

Resultados del aislamiento eléctrico de las venas pulmonares en pacientes menores y mayores de 70 años

Outcomes of pulmonary vein electrical isolation in patients younger than and older than 70 years

Gustavo Maid*, Santiago Sánchez-Bustamante, Juan Vergara, Florencia Duckwen, Gonzalo Fernández-Villar, Emiliano Rossi, Pablo Costa y Rodolfo Pizarro

Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción y objetivos: Comparar las características clínicas y los resultados de cohortes contemporáneas de pacientes menores y mayores de 70 años que han sido sometidos a ablación de fibrilación auricular (FA) mediante catéter. **Métodos:** Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en pacientes sometidos a ablación con catéter debido a la presencia de FA refractaria. Se realizó un seguimiento mínimo de 12 meses por paciente. **Resultados:** En el estudio se incluyeron un total de 239 pacientes sometidos a ablación de FA, de los cuales 171 (71,5%) pertenecían al grupo de edad < 70 años y 68 (28,5%) al grupo de edad > 70 años. La edad promedio de la población estudiada fue de 62,4 años (desviación estándar [DE] = 10,87). El grupo < 70 años presentó una edad promedio de 58,03 años (DE = 9,71), mientras que el grupo > 70 años tuvo una edad promedio de 73,4 años (DE = 3,05). Además, se observó una mayor prevalencia de FA paroxística en el grupo de pacientes menores de 70 años, mientras que en el grupo de pacientes mayores de 70 años se encontró una mayor prevalencia de FA persistente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en ambos casos. Las tasas de recurrencia después del primer procedimiento de ablación fueron similares entre los dos grupos (21,43% en el grupo menor de 70 años frente a 23,53% en el grupo mayor de 70 años, $p = 0,79$). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a complicaciones. El grupo menor de 70 años experimentó 18 complicaciones, mientras que el grupo mayor de 70 años tuvo 5 complicaciones, con un valor de p de 0,472. **Conclusión:** Los pacientes mayores de 70 años sometidos al primer procedimiento de ablación de FA por catéter presentan resultados clínicos similares a los pacientes menores de 70 años.

Palabras claves: Fibrilación atrial. Ablación de radiofrecuencia por catéter. Criterios de selección de pacientes.

Abstract

Introduction and objectives: The objective of this study is to compare the clinical characteristics and outcomes of contemporary cohorts of patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation (AF), stratified by age (< 70 years and \geq 70 years). **Methods:** This retrospective cohort study included patients who underwent catheter ablation for refractory AF. The minimum follow-up duration per patient was 12 months. **Results:** A total of 239 patients were included in the study, with 171 (71.5%) in the < 70 years group and 68 (28.5%) in the \geq 70 years group. The mean age of the study population was 62.4 years (SD 10.87). The < 70 years group had a mean age of 58.03 years (SD 9.71), while the \geq 70 years group had a mean age of

*Correspondencia:

Gustavo Maid

E-mail: gustavo.maid@hospitalitaliano.org.ar

1405-9940 / © 2022 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 07-04-2022

Fecha de aceptación: 29-09-2022

DOI: 10.24875/ACM.22000118

Disponible en internet: 04-09-2023

Arch Cardiol Mex. 2023;93(4):429-434

www.archivoscardiologia.com

73.4 years (SD 3.05). Furthermore, a higher proportion of paroxysmal AF was observed in patients < 70 years, whereas a higher proportion of persistent AF was found in patients \geq 70 years. These differences were statistically significant. The recurrence rates after the initial ablation procedure were similar between the two groups (21.43% in the < 70 years group vs. 23.53% in the \geq 70 years group, $p = 0.79$). Additionally, there were no significant differences in terms of complications. The < 70 years group experienced 18 complications, while the \geq 70 years group had 5 complications ($p = 0.472$). **Conclusion:** The findings of this study suggest that patients aged 70 years and older who undergo their first catheter ablation procedure for AF demonstrate similar clinical outcomes compared to patients younger than 70 years.

Keywords: Atrial fibrillation. Radiofrequency catheter ablation. Patient selection criteria.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una condición que afecta principalmente a pacientes de edades comprendidas entre los 65 y 85 años. Se ha observado que la prevalencia de FA tiende a aumentar a medida que la edad de la población estudiada aumenta¹.

Los estudios poblacionales han demostrado que existen tasas más bajas de indicación y realización del tratamiento de ablación por radiofrecuencia (ARF) en pacientes mayores de 70 años con FA en comparación con aquellos que son menores de dicha edad²⁻⁵. Sin embargo, no está claro si esta discrepancia refleja una falta de atención adecuada o una diferencia real en la necesidad del tratamiento. Considerando que los pacientes mayores de 70 años podrían presentar tasas más altas de complicaciones y recurrencia en comparación con los pacientes más jóvenes, la subutilización de la ARF en pacientes mayores en este contexto podría ser justificada y no representar una falta directa de atención médica.

Los estudios previos que han evaluado las diferencias en cuanto a la seguridad y eficacia de la ARF en la FA, según la edad, han obtenido resultados contradictorios⁶⁻¹³. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es comparar las características clínicas y los resultados de cohortes contemporáneas de pacientes menores y mayores de 70 años sometidos a ARF de la FA mediante catéter.

Métodos

Diseño del estudio y participantes

Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en pacientes que se sometieron al primer procedimiento de ARF debido a la presencia de FA refractaria a fármacos antiarrítmicos. El seguimiento mínimo por paciente fue de 12 meses. El estudio se realizó en un solo centro entre los años 2017 y 2020. La información se obtuvo de los registros de los pacientes utilizando

un instrumento de recolección digital y una base de datos en línea. Se compararon las características clínicas y los procedimientos entre dos grupos de edad: aquellos menores de 70 años (grupo 1) y aquellos mayores de 70 años (grupo 2). El criterio de valoración principal relacionado con la efectividad fue la ausencia de arritmia auricular que durara más de 30 segundos (según la definición de la guía Europea de FA, 2012)¹⁴ durante el periodo de seguimiento posterior al primer y único procedimiento de ARF. La detección de los episodios de FA se realizó mediante Holter de 24 horas en el tercer, sexto, noveno y duodécimo mes después del procedimiento, o mediante la detección de FA a través de consultas espontáneas de los pacientes. Se clasificó la FA como paroxística, persistente o persistente de larga duración (Guía Europea de FA, 2012)¹⁴.

Los criterios de inclusión fueron tener FA sintomática refractaria a fármacos, mientras que los criterios de exclusión fueron la imposibilidad de realizar el procedimiento de ARF.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

Procedimientos

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a aislamiento circunferencial de las venas pulmonares (VP) mediante ARF utilizando un catéter irrigado con una punta de 3,5 mm, siguiendo la práctica habitual del centro. Durante el procedimiento, no se realizó una medición de la fuerza de contacto. Se utilizaron aplicaciones de energía de radiofrecuencia de hasta 50 Watts y 50 °C cada 15 segundos para crear el aislamiento circunferencial. Se verificó el bloqueo eléctrico de entrada y salida de las VP en relación con la aurícula izquierda en el extremo del aislamiento. Todos los procedimientos se llevaron a cabo bajo anestesia general, con intubación orotraqueal y monitorización invasiva de la presión arterial a través de una

punción radial realizada por un anestesiólogo. Las punciones transeptales se realizaron bajo la guía del ecocardiograma transesofágico. Durante las aplicaciones en la pared posterior de la aurícula izquierda, se utilizó un termómetro esofágico para monitorear la temperatura, deteniendo las aplicaciones cuando se observó un aumento de al menos 1 °C en la temperatura esofágica. Para todos los procedimientos, se utilizó un sistema de mapeo electroanatómico basado en la impedancia torácica (EnSite Navx - Abbott). Se administró una dosis endovenosa de heparina de 100 mg/kg como *bolus* inicial, seguida de ajustes para mantener el tiempo de coagulación activado entre 300 y 400 segundos.

Después del procedimiento, los pacientes recibieron medicamentos antiarrítmicos (propafenona, flecainida, sotalol o amiodarona, según la elección del médico tratante) durante un mes, y se les administró anticoagulante durante al menos tres meses, independientemente del puntaje CHA₂DS₂-VASc. Se realizó un seguimiento clínico a los tres, seis, nueve y doce meses después del procedimiento, y se llevaron a cabo electrocardiogramas (ECG) y monitoreo Holter durante todo el periodo de seguimiento. Se consideró que cualquier episodio de arritmia auricular con una duración superior a 30 segundos, documentado después de 3 meses de seguimiento, indicaba una recurrencia de la arritmia^{14,15}.

Análisis estadístico

Se utilizó un diseño de muestreo consecutivo, por lo que todos los pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad fueron invitados a participar en el estudio.

Las variables continuas se presentaron como media y desviación estándar, y se compararon entre los grupos etarios utilizando la prueba t de Student después de verificar la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas, y se compararon entre los grupos mediante la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher según correspondiera.

La incidencia de recurrencia de FA en los dos grupos etarios se ilustró mediante curvas de Kaplan-Meier y se comparó utilizando la prueba de Log-Rank.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$, utilizando pruebas de dos colas.

El análisis estadístico se realizó utilizando el software STATA 13 (Stata Corp LP, College Station, TX).

Resultados

En el estudio se incluyeron un total de 239 pacientes sometidos a ARF de FA: 171 (71,5%) en el grupo menor de 70 años y 68 (28,5%) en el grupo mayor de 70 años. El tiempo de seguimiento fue similar en ambos grupos. La **Tabla 1** resume las características clínicas de ambos grupos. La edad promedio de la población en estudio fue de 62,4 años (DE 10,87), con el grupo menor de 70 años presentando una edad promedio de 58,03 años (DE 9,71), mientras que el grupo mayor de 70 años tuvo una edad promedio de 73,4 años (DE 3,05). No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto al índice de masa corporal y el diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda.

No se observaron diferencias entre los grupos en relación con comorbilidades como DM, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria e historial previo de accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (AIT), excepto en la hipertensión arterial y la coronariopatía, donde se observó un mayor porcentaje entre los pacientes mayores de 70 años. Tampoco hubo diferencias significativas en la proporción de uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas del receptor de angiotensina II y fármacos antiarrítmicos, excepto por la flecainida, que se utilizó en una mayor proporción en los pacientes menores de 70 años.

Adicionalmente, se observó una mayor proporción de FA paroxística en los pacientes menores de 70 años, mientras que se encontró una mayor proporción de FA persistente en los pacientes mayores de 70 años. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (**Tabla 2**).

Eficacia y seguridad de los procedimientos

Las tasas de recurrencia después del primer procedimiento de ARF fueron similares entre los grupos (21,43% en el grupo menor de 70 años vs. 23,53% en el grupo mayor de 70 años, $p = 0,79$). Además, no se encontraron diferencias significativas en términos de complicaciones. El grupo menor de 70 años experimentó 18 complicaciones, mientras que el grupo mayor de 70 años tuvo 5 complicaciones, con un valor de p de 0,472. La **Tabla 3** resume las complicaciones según el grupo etario. A pesar de que algunas complicaciones prolongaron el tiempo de hospitalización, ninguna de ellas requirió intervención quirúrgica para su manejo. No se observaron diferencias en el tiempo de hospitalización entre los

Tabla 1. Características clínicas según grupo etario

	< 70 años	> 70 años	p
Sexo femenino, n (%)	38 (22,22)	23 (33,82)	0,063
HTA, n (%)	84 (49,12)	46 (67,65)	0,009
DBT, n (%)	21 (12,28)	4 (5,88)	0,145
DLP, n (%)	61 (35,67)	32 (47,06)	0,103
IRC, n (%)	10 (5,85)	5 (7,35)	0,665
EPOC, n (%)	3 (1,75)	0 (0)	0,272
Coronariopatía, n (%)	4 (2,34)	6 (8,82)	0,024
Enfermedad vascular periférica, n (%)	3 (1,75)	0 (0)	0,272
Stroke, n (%)	3 (1,75)	3 (4,41)	0,236
Dispositivo, n (%)	1 (0,58)	1 (1,47)	0,503
BMI (kg/m ²), media (DS)	28,76 (4,40)	28,26 (4,51)	0,43
Chadsvasc (puntos), media (DS)	1,37 (1,25)	2,78 (1,23)	< 0,001
Hasbled (puntos), media (DS)	0,96 (0,95)	1,85 (0,63)	< 0,001
Betabloqueantes, n (%)	78 (45,61)	28 (41,18)	0,833
Bloqueantes cálcicos, n (%)	2 (1,17)	0 (0)	0,406
Amiodarona, n (%)	60 (35,09)	21 (30,88)	0,958
Flecainida, n (%)	40 (23,39)	5 (7,35)	0,011
Propafenona, n (%)	4 (2,34)	3 (4,41)	0,498
Sotalol, n (%)	1 (0,58)	1 (1,47)	0,621
FSVI (%), media (DE)	56,1 (11,19)	59,4 (8,30)	0,18
DFD (cm), media (DE)	4,91 (0,55)	4,68 (0,56)	0,009
DFS (cm) media (DE)	2,98 (0,61)	2,84 (0,53)	0,15
Diámetro AI (cm), media (DE)	4,35 (0,70)	4,48 (0,65)	0,37
Volumen AI (ml), media (DE)	80,57 (34,56)	84,20 (26,26)	0,48
n° de venas, media (DE)	4,11 (0,50)	4,06 (0,32)	0,56

Tabla 2. Tipos de FA por grupo etario

	< 70 años	> 70 años	p
FA paroxística	115	23	0,001
FA persistente	32	37	0,001
FA persistente de larga duración	24	8	0,642
TOTALES	171	68	

pacientes clasificados por edad. A lo largo del estudio, no se reportaron casos de fístulas atrioesofágicas, AIT/accidentes cerebrovasculares o muertes relacionadas

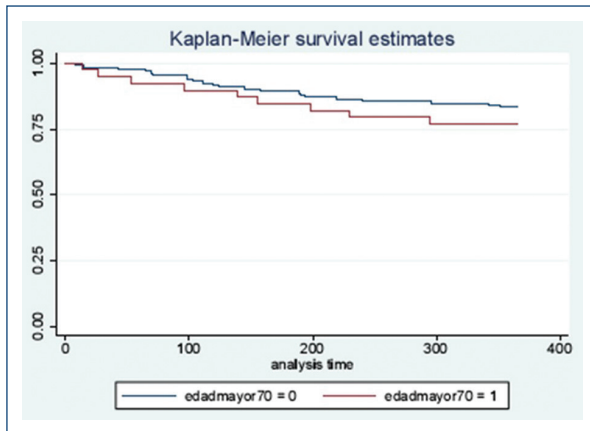
con la ARF. La [Figura 1](#) muestra la probabilidad de supervivencia libre de recurrencia de FA durante los primeros 12 meses en ambos grupos etarios.

Discusión

Las diferencias en edad pueden influir en los aspectos clínicos y terapéuticos de los pacientes que requieren tratamiento para la FA. La edad avanzada y el sexo femenino se han asociado con una mayor carga de fibrosis auricular en pacientes con FA. La fibrosis avanzada puede explicar la relación entre la edad y el accidente cerebrovascular en la FA, según lo señalado en

Tabla 3. Descripción de las complicaciones del procedimiento de ablación por grupo etario

Grupo	Fistula A-V	Hematoma	Pericarditis	Derrame pericárdico	Trombosis femoral	Total
< 70 años	2	14	1	0	1	18
> 70 años	0	4	0	1	0	5
Total	2	18	1	1	1	23

**Figura 1.** Sobrevida libre de recurrencia de FA durante los primeros 12 meses.

FA: fibrilación auricular; ARF: ablación por radiofrecuencia; VP: venas pulmonares; ECG: electrocardiogramas; AIT: accidente isquémico transitorio.

un estudio de Akoum *et al.*¹⁶. En el presente estudio, en una cohorte actual de pacientes con FA paroxística sometidos al primer procedimiento de ARF, se encontró que las tasas de recurrencia y las complicaciones son independientes de la edad del paciente. Estos hallazgos sugieren que las consideraciones clínicas relacionadas con la seguridad y la eficacia de la ARF en pacientes mayores de 70 años con FA podrían ser la razón principal de la subutilización de la ARF en este grupo de pacientes. Otros estudios que utilizaron la crioterapia con balón como técnica de aislamiento eléctrico de las venas pulmonares no encontraron diferencias en las tasas de recurrencia y complicaciones entre diferentes grupos de edad¹⁷.

Las diferencias relacionadas con la edad en el control farmacológico del ritmo cardíaco han sido ampliamente descritas en la literatura. Los pacientes mayores tienden a presentar mayores síntomas y una menor mejora en la calidad de vida con el tratamiento farmacológico en comparación con los pacientes más jóvenes. Además, son más propensos a experimentar taquicardia helicoidal y a

necesitar implantes de marcapasos debido a la bradicardia inducida por medicamentos. Por lo tanto, la ARF puede considerarse una alternativa temprana para el tratamiento de pacientes mayores con FA, ya que ha demostrado ser un método terapéutico superior a la farmacoterapia en términos de mantenimiento del ritmo sinusal^{18,19} y con tasas bajas de complicaciones, similares a las observadas en pacientes más jóvenes.

El presente estudio no validó la hipótesis de que los pacientes de edad avanzada con FA presentan un remodelado eléctrico y estructural de la aurícula más pronunciado, lo cual se traduciría en un peor resultado después de la ablación. Además, el diámetro de la aurícula izquierda, un marcador de recurrencia clínica postablación, accidente cerebrovascular y muerte^{20,21}, fue similar en ambos grupos. El hecho de que se observaran resultados clínicos a largo plazo similares entre los grupos también sugiere que no hubo diferencias biológicas significativas entre los pacientes de diferentes edades sometidos a ablación de FA en el presente estudio.

Limitaciones

Este estudio se llevó a cabo en un solo centro y se basó en un enfoque retrospectivo.

Conclusión

Los pacientes mayores de 70 años que se someten al primer procedimiento de ablación por catéter de FA presentan resultados clínicos similares a los pacientes menores de 70 años.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

- Michelena HI, Powell BD, Brady PA, Friedman PA, Ezekowitz MD. Gender in atrial fibrillation: Ten years later. *Gend Med*. 2010;7(3):206–217. doi: 10.1016/j.genm.2010.06.001. PMID: 20638626.
- Avgil Tsadok M, Gagnon J, Joza J, Behloul H, Verma A, Essebag V, Pilote L. Temporal trends and sex differences in pulmonary vein isolation for patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015 Sep;12(9):1979–86. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.06.029.
- Kummer BR, Bhavne PD, Merkler AE, Gialdini G, Okin PM, Kamel H. Demographic difference in catheter ablation after hospital presentation with symptomatic atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015 Sep 1;4(9):e002097. doi: 10.1161/JAHA.115.002097. PMID: 26396201; PMCID: PMC4599497.
- Patel N, Deshmukh A, Takkar B, Coffey JO, Agnihotri K, Patel A, et al. Gender, race, and health insurance status in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016 Apr 1;117(7):1117–1126. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.01.040. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26899494.
- Roten L, Rimoldi SF, Schwick N, Sakata T, Hemigartner C, Fuhrer J, et al. Gender differences in patients referred for atrial fibrillation management to a tertiary center. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 May;32(5):622–626. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02335.x. PMID: 19422583.
- Bertaglia E, Stabile G, Pappone A, Themistoclakis S, Tondo C, Sanctis V De, et al. Updated national multicenter registry on procedural safety of catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Oct 1;24(10):1069–1074. doi: 10.1111/jce.12194. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23799876.
- Zhang XD, Tan HW, Gu J, Jiang WF, Zhao L, Wang YL, et al. Efficacy and safety of catheter ablation for long-standing persistent atrial fibrillation in women. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013 Oct;36(10):1236–44. doi: 10.1111/pace.12212. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23822135.
- Shoemaker MB, Muhammad R, Farrell M, Parvez B, White BW, Streur M, et al. Relation of morbid obesity and female gender to risk of procedural complications in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol*. 2013 Feb 1;111(3):368–373. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.013. Epub 2012 Nov 17. PMID: 23168290; PMCID: PMC3546280.
- Shah RU, Freeman JV, Shilane D, Wang PJ, Go AS, Hlatky MA. Procedural complications, re-hospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 17;59(2):143–49. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.068. PMID: 22222078; PMCID: PMC5340189.
- Michowitz Y, Rakhovich M, Oral H, Zado ES, Tilz R, John S, et al. Effects of sex on the incidence of cardiac tamponade after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Apr 1;7(2):274–80. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000760. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24519888.
- Forelo GB, Tondo C, Luca L De, Russo A Dello, Casella M, Sanctis V De, et al. Gender-related differences in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2007 Aug 1;9(8):613–20. doi: 10.1093/europace/eum144. Epub 2007 Jul 18. PMID: 17636302.
- 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 Jun-Jul;8(3):190–98. doi: 10.1097/IMI.0b013e3182a2306c. PMID: 23989812.
- Takigawa M, Kuwahara T, Takahashi A, Watari Y, Okubo K, Takahashi Y, et al. Differences in catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation between males and females. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 1;168(3):1984–91. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.101. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23782910.
- Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. Heart Rhythm Society Task Force on Catheter. Surgical Ablation of Atrial Fibrillation 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012 Apr;9(4):632–96 e21. doi: 10.1093/europace/eus027. Epub 2012 Mar 1. PMID: 22389422.
- Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Jun;2(3):218–24. doi: 10.1161/CIRCEP.108.812347. Epub 2009 Mar 31. PMID: 19808471.
- Akoum N, Mahnkopf C, Kholmovski EG, Brachmann J, Marrouche NF. Age and sex differences in atrial fibrosis among patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2018 Jul 1;20(7):1086–92. doi: 10.1093/europace/eux260. PMID: 29016990.
- Hartl S, Dorwarth U, Pongratz J, Aurich F, Brück B, Tesche C, et al. Impact of age on the outcome of cryoballoon ablation as the primary approach in the interventional treatment of atrial fibrillation: Insights from a large all-comer study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021 Apr;32(4):949–57. doi: 10.1111/jce.14972. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33644913.
- Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, Kober L, Sandoe E, Egstrup K, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Sep 16;341(12):857–65. doi: 10.1056/NEJM199909163411201. PMID: 10486417.
- Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib S. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Dec 1;2(6):626–33. doi: 10.1161/CIRCEP.109.856633. PMID: 20009077.
- Nedios S, Kosik J, Koutalas E, Kornej J, Sommer P, Arya A, et al. Comparison of left atrial dimensions in CT and echocardiography as predictors of long-term success after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015 Aug;43(3):237–44. doi: 10.1007/s10840-015-0010-8. Epub 2015 May 9. PMID: 25956477.
- Benjamin EJ, d'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Study. *Circulation*. 1995 Aug 15;92(4):835–41. doi: 10.1161/01.cir.92.4.835. PMID: 7641364.