiendo de la manera más sintética posi-

ble, diremos que las opciones preferibles son los antivitaminas K y el apixaban. Un estudio que comparó el apixaban con la warfarina mostró resultados favorables con el apixaban, incluso con las dosis habituales (4). Sin embargo, otro estudio que ha demostrado que tanto el dabigatrán como el rivaroxaban se asocian a un aumento del riesgo de muerte u hospitalización por hemorragia comparado con la warfarina (5). Tampoco se recomienda el edoxaban ya que tiene un 50% de excreción renal (excreción renal de dabigatran 80%, apixaban 27%, rivaroxaban 35% [6]).

El estudio RE-ALIGN demostró una elevación del riesgo tanto tromboembólico como hemorrágico en pacientes portadores de prótesis mecánica mitral tratados con dabigatran (7). En base a esto se considera que todos los anticoagulantes directos están contraindicados en pacientes con prótesis mecánicas valvulares.

Se plantea una discusión acerca de la comparación entre los diferentes anticoagulantes de acción directa, sin embargo la principal conclusión es la ausencia de estudios controlados comparativos, y por tanto la escasa validez de las sugerencias obtenidas de metaanálisis. No obstante, se sugiere que el apixaban podría tener menor riesgo hemorrágico y que el dabigatran y rivaroxaban se asocian a menor riesgo de desarrollo de insuficiencia renal (8).

Ya existen kits comerciales para la medida de los niveles séricos de anticoagulantes directos aunque su utilidad es muy cuestionable, excepto en circunstancias particulares como: procedimientos quirúrgicos urgentes, insuficiencia renal crónica avanzada, potenciales Interacciones medicamentosas, obesidad severa y dudas acerca de la toma del fármaco.

Hay nueva evidencia que cuestiona la terapia puente con heparina en los pacientes que ya toman antivitaminas K. Un estudio ha mostrado que la ausencia de terapia puente no es inferior al uso de la misma en una población de pacientes con fibrilación auricular de los que se excluyeron aquellos con estenosis mitral moderada a severa y aquellos con prótesis valvulares mecánicas (9). Además, la ausencia de terapia puente redujo el riesgo de hemorragias.

Se reconoce la demostrada utilidad clínica del idarucizumab como antídoto frente al dabigatran y se menciona la utilidad del Andexanet alfa como antídoto frente a los anticoagulantes directos que funcionan a nivel del factor Xa, aunque en este caso aún se requiere información clínica de uso en pacientes.

PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO MEDIANTE DISPOSITIVOS O CIRUGÍA

Resulta llamativo que el documento especifica que en la redacción de esta sección se detectó que el ponente tenía

conflicto de interés por lo que fue relevado de su función y encargado a otro ponente y esta sección especialmente revisada por todos los miembros del panel. Se mantiene la apreciación general de que la anticoagulación oral es la terapia preferida para la prevención de ictus para la mayoría de los pacientes con fibrilación auricular y riesgo embólico. No obstante, para pacientes que son malos candidatos para la anticoagulación oral, los dispositivos de cierre percutáneo de la orejuela izquierda suponen una alternativa. Sin embargo, la indicación de su uso es IIB porque el metaanálisis de los estudios realizados con el dispositivo Watchman encontró que disminuyen el riesgo hemorrágico pero aumentan el riesgo de ictus isquémico (10).

Hay nueva evidencia en favor del cierre quirúrgico de la orejuela en pacientes que se someten a cirugía cardíaca y tienen historia de fibrilación auricular. Un estudio observacional mostró menor de incidencia de tromboembolismo así como de mortalidad total en los pacientes a los que se les había ligado la orejuela (11).

PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO EN EL CONTEXTO DE CARDIOVERSIÓN AGUDA

El documento reconoce la aparición de nueva información derivada principalmente de estudios prospectivos acerca de los anticoagulantes directos en relación con la cardioversión eléctrica, así como de la publicación de dos estudios retrospectivos que analizan el riesgo tromboembólico relacionado con la cardioversión de la fibrilación auricular de menos de 48 horas de duración.

Los estudios relacionados con los anticoagulantes directos son coherentes entre sí y muestran que estos anticoagulantes representan una alternativa segura a los antivitaminas K también en el contexto de la cardioversión de la fibrilación auricular (12-14). Esta información queda recogida en la recomendación de clase I de que todo paciente con fibrilación auricular de más de 48 horas de duración reciba anticoagulantes tres semanas antes y cuatro semanas después de una cardioversión. Ahora se recoge que los anticoagulantes directos pueden usarse indistintamente a los antivitaminas K.

El documento de las guías lleva a cabo una amplia discusión acerca de cómo los nuevos datos en relación a la cardioversión de la fibrilación auricular de menos de 48 horas de duración cuestionan que sea seguro realizarla sin anticoagular, especialmente en pacientes con criterios clínicos de riesgo embólico. Dos nuevos estudios retrospectivos encuentran un riesgo embólico entre 0,7 y 1,1% al cardiovertir fibrilación auricular de menos de 48 horas de duración sin anticoagulación peri-cardioversión (15,16). Sin embargo, resulta sorprendente que, a la hora de traducir estas consideraciones en una recomendación, la indicación de anticoagular a los pacientes con

CHAD2-VASC igual o superior a 2 y fibrilación auricular de menos de 48 horas de duración se rebaja de una indicación de clase I en las guías de 2014 a una clase IIa en las guías actuales.

ABLACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR MEDIANTE CATÉTER

En el documento de las guías se hace una pormenorizada discusión acerca de la nueva evidencia en favor del tratamiento de la fibrilación auricular mediante ablación por catéter en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se recogen los datos del estudio CASTLE-AF que comparó ablación por catéter frente a tratamiento médico en pacientes con disfunción ventricular izquierda y fibrilación auricular, portadores de un desfibrilador implantable. Este estudio demostró una significativa reducción de la mortalidad total y de la hospitalización por insuficiencia cardíaca en los pacientes asignados al grupo de ablación por catéter (17). Asimismo, resultan concordantes los datos del estudio AATAC que mostró que la ablación por catéter era superior a la amiodarona para el mantenimiento de ritmo sinusal en este mismo tipo de pacientes (18). También el “endpoint” secundario de disminución de hospitalización y mortalidad total fue favorable a la ablación por catéter en este estudio. Igualmente, otro estudio aleatorizado en este mismo tipo de pacientes (CAMERA-MRI) ha demostrado que la ablación por catéter es superior al control farmacológico de la frecuencia en cuanto a la mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo medida por cardio resonancia (19).

Resulta sorprendente, sin embargo, que el documento de las guías asigne una recomendación tan solo IIB a la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular y disfunción sistólica de ventrículo izquierdo, en base a mencionar que los resultados del estudio CABANA no son concordantes ya que no demostraron superioridad de la ablación por catéter frente al tratamiento farmacológico en la reducción de un “endpoint” combinado de mortalidad, ictus, hemorragia severa o parada cardíaca (20). Sin embargo, los pacientes del estudio CABANA no tenían, en su mayoría, disfunción sistólica de ventrículo izquierdo (tan solo el 4,5% de los pacientes tenían fracción de eyección ventricular izquierda igual o menor a 35%).

TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR COMPLICANDO AL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

La nueva información aparecida en los últimos años se refiere principalmente a dos aspectos: 1) el empleo de doble terapia frente al triple terapia antitrombótica en pacientes con enfermedad coronaria, especialmente con síndromes coronarios agudos tras revascularización per-

cutánea con stents. 2) el papel de los nuevos anticoagulantes directos en este contexto.

Los pacientes con síndrome coronario agudo habitualmente requieren doble terapia antiplaquetaria. Si además presentan fibrilación auricular con indicación de anticoagulación oral, estaríamos ante lo que habitualmente se denomina triple terapia, lo que puede aumentar los riesgos hemorrágicos. Varios estudios, y en especial el estudio WOEST (21) ha mostrado que la doble terapia con antivitamina K y clopidogrel conllevan menos eventos hemorrágicos sin aumentar el riesgo de eventos isquémicos miocárdicos. Por todo ello surge en estas guías como indicación IIa para la fibrilación auricular en el seno del síndrome coronario agudo el empleo de doble terapia con clopidogrel o ticagrelor asociado a un fármaco antivitamina K, aunque también se considera aceptable (indicación IIa) la triple terapia siempre que se incluya el Clopidogrel.

Por otro lado, se recogen las evidencias en favor del rivaroxaban y dabigatran. El estudio PIONEER AF-PCI (22) demostró una menor tasa de hemorragia en los 2 grupos con rivaroxaban (antiplaquetario casi siempre el Clopidogrel asociado a 15 mg de rivaroxaban o rivaroxaban 2,5 mg Asociado a doble terapia antiplaquetaria) que en el grupo de antivitamina K junto con doble terapia antiplaquetaria. El estudio RE-DUAL PCI (23) demostró que la incidencia de hemorragias fue menor en los grupos de doble terapia que incluían el dabigatran junto a un antiplaquetario (clopidogrel o ticagrelor) que en el grupo de triple terapia incluyendo un fármaco antivitamina K. Como en ninguno de estos estudios se observan señales de mayor probabilidad de trombosis del stent, se recoge como recomendación de clase IIa el uso de doble terapia con rivaroxaban 15 mg diarios o dabigatran 150 mg cada 12 horas asociados a clopidogrel para el tratamiento de la fibrilación auricular en el seno del síndrome coronario agudo en presencia de indicadores clínicos de riesgo arrítmico (CHAD2-VASC de 2 o más).

Finalmente destacar que se mantiene como indicación de clase I el uso de betabloqueantes intravenosos para control de frecuencia de la fibrilación auricular en el seno del síndrome coronario agudo.

DETECCIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR MEDIANTE DISPOSITIVOS

Los dispositivos implantables, siempre que tengan un electrodo en aurícula, pueden detectar la presencia de ritmo de alta frecuencia en la aurícula, lo que habitualmente se corresponde con fibrilación auricular. Varios estudios han relacionado la presencia de estos ritmos rápidos auriculares con un mayor riesgo de eventos embólicos y/o ictus. La duración de estos ritmos rápidos auriculares o su densidad expresada como carga arrítmica también se relaciona con

el riesgo embólico de manera independiente al perfil de riesgo embólico por hallazgos clínicos (24). Sin embargo, aún no se han publicado estudios prospectivos y controlados que muestren la reducción del riesgo embólico mediante el tratamiento anticoagulante en base a los hallazgos de dispositivos implantados (25). Por todo ello, la única recomendación actual (que sin embargo es clase I) es que el hallazgo de ritmos rápidos auriculares en un dispositivo implantable debe hacernos poner en marcha estudios que intenten establecer si existe fibrilación auricular clínicamente relevante.

En realidad, la problemática deriva de la incertidumbre en el diagnóstico de fibrilación auricular en base a los registros del dispositivo, ya que si estos fueran del todo fiables establecerían el diagnóstico igual que el electrocardiograma, con todas sus consecuencias. Por tanto, tan importante como establecer relaciones entre la duración de los episodios de frecuencia rápida auricular y el riesgo embólico, sería relacionar mejor los registros de los dispositivos implantados con el electrocardiograma.

En los pacientes con ictus criptogénico la detección de fibrilación auricular tiene un interés capital pues transforma el diagnóstico de ictus criptogénico en un diagnóstico de fibrilación auricular embolígena. Y resulta obvio que la detección de fibrilación auricular paroxística asintomática depende de la duración de la monitorización. Por ello, desde hace tiempo se está propiciando la prolongación de la duración de la monitorización en estos pacientes. Sin embargo, hace relativamente poco que se ha demostrado mediante un estudio aleatorizado que los dispositivos implantables con monitorización continua son superiores a la actitud convencional de monitorización durante periodos de 1 a 7 días para la detección de fibrilación auricular en estos pacientes (26). Ante esta evidencia las guías asignan una indicación del tipo IIa al empleo de dispositivos implantables de diagnóstico en pacientes con ictus criptogénico en los que no se ha detectado fibrilación auricular mediante los sistemas de monitorización externa convencional. También las guías reconocen en su texto que están produciéndose avances significativos en los sistemas de monitorización externa

con transmisión a través de la telefonía convencional o mediante Wi-Fi con interpretación remota, de manera que ya hay evidencia de que mejoran la detección de fibrilación auricular (27), aunque aún no se han comparado con los dispositivos implantables y por tanto no se les reconoce una recomendación específica.

RELACIÓN ENTRE PÉRDIDA DE PESO Y FIBRILACIÓN AURICULAR

Una serie de publicaciones de un grupo australiano relacionan la pérdida de peso en sujetos con obesidad importante con una mejoría en los síntomas y patrón de la fibrilación auricular. Éstos estudios incluyen un estudio aleatorizado de intervención para pérdida de peso que demostró beneficios sobre la fibrilación auricular, si bien ésta se evalúa mediante un cuestionario, cuya objetividad es relativa, y el número de pacientes estudiado fue pequeño (28). Sin embargo, también han observado que el alcanzar una pérdida de peso superior al 10 % se asocia a una mejoría del patrón de fibrilación auricular así como su carga arritmica, aunque estos hallazgos proceden de un estudio observacional en el que no puede descartarse que los pacientes que pierden más peso sean aquellos más motivados en general para seguir el tratamiento y controlar otros factores de riesgo (29). Otro estudio observacional del mismo grupo detectó que la pérdida de peso se asoció a una mejor respuesta tras la ablación de fibrilación auricular (30). Sería deseable que estos resultados se vieran replicados por algún otro grupo. En todo caso las guías recogen esta información asignando una recomendación de clase I a que a los pacientes con obesidad se les recomiende pérdida de peso combinada con la modificación de los factores de riesgo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Jesús Almendral. Unidad de Electrofisiología (Sala de Electrofisiología). Hospital Madrid Montepríncipe. Avda Montepríncipe, 25. 28660 Boadilla del Monte- Madrid. Spain. Tel: (+34) 917089900 Ext 2710. Fax: (+34) 912110113. E-mail: almendral@secardiologia.es

BIBLIOGRAFÍA

1. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 9;74(1):104-132.
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):e1-76.
3. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
4. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in end-stage kidney disease patients with atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519-29.
5. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015;131:972-9.
6. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm J, Kirchhof P, ESC Scientific Document Group. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist

- onist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-15077. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206-14.
8. Yao X, Tangri N, Gersh B, Sangaralingham L, Shah N, Nath K, Noseworthy P. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2621-32
9. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-33.
10. Holmes DR Jr., Doshi SK, Kar S, et al. 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.
11. Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, et al. Association between left atrial appendage occlusion and readmission for thromboembolism among patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery. *JAMA*. 2018;319:365-74.
12. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:3346-55.
13. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSUREAF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388:1995-2003.
14. Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J, Sudworth M, Cater NB, Breazna A, Oldgren J, Kirchhof P. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J*. 2018 Aug 21;39(32):2959-2971.
15. Airaksinen KEJ, Grönberg T, Nuotio I, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish Cardio-Version) study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1187-92.14.
16. Garg A, Khunger M, Seicean S, et al. Incidence of thromboembolic complications within 30 days of electrical cardioversion performed within 48 hours of atrial fibrillation onset. *J Am Coll Cardiol EP*. 2016;2:487-94.
17. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-27.
18. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation*. 2016; 133:1637-44.
19. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1949-61.
20. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL; CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 2;321(13):1261-1274.
21. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. 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.
22. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-34.
23. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-24.
24. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:474-80.
25. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, et al. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J*. 2015;36:1660-8.
26. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478-86.
27. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, et al. Assessment of remote heart rhythm sampling using the AliveCor heart monitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF Study. *Circulation*. 2017;136: 1784-94.
28. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. 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.
29. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. 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.
30. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. 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.