

Nuevas perspectivas en el tratamiento no farmacológico de la fibrilación auricular

Ignacio Anguera Camós y Pedro Brugada Terradellas

Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología. OLV Hospital. Aalst. Bélgica.

Fibrilación auricular; Cardioversión eléctrica; Cardioversión farmacológica; Cirugía cardíaca; Ablación de la fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente hallada en la población general, y en la actualidad está sujeta a un interés creciente y a una intensa actividad investigadora. Clásicamente, la FA se ha asociado a un buen pronóstico, pero hoy día se conocen con claridad sus posibles complicaciones y el hecho de que ésta se asocia a un incremento en la mortalidad. Entre las múltiples complicaciones destacan los fenómenos tromboembólicos derivados de la estasis sanguínea en las aurículas y el deterioro hemodinámico provocado por la pérdida de la función contráctil de la aurícula izquierda, junto a la irregular y elevada frecuencia del ritmo cardíaco. El tratamiento de la FA se basa fundamentalmente en tres pilares: la restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal, el control de la frecuencia cardíaca, y la prevención de los fenómenos tromboembólicos.

Desafortunadamente, el tratamiento farmacológico resulta una herramienta eficaz sólo en una parte de los pacientes, lo cual ha impulsado el desarrollo de técnicas no farmacológicas como la cirugía y la ablación directa de la FA.

Epidemiología e impacto sobre la morbimortalidad

Durante muchos años la presencia de FA se hallaba ligada a la valvulopatía mitral reumática, pero en los últimos años la epidemiología de esta arritmia ha variado sensiblemente. En general, ésta se asocia a otras cardiopatías como la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial, las valvulopatías y las miocardiopatías, pero también a enfermedades pulmonares, enfermedades sistémicas, intoxicación alcohólica, hipertiroidismo, postoperatorio de cirugía cardíaca y un largo etcétera (tabla 1). La FA también puede aparecer sin ninguna causa conocida, llamándose en ese caso FA solitaria.

La incidencia de FA se ha estimado en 1 por 1.000 personas-año entre los 25 y 65 años de edad, y en 12 por 1.000 personas-año después de los 70 años de edad¹. La prevalencia de esta arritmia también aumenta con la edad, de modo que por debajo de los 40 años es muy infrecuente, afecta al 0,5% de las personas de 50-59 años, y llega al 10% en las personas de más de 80 años².

Estudios de cohortes han demostrado un incremento en la morbimortalidad de pacientes con FA respecto a la población sin dicha arritmia. Existe un claro aumento en el riesgo de presentar fenómenos embólicos, independientemente del riesgo embólico que conllevan ya de por sí las cardiopatías que suelen precipitar la aparición de dicha arritmia. Se ha estimado que la FA no reumática se asocia a un riesgo

6-7 veces mayor de presentar fenómenos embólicos, y en la de origen reumático el riesgo se incrementa hasta 17 veces³⁻⁵. La FA se acompaña, en ocasiones, de un deterioro hemodinámico, y provoca frecuentemente síntomas incapacitantes, así como una disminución en la esperanza de vida y un considerable aumento de los costes sanitarios. En ausencia de contracción auricular efectiva, el llenado del ventrículo izquierdo se realiza de forma pasiva. En modelos caninos se ha demostrado que el gasto cardíaco desciende un 30% con la instauración de esta arritmia supraventricular, debido tanto a la pérdida de la sincronía auriculoventricular (AV) como directamente por la irregularidad del ritmo cardíaco^{6,7}. Se han demostrado aumentos en la capacidad de ejercicio^{8,9}, en el índice de volumen sistólico del ventrículo izquierdo y en el consumo máximo de oxígeno después de una cardioversión exitosa⁹. La FA crónica con frecuencia ventricular elevada se asocia al desarrollo de disfunción ventricular (taquicardiomiopatía), que suele ser reversible después del control de la arritmia¹⁰.

La FA se asocia a un aumento de la mortalidad, sobre todo por causas cardiovasculares. Estudios epidemiológicos han demostrado un aumento del riesgo de mortalidad total de 1,6-2,6 veces superior para pacientes portadores de FA¹¹⁻¹³. De forma paralela, la presencia de dicha arritmia es un fuerte predictor independiente de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁴ y después de un infarto de miocardio¹⁵.

Tratamiento de la fibrilación auricular

Todos los pacientes portadores de FA deben ser abordados desde una triple perspectiva: prevención de fenómenos tromboembólicos, control de la frecuencia ventricular y reversión y mantenimiento del ritmo sinusal.

TABLA 1

Etiología de la fibrilación auricular

Causas cardiovasculares
Valvulopatías
Enfermedad coronaria, infarto de miocardio
Hipertensión arterial sistémica o pulmonar
Miocardiopatías
Enfermedades inflamatorias o infiltrativas
Enfermedad pericárdica
Cardiopatías congénitas
Causas no cardiovasculares
Hipertiroidismo
Intoxicación o privación alcohólica
Intoxicación por anfetaminas o cocaína
Diselectrolitemias
Alteraciones en el sistema nervioso autónomo (estimulación vagal, feocromocitoma)
Postoperatorio de cirugía (cardíaca)
Fármacos (teofilina, simpaticomiméticos)
Fibrilación auricular solitaria

Correspondencia: Dr. I. Anguera.
Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología. OLV Hospital.
164 Moorselbaan. 9300 Aalst. Bélgica.

Recibido el 14-5-1999; aceptado para su publicación el 16-9-1999

Med Clin (Barc) 2000; 114: 25-30

Anticoagulación

El beneficio de la anticoagulación con dicumarínicos en la prevención primaria de fenómenos embólicos causados por FA ha sido bien demostrada¹⁶⁻¹⁹. Varios estudios aleatorizados comparando warfarina con placebo (y en algunos también con aspirina) demostraron una reducción del 68% en el riesgo anual de presentar un episodio embólico, y una reducción de la mortalidad del 30%¹⁶⁻¹⁹. A pesar del efecto beneficioso de los cumarínicos, no pueden dejarse de destacar sus complicaciones. En un estudio sobre una población de 261 pacientes en tratamiento con warfarina por diversas indicaciones, se observó una incidencia acumulada de hemorragias graves del 5,3% a un año y del 10,6% a 2 años²⁰. Los factores de riesgo de presentar hemorragias durante el tratamiento anticoagulante son: edad avanzada, hipertensión arterial no controlada, enfermedad cerebrovascular, antecedente de hemorragia intestinal y valores altos de anticoagulación. Se han reconocido muchos fármacos y alimentos que interfieren con los efectos de los cumarínicos²¹, destacando entre los fármacos antiarrítmicos la amiodarona y la quinidina como los que tienen una mayor capacidad de potenciar los efectos de la warfarina.

Estudios de prevención secundaria también demostraron un efecto beneficioso de la anticoagulación, hallándose una reducción del riesgo anual de accidentes cerebrovasculares del 60-70% en pacientes anticoagulados con respecto a placebo y aspirina²². Debe señalarse que, dado que la FA afecta predominantemente a personas de edad avanzada (se ha estimado que la edad media de los pacientes en FA es de 75 años), los beneficios alcanzados por la reducción en el riesgo de embolias cerebrales pueden verse anulados por un aumento considerable en las hemorragias cerebrales²³.

Control de la frecuencia ventricular

El control de la frecuencia ventricular es un componente importante del tratamiento de la FA, ya que la irregularidad en el ritmo cardíaco produce descensos en el gasto cardíaco y en la capacidad de ejercicio, además de que las frecuencias ventriculares elevadas se acompañan de diversos síntomas y pueden provocar un deterioro de la función ventricular. Para ello se han utilizado diversos fármacos con resultados controvertidos. La digoxina ha sido frecuentemente utilizada porque aumenta el tono vagal y es capaz de reducir la frecuencia ventricular²⁴. Sin embargo, los efectos de la digoxina solamente se manifiestan cuando no hay un aumento del tono adrenérgico; así pues, durante el ejercicio, las enfermedades agudas o el hipertiroidismo, la digoxina es poco eficaz²⁵. La digoxina es incapaz de controlar la frecuencia ventricular en las crisis de FA paroxística y, además, se ha comprobado que el tratamiento con digoxina puede aumentar el número de crisis de FA paroxística²⁶. Los bloqueadores beta y el verapamilo son beneficiosos en el control de la frecuencia ventricular en pacientes con FA crónica tanto en reposo como durante el ejercicio. Sin embargo, su uso en pacientes con disfunción ventricular importante es discutido debido al efecto inotrope negativo. Se ha observado una disminución en la capacidad de ejercicio de pacientes en tratamiento con bloqueadores beta²⁷; en cambio, en pacientes en tratamiento con verapamilo se han constatado aumentos en el tiempo total de ejercicio²⁸. En pacientes con enfermedad del seno o trastornos de conducción AV, que pueden desarrollar FA rápida con el ejercicio o durante las crisis de FA paroxística, el uso de estos fármacos es prohibitivo.

La ablación del nodo AV, junto al implante de un marcapasos definitivo es una buena alternativa para muchos pacientes con FA de difícil control. Esta modalidad de tratamiento se asocia a una tasa muy elevada de éxito tanto agudo como a largo plazo, con un buen control de los síntomas, unas mejoras significativas en la calidad de vida y un aumento de la fracción de eyección durante el seguimiento^{29,30}. Sin embargo, la ablación del nodo AV tiene unos inconvenientes que no deben olvidarse, como son la dependencia de por vida de un marcapasos, la posibilidad de un deterioro hemodinámico y el empeoramiento de la insuficiencia mitral³¹ (debido a la activación no fisiológica de los ventrículos producida por la estimulación desde el ápex del ventrículo derecho), y la posibilidad de muerte súbita después de la ablación³². En los últimos años se ha introducido la modulación del nodo AV, que consiste en la ablación en el área de la vía lenta nodal para aumentar el período refractario del nodo AV y disminuir la frecuencia ventricular media³³⁻³⁵. Este procedimiento tiene la ventaja de preservar la normal activación de los ventrículos y de que el paciente no depende de por vida de un marcapasos; sin embargo, tiene unos resultados menos predecibles, un porcentaje de éxito a largo plazo de sólo el 70%, un menor control de los síntomas y un menor incremento en la calidad de vida.

Cardioversión y mantenimiento del ritmo sinusal

En los pacientes en quienes se sospecha que puede conseguirse el paso a ritmo sinusal se suele intentar una cardioversión, asumiendo (aunque no se ha demostrado) que pasando a ritmo sinusal se disminuye el riesgo de embolismos y se aumenta la supervivencia.

Cardioversión farmacológica. Muchos trabajos se han publicado comparando diversos antiarrítmicos entre sí tratando de identificar cuál de ellos es el más eficaz en conseguir el paso a ritmo sinusal, o en el mantenimiento del mismo. Sin embargo, la mayoría se basan en series pequeñas y no incluyen un grupo control. Numerosos trabajos han estudiado la eficacia de muchos antiarrítmicos (quinidina, procainamida, propafenona, flecainida, amiodarona, sotalol, ibutilide) administrados por vía oral o endovenosa, pero ninguno de ellos ha resultado claramente superior a los demás³⁶⁻⁴⁴. En general, se acepta que la cardioversión aguda espontánea con placebo ocurre en un 50% de los casos⁴¹, que la cardioversión farmacológica solamente suele ser efectiva en la FA de menos de 48 h de duración y que los porcentajes de éxito para los diferentes antiarrítmicos se sitúan entre el 50 y el 90%.

Cardioversión eléctrica. La cardioversión eléctrica suele ser exitosa hasta en un 90% de pacientes con FA de duración menor a 24 meses; sin embargo, no está exenta de inconvenientes, como la necesidad de una inducción anestésica y la necesidad de una correcta anticoagulación previa. Se recomienda anticoagular a los pacientes antes de la cardioversión durante al menos 3 semanas (a menos que se excluya mediante una ecocardiografía transesofágica la presencia de trombos en el interior de la aurícula/orejuela izquierda), y posteriormente durante al menos otras 4 semanas (se conoce bien la posibilidad de embolismos tardíos debido a la formación de trombos intraauriculares por el aturdimiento auricular que ocurre después de la cardioversión)^{45,46}.

Hace unos pocos años que ha resurgido un viejo concepto: la cardioversión interna. Ésta consiste en la desfibrilación mediante un choque bifásico entre unos electrodos transve-

nosos colocados en un catéter que se aloja en el seno coronario o la arteria pulmonar y otro catéter en la aurícula derecha (fig. 1). La desfibrilación interna ha demostrado una elevada efectividad en la conversión a ritmo sinusal (próxima al 95%) y unos umbrales de desfibrilación muy bajos (menos de 5 julios)^{47,48}. La desfibrilación interna es, en la actualidad, una alternativa a la cardioversión externa cuando ésta ha fracasado, o cuando existen contraindicaciones para la realización de esta última, como una contraindicación anestésica, la EPOC avanzada, etc.

Después de una cardioversión efectiva, el mantenimiento del ritmo sinusal a largo plazo es una cuestión muy compleja y difícil. Solamente el 25% de los pacientes tratados con placebo permanecen en ritmo sinusal al cabo de un año. El uso de diferentes antiarrítmicos (quinidina, procainamida, flecainida, sotalol) eleva esta cifra hasta el 40-60%⁴⁹⁻⁵², y solamente la amiodarona es algo superior^{53,54}. El uso de fármacos antiarrítmicos a largo plazo se ha asociado a diversos efectos indeseables que pueden llegar a ser muy serios. Tal es el caso del incremento de mortalidad asociado al tratamiento con quinidina hallado en un metaanálisis⁵⁵, o los bien conocidos casos de taquicardia ventricular polimórfica (*torsade de pointes*) provocados por los antiarrítmicos que alargan el intervalo QT^{56,57}.

Recientemente se ha iniciado el desarrollo de un nuevo dispositivo implantable: el desfibrilador auricular⁵⁸. Este dispositivo está diseñado para reconocer las arritmias auriculares (fundamentalmente FA) y proporcionar una descarga de baja energía entre unos electrodos alojados en el seno coronario y otros en la aurícula derecha. Los datos preliminares demuestran una elevada tasa de conversión de los episodios de FA a ritmo sinusal; sin embargo, quedan importantes aspectos por resolver, como la sensación dolorosa provocada por los choques, y no se conoce su seguridad a largo plazo.

Estudios retrospectivos y, más recientemente, prospectivos, han identificado que la estimulación auricular mediante un marcapasos definitivo es capaz de prevenir episodios de FA^{59,60}. En estos estudios se ha visto que la estimulación en modo unicameral ventricular (VVI) se asocia a un mayor desarrollo de FA crónica, comparado con la estimulación en modo unicameral auricular (AAI) o bicameral (DDD). La estimulación auricular puede ser útil para prevenir el desarrollo de FA debido a diversos mecanismos: reduciendo la dispersión de los períodos refractarios del miocardio auricular, suprimiendo los focos extrasistólicos, manteniendo la sincronía auriculoventricular y permitiendo el empleo de fármacos antiarrítmicos.

Tratamiento no farmacológico

Cirugía de la FA

Las técnicas quirúrgicas utilizadas en el tratamiento de la FA se basan en que el mecanismo por el cual se perpetúa la FA es la reentrada intraauricular⁶¹, coexistiendo al mismo tiempo un mínimo de 6 frentes de activación, y que es necesaria una masa crítica de tejido auricular para que la arritmia se mantenga⁶², dado que debe cumplirse que la longitud de onda del frente de activación (que depende de la velocidad de conducción y del período refractario) sea más pequeña que el tamaño del circuito.

La técnica quirúrgica consiste en compartimentar las aurículas mediante auriculotomías, de modo que el impulso sinusal se transmita al nodo AV y que las suturas restrinjan la cantidad de masa auricular mínima para sostener la FA. Se han descrito diversas técnicas (la de Corridor⁶³, la exclusión

Fig. 1. Imagen radioscópica durante la realización de una desfibrilación interna (proyección oblicua anterior izquierda) en la que se colocan dos catéteres a través de los cuales se realiza el choque bifásico: un catéter se halla en la pared anterolateral de la aurícula derecha y el otro se halla alojado en el seno coronario.

de la aurícula izquierda⁶⁴), pero la que mejor cumple los objetivos es la de Maze o laberinto⁶⁵. Con esta última técnica se restaura la sincronía auriculoventricular, se preserva la función contráctil de ambas aurículas, y los pacientes se mantienen en ritmo sinusal a corto-medio plazo en un 70-90% de los casos^{66,67}. En este procedimiento se realizan diversas incisiones en las paredes de la aurícula derecha e izquierda, se extirpan ambas orejuelas y se aíslan las venas pulmonares. Esta técnica de Maze implica cirugía cardíaca mayor que incluye circulación extracorpórea e hipotermia, con lo que no está exenta de complicaciones y no se conoce su eficacia a largo plazo. La técnica de Maze tiene unas indicaciones muy limitadas en la actualidad, ya que su morbilidad no es despreciable, y todavía no existen estudios comparativos de la cirugía de Maze con el tratamiento médico convencional de la FA.

Ablación de la fibrilación auricular

Existe un pequeño subgrupo de pacientes en los cuales la FA es secundaria a otra arritmia supraventricular (aleteo auricular, taquicardia por reentrada nodal o reentrada utilizando una vía accesoria). En estos casos puede conseguirse la curación de la FA mediante la ablación de la arritmia desencadenante^{68,69}. La búsqueda de este pequeño subgrupo de pacientes requiere una elevada sospecha de antecedentes clínicos, como palpitaciones torácicas recurrentes, taquicardia paroxística supraventricular documentada, etc.

Ablación de la FA focal. La FA también puede ser focal, es decir, producida por un foco arritmogénico único que descarga impulsos eléctricos con una frecuencia muy elevada (longitud de onda entre 130-160 ms)^{70,71}. Existen cada vez más casos documentados de curación de FA focal cuando mediante un estudio electrofisiológico se logra mapear y localizar este foco arritmogénico y se consigue una ablación efectiva. Se desconoce cuántos de los pacientes en FA pertenecen a este grupo, pero se cree que son un grupo determinado de pacientes más bien jóvenes, con FA paroxística, sin cardiopatía estructural de base y en los que en el Holter

Fig. 2. Imágenes radioscópicas durante la realización de una ablación directa de la fibrilación auricular. En el panel de la izquierda (proyección anteroposterior) el catéter de ablación se halla en la pared anterolateral de la aurícula derecha. En el panel central (proyección anteroposterior) el catéter se halla posicionado para la realización de la línea de ablación en el istmo cavotricuspidé. En el panel de la derecha (proyección oblicua anterior izquierda) el catéter de ablación está colocado para la realización de la línea intercaval.

se aprecian frecuentes rachas de extrasístoles auriculares monomórficas.

Ablación directa de la FA. Los éxitos iniciales de las técnicas quirúrgicas del laberinto (Maze) hicieron que se intentara reproducir la técnica de Maze mediante un procedimiento percutáneo de ablación. Algunos grupos han demostrado que esto es posible mediante la creación de lesiones lineales en ambas aurículas que equivaldrían a las lesiones producidas por las distintas atriotomías^{72,73}. Existen todavía muchas dudas acerca de la eficacia de estos procedimientos a medio y largo plazo, habiéndose utilizado en un número muy reducido de pacientes. La creación de estas lesiones lineales punto por punto con un catéter convencional de ablación se asocia a procedimientos muy prolongados, con un tiempo de radioscopia muy elevado, y con distintas complicaciones (pericárdicas, hipertensión pulmonar, etc.), lo cual hace difícil su aceptación como práctica rutinaria de ablación de la FA. Además, es frecuente la aparición de otras arritmias, como taquicardia auricular o aleteo reentrantes alrededor de los puntos en que las líneas de ablación son discontinuas^{72,73}.

Los resultados de que disponemos actualmente sugieren que, si bien la ablación directa de la FA en la aurícula derecha se asocia a un acceso fácil y con baja incidencia de complicaciones embólicas, ésta no es suficiente para eliminar la FA en muchos de los pacientes, y se requiere un abordaje en la aurícula izquierda. La ablación en la aurícula izquierda debe realizarse con un estricto control de la temperatura y bajo una correcta anticoagulación para minimizar el riesgo de complicaciones.

Los avances tecnológicos han permitido desarrollar catéteres con múltiples electrodos para poder crear lesiones lineales y transmurales utilizando energía de radiofrecuencia (fig. 2). De esta manera se espera obtener un mayor porcentaje de éxito y minimizar las complicaciones del procedimiento. Estos nuevos catéteres disponen de 8 electrodos a través de cada uno de los cuales se puede liberar la energía de radiofrecuencia sin tener que desplazar el catéter. Así se pretende salvar el principal inconveniente de la ablación mediante la técnica de punto por punto, que consume una importante cantidad de tiempo a la vez que es muy imprecisa en la realización de líneas de bloqueo efectivas, porque tiene que desplazarse el catéter después de la realización de cada lesión puntual.

Conclusiones y aspectos prácticos

La FA es la arritmia más frecuentemente hallada en la práctica clínica diaria. Sin embargo, los tratamientos de que disponemos en la actualidad para la FA distan de ser los óptimos, y frecuentemente debemos recurrir a modalidades terapéuticas paliativas. La ablación por radiofrecuencia ha permitido curar a la práctica totalidad de pacientes con arritmias supraventriculares; sin embargo, el tratamiento de la FA es complejo. En la actualidad se dispone de numerosas opciones terapéuticas, pero ninguna de ellas representa una herramienta ideal para los pacientes. A menudo, las evidencias en favor de una modalidad terapéutica sobre otra son débiles y difícilmente extrapolables a todos los casos.

En los pacientes con FA paroxística con crisis infrecuentes y bien toleradas puede adoptarse una actitud conservadora y retrasar el empleo de cualquier tratamiento. Cuando las crisis son frecuentes y los síntomas incapacitantes, y no hay evidencia de enfermedad cardíaca estructural de base, el tratamiento habitualmente recomendado son los bloqueadores beta o los antiarrítmicos de clase IC (propafenona o flecainida). Cuando estos fármacos son insuficientes suele emplearse amiodarona. En los casos más rebeldes suele recurrirse a la ablación del nodo AV e implante de un marcapasos. En los pacientes con enfermedad estructural de base, el uso de fármacos antiarrítmicos está limitado, por lo que la amiodarona es el fármaco más frecuentemente utilizado. En todos los casos deberá valorarse el riesgo tromboembólico, y asociarse al tratamiento los anticoagulantes, en casos de riesgo moderado o alto, y aspirina en pacientes de bajo riesgo.

En los pacientes en quienes el ritmo sinusal no se restablece de forma espontánea se debe intentar una cardioversión eléctrica o farmacológica. En caso de recurrencias se puede repetir la cardioversión (bajo tratamiento antiarrítmico) y, finalmente, si no se consigue el paso a ritmo sinusal se deberá recurrir a las modalidades de control de la frecuencia ventricular, bien farmacológicamente o bien mediante las técnicas de ablación e implante de marcapasos. La cirugía y la ablación de la FA están actualmente en fase de investigación y sus resultados satisfactorios están todavía por producir. Las indicaciones de estas novedosas alternativas terapéuticas no se han definido aún con claridad y los pacientes bajo estos tratamientos están hoy día sometidos a una gran selección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-1022.
- Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-473.
- Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; 1: 526-529.
- Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn M, Feinberg W, Jacobson A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1995; 108: 352-359.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
- Friedman HS, Scozza J, McGuinn R, Shaughnessy E. The effects of atrial fibrillation on myocardial blood flow and energetics. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985; 180: 1-8.
- Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: Evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J* 1983; 106: 284-291.
- Atwood JE, Myers J, Sullivan M, Forbes S, Sandhu S, Callahan P et al. The effect of cardioversion on maximal exercise capacity in patients with chronic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1989; 118: 913-918.
- Khaja F, Parker JO. Hemodynamic effects of cardioversion in chronic atrial fibrillation: special reference to coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1972; 129: 433-440.
- Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1570-1573.
- Cameron A, Schwartz M, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS registry). *Am J Cardiol* 1988; 61: 714-717.
- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 389-396.
- 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: 476-484.
- Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: a study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84: 40-48.
- Behar S, Tanne D, Zion M, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Caspi A et al. Incidence and prognostic significance of chronic atrial fibrillation among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infarction: the SPRINT Study Group: Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *Am J Cardiol* 1992; 70: 816-818.
- Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-355.
- Petersen P, Botsen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989; 1: 175-179.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study (SPAF): final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
- Singer DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Gertel LB, Maraventano SW et al. The effect of aspirin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation: The BAATAF Study. *Am Heart J* 1992; 124: 1567-1573.
- Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, Gersh BJ, Silverstein MD. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 725-733.
- Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarine with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994; 121: 676-683.
- Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke: EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262.
- Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-691.
- Botker HE, Toft P, Klitgaard NA, Simonsen EE. Influence of physical exercise on serum digoxin concentration and heart rate in patients with atrial fibrillation. *Br Heart J* 1991; 65: 337-341.
- Beasley R, Smith DA, McHaffie. Exercise heart rates at different serum digoxin concentrations in patients with atrial fibrillation. *Br Med J* 1985; 290: 9-11.
- Rawles JM, Metcalfe MJ, Jennings K. Time of occurrence, duration, and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation: the effect of digoxin. *Br Heart J* 1990; 62: 225-227.
- Atwood JE, Sullivan M, Forbes S, Myers J, Pewen W, Olson HE et al. Effect of beta-adrenergic blockade on exercise performance in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 314-320.
- Lang R, Klein HO, Di Segni E, Gefen J, Sareli P, Libhaber C et al. Verapamil improves exercise capacity in chronic atrial fibrillation: double-blind crossover study. *Am Heart J* 1983; 105: 820-825.
- Heinz G, Siostrzonek P, Kreiner G, Gossinger H. Improvement in left ventricular systolic function after successful radiofrequency. His bundle ablation for drug refractory, chronic atrial fibrillation and recurrent atrial flutter. *Am J Cardiol* 1992; 69: 489-492.
- Rodríguez LM, Smeets JL, Xie B, De Chillou C, Cheriex E, Pieters F et al. Improvement in left ventricular function by ablation of atrioventricular nodal conduction in selected patients with lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1137-1141.
- Vanderheyden M, Goethals M, Anguera I, Nellens P, Andries E, Brugada J et al. Hemodynamic deterioration following radiofrequency ablation of the atrioventricular conduction system. *PACE* 1997; 20: 2422-2428.
- Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 343-348.
- Williamson BD, Man KC, Daoud E, Niebauer M, Strickberger SA, Morady F. Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1994; 331: 910-917.
- Lee SH, Chen SA, Tai CT, Chiang CE, Wen ZC, Cheng JJ et al. Comparisons of quality of life and cardiac performance after complete atrioventricular junction ablation and atrioventricular junction modification in patients with medically refractory atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 637-644.
- Twidale N, McDonald T, Nave K, Seal A. Comparison of the effects of AV nodal ablation versus AV nodal modification in patients with congestive heart failure and uncontrolled atrial fibrillation. *PACE* 1998; 21: 641-651.
- Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, Kaufmann U, Grbic M, Sigwat U. Flecaïnide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986; 58: 496-498.
- Bellandi F, Cantini F, Pedone T, Palchetti R, Bamoshmoosh M, Dabizzi RP. Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 1995; 18: 631-643.
- Boriani G, Capucci A, Lenzi T, Sanguinetti M, Magnani B. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995; 108: 355-358.
- Capucci A, Boriani G, Botto GL, Lenzi T, Rubino I, Falcone C et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation by single oral loading dose of propafenone or flecainide. *Am J Cardiol* 1994; 74: 503-505.
- Berns E, Rinkeberger RL, Jeang MK, Dougherty AH, Jenkins M, Nacarello GV. Efficacy and safety of flecainide acetate for atrial tachycardia or fibrillation. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1337-1341.
- Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 70: 69-72.
- Halinen MO, Huttunen M, Paakkinen S, Tarssanen L. Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the Sotalol-Digoxin-Quinidine Trial). *Am J Cardiol* 1995; 76: 495-498.
- Galve E, Rius T, Ballester R, Artaza MA, Arnau JM, Garcia-Dorado D et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1079-1082.
- Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone: A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995; 16: 521-528.
- Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP, Krumholz HM, Douglas PS. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med* 1993; 328: 750-755.
- Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Doherty RM, Munson JT et al. Temporal dependence of the return of atrial mechanical function on the mode of cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1995; 75: 624-626.
- Murgatroyd FD, Slade AK, Sopher SM, Rowland E, Ward DE, Camm AJ. Efficacy and tolerability of transvenous low energy cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1347-1353.
- Schmitt C, Alt E, Plewan A, Ammer R, Leibig M, Karch M et al. Low energy intracardiac cardioversion after failed conventional external cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 994-999.
- Hillestad L, Bjekelund C, Dale J, Maltau J, Storstein O. Quinidine in maintenance of sinus rhythm after electroversion of chronic atrial fibrillation. *Br Heart J* 1971; 33: 518-521.
- Szekely P, Sideris DA, Batson GA. Maintenance of sinus rhythm after atrial defibrillation. *Br Heart J* 1970; 32: 741-746.
- Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Van Wijk LM, Hamer HP, Lie KI. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1317-1321.
- Juul-Møller S, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990; 82: 1932-1939.

53. Brodsky MA, Allen BJ, Walker CJ, Casey TP, Luckett CR, Henry WL. Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of dilated left atrium. *Am J Cardiol* 1987; 60: 572-575.
54. Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nademanee K, Middlekauff HR, Singh BN. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1995; 76: 47-50.
55. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a metaanalysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-1116.
56. Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and the clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care. *Am Heart J* 1986; 111: 1088-1093.
57. McKibbin JK, Pocock W, Barlow JM, Millar RN, Obel IW. Sotalol, hypokalemia, syncope, and torsade de pointes. *Br Heart J* 1984; 51: 157-162.
58. Wellens HJ, Lau CP, Luderitz B, Akhtar M, Waldo AL, Camm AJ et al. Atrioverter: an implantable device for the treatment of atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98: 1651-1656.
59. Sgarbossa EB, Pinski SL, Maloney JD, Simmons TW, Wilkoff BL, Castle LW et al. Chronic atrial fibrillation and stroke in paced patients with sick sinus syndrome. *Circulation* 1993; 88: 1045-1053.
60. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T et al. Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210-1216.
61. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962; 140: 183-188.
62. Garrey WE. The nature of fibrillatory contraction of the heart: it's relation to tissue mass and form. *Am J Physiol* 1914; 33: 397.
63. Guiraudon GM, Campbell CS, Jones DL. Combined sino-atrial node atrio-ventricular node isolation: a surgical alternative to his bundle ablation in patients with atrial fibrillation [resumen]. *Circulation* 1985; 72: 220.
64. Graffigna A, Pagani F, Minzioni G, Salerno J, Vigano M. Left atrial isolation associated with mitral valve operations. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1093-1098.
65. Cox JL, Jaquiss RD, Schuessler RB, Boineau JP. Modification of the Maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation: surgical technique for the Maze- III procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 110: 485-495.
66. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Kater KM, Lappas DG. Five years experience with the Maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 814-824.
67. Kosakai Y, Kawaguchi AT, Isobe B, Sasako Y, Nakano K, Eishi K et al. Cox Maze procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 1049-1054.
68. Haissaguerre M, Marcus FI, Fisher B, Clementy J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report on three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 743-751.
69. Brugada J, Mont L, Matas M, Navarro-López F. Atrial fibrillation induced by atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am J Cardiol* 1997; 79: 681-682.
70. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572-576.
71. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666.
72. Swartz JF, Pellersels G, Silvers J. A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans [resumen]. *Circulation* 1994; 1: 335.
73. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 1132-1144.