

Tratamiento de la fibrilación auricular crónica

A favor del control de la frecuencia ventricular

CARLOS LABADET¹

En los pacientes portadores de fibrilación auricular (FA), la decisión de tratar de mantener el ritmo sinusal o de simplemente controlar la frecuencia cardíaca surge como un dilema para muchos cardiólogos. Debido a la mayor sobrevida de las distintas cardiopatías obtenida con los adelantos terapéuticos de las últimas décadas, la fibrilación auricular es y seguramente será la arritmia de observación más frecuente. (1, 2) Un ejemplo de ello resulta de los datos extraídos de hospitales de los Estados Unidos, donde el número de pacientes dados de alta por FA aumentó de 111.000 en 1984 a 270.000 en 1994. (3) Si recordamos que el riesgo de accidente cerebrovascular vinculado a esta arritmia aumenta del 1,5% en la sexta década de la vida hasta el 23,5% en los mayores de 80 años y su fuerte asociación con el desarrollo de insuficiencia cardíaca, es fácil concluir que estamos en presencia de una arritmia con claro impacto en la salud pública y que es necesario el desarrollo de estrategias efectivas para su mejor manejo. (2) Mantener el ritmo sinusal aparece como la estrategia más lógica en estos pacientes. En algunos registros, más del 80% opta por seguir esta conducta; en otros, en cambio, lo habitual es la digital y la no indicación de antiarrítmicos, lo cual refleja la falta de una clara sistematización en el manejo de esta arritmia. (4, 5) En nuestro país, un trabajo publicado recientemente sobre fibrilación auricular crónica por el área de investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología mostró que sólo el 5% de los pacientes tenía antecedentes de haber sido tratados mediante cardioversión eléctrica, lo que indica una baja utilización de esta estrategia. (6)

Si bien existen patologías y circunstancias en las que la reversión y el control del ritmo son necesarios para contrarrestar el daño hemodinámico producido por la FA (aguda con descompensación, miocardiopatías hipertrófica, restrictiva, estenosis aórtica, etc.), la discusión de cuál estrategia es la más apropiada se centra principalmente sobre el mayor número de pacientes con esta arritmia, que son aque-

llos que no padecen estas anormalidades y en quienes las consecuencias sintomáticas son menores.

Parece obvio que la pérdida de la contracción auricular, el aumento de la respuesta ventricular y el riesgo embólico producidos por la FA son elementos en los que el razonamiento clínico se apoyaría para justificar el intento de revertir la arritmia y el posterior intento de mantener el ritmo sinusal. No obstante, si bien esta conducta debería redundar en una serie de beneficios esperados, los realmente establecidos en ensayos clínicos son prácticamente nulos (Tabla 1).

Los beneficios "esperados" del control del ritmo

La restauración del ritmo normal constituye la "curación" de la FA y por lo tanto el control ideal de los síntomas. Aunque diversos autores mostraron la mejoría sintomática en estos pacientes, hay muy pocos datos en la literatura que comparen esta estrategia con un control *adecuado* de la frecuencia cardíaca. El estudio AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation on Rhythm Management) es el trabajo más grande que se está desarrollando en la actualidad que intentará contestar este interrogante. Se incluirán más de 4.000 pacientes con FA y factores de riesgo para accidente cerebrovascular que serán aleatorizados a control del ritmo o de la frecuencia con un seguimiento de 4 años. El punto final será el de mortalidad total. (7) El estudio PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation) es el único publicado en la literatura en que se comparan ambas conductas y no demostró diferencias significativas con respecto al control de los síntomas ni en lo que hace a la calidad de vida en los dos grupos. (8)

La intención de mantener el RS tendría que apuntar a mejorar no sólo los síntomas sino a algo más ambicioso como es la disminución de la morbimortalidad asociada con esta arritmia. Como se observa en la Tabla 1, todavía no hay datos provenientes de estudios controlados sobre el valor pronóstico de esta estrategia. Recientemente se presentaron datos pre-

¹ Sección Electrofisiología, Hospital General de Agudos Donación Francisco Santojanni, Buenos Aires.

Tabla 1
Ventajas teóricas de la reversión de la fibrilación auricular

	Mantenimiento del ritmo sinusal	
	¿Se presume beneficioso?	¿Hay evidencias establecidas?
Disminución del accidente cerebrovascular	Sí	No
Disminución de insuficiencia cardíaca	Sí	No
Disminución de internaciones	Sí	No
Disminución de la mortalidad	Sí	No

liminares del estudio STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation), el cual incluyó pacientes con FA permanente de menos de 2 años de evolución, fracción de eyección < 45%, insuficiencia cardíaca y aurícula izquierda > 45 mm. Los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos: control del ritmo y control de la frecuencia; el punto final fue la incidencia combinada de mortalidad, accidente cerebrovascular, reanimación cardíaca y embolia periférica. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a los puntos primarios y secundarios propuestos. (9)

En parte, los resultados comentados podrían obedecer a que la FA aparece ligada a una constelación de patologías, comportándose en la mayoría de los casos como un marcador de severidad de la cardiopatía subyacente y no como un predictor independiente de mortalidad. (2) Más aun, si consideráramos a la FA como una variable independiente de riesgo, no se demostró que el mantenimiento en ritmo sinusal mejore el pronóstico. El estudio CAST mostró este problema con las arritmias ventriculares, que si bien surgían como variables de peor evolución su abolición se acompañó de una mortalidad mayor por el efecto de los antiarrítmicos. (10)

Varios trabajos mostraron resultados contradictorios en este tema.

En el estudio Framingham la FA resultó una variable independiente de mayor riesgo respecto de otras como IAM, insuficiencia cardíaca y diabetes. No obstante, no hubo discriminaciones de medidas de la función ventricular, severidad de la insuficiencia cardíaca o del IAM y tampoco se consideró la presencia o no de tratamiento anticoagulante o antiarrítmico, elementos que claramente podrían influir la evolución de los pacientes. (11)

La relación con la insuficiencia cardíaca también es controvertida. El estudio SOLVD en un análisis retrospectivo encontró una mortalidad mayor en los pacientes con FA e ICC leve a moderada. (12) Carson y colaboradores, en cambio, en la población con IC del estudio V-HeFT no observaron diferencias pronósticas entre aquellos con ritmo sinusal o fibrilados. (13) Otros autores presentaron resultados opuestos en poblaciones con grados mayores de falla de bom-

ba. Stevenson y colaboradores no encontraron diferencias en la mortalidad en pacientes con FA o ritmo sinusal en ICC en los años 1990-1993 en comparación con los años 1985-1989 atribuibles al menor uso de antiarrítmicos y mayor de inhibidores de la enzima convertidora y amiodarona en el primer grupo. (14, 15) En nuestro medio, el estudio GESICA, que incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca severa en CF II-IV, no encontró que la presencia de FA influyera en el pronóstico. (16)

Es probable que el escaso impacto pronóstico de la FA se vincule al tratamiento de estos pacientes con anticoagulantes, al mejor control de la respuesta ventricular con BB y amiodarona y a la dudosa relación entre esta arritmia y mayor mortalidad.

Las dificultades del control del ritmo

Esta controversia carecería de sentido si contáramos con medidas antiarrítmicas eficaces en el corto y en el *largo* plazo, accesibles, de bajo costo y con efectos colaterales mínimos para mantener el ritmo sinusal, pero la realidad muestra que al menos con las terapias farmacológicas disponibles estos objetivos no se cumplen en su totalidad:

1. Alta tasa de recurrencia luego de la reversión. Alrededor del 50% de los pacientes presentarían nuevamente FA *al año* a pesar del tratamiento antiarrítmico. (17-19) Es probable que el tratamiento con amiodarona logre reducir este valor a un 40%, pero no hay datos de largo plazo con este fármaco en términos de tolerancia y ausencia de recurrencia. Diversos autores mostraron a 5 años tasas de permanencia en ritmo sinusal de solamente el 18% al 27% bajo tratamiento con diversos antiarrítmicos y luego de efectuar múltiples cardioversiones. (8, 20, 21)
2. Los intentos de mantener el ritmo sinusal llevan a repetidas internaciones por recurrencias de la FA con sus posibles complicaciones y a la necesidad de efectuar repetidas cardioversiones que no están exentas de riesgo. (3) Adicionalmente, estas reinternaciones contribuyen a aumentar el costo de este tratamiento. En los estudios PIAF y STAF, la estrategia del control del ritmo se asoció significativamente con una tasa

mayor de internaciones que el grupo con control de la frecuencia cardíaca.

3. A pesar de la reversión a ritmo sinusal, es probable que durante el seguimiento muchos pacientes presenten episodios paroxísticos asintomáticos, con el consiguiente riesgo embólico. Esto obedece a que el tratamiento antiarrítmico indicado puede frenar la respuesta ventricular en caso de recurrencia. (3)
4. Los pacientes no están libres del riesgo de proarritmia. (22) El metaanálisis de Coplen y colaboradores y datos obtenidos del estudio SPAF mostraron que los pacientes con FA y antiarrítmicos presentaron mayor mortalidad. (23, 24) Nuevas drogas como el sotalol, la dofetilida o la azimilida, tienen una incidencia de taquicardia ventricular polimorfa que oscila del 1% al 3-5%, con dependencia en gran medida de las dosis empleadas y de la población por tratar. (25-28)
5. No hay datos de ensayos clínicos controlados que demuestren que mantener el ritmo sinusal se traslade a una mejoría del pronóstico. (3)
6. El desarrollo de nuevos modos de terapia para mantener el ritmo sinusal llevan a un costo más elevado de esta estrategia (desfibrilador auricular, cirugía, marcapasos auriculares, etc.).

El mantenimiento del ritmo sinusal se alcanza en una proporción mayor con amiodarona y varios estudios demuestran la superioridad de este fármaco por sobre otros antiarrítmicos. (29-31) En el estudio canadiense sobre FA, el 35% de los pacientes con amiodarona tuvieron recurrencia de la arritmia al año en comparación con el 63% de los medicados con sotalol o propafenona. (32) No obstante, en este estudio se excluyeron aquellas FA de más de 6 meses de evolución; el tamaño auricular izquierdo promedio fue de 41 mm y la fracción de eyección fue $\geq 50\%$ en casi el 90% de los pacientes, por lo que, si bien la amiodarona resultó superior, hay que destacar que la población estudiada fue de bajo riesgo de recurrencias. En el estudio PIAF, el grupo en el que se indicó amiodarona para mantener el ritmo sinusal presentó una incidencia de fibrilación auricular al año del 44%, cifra superior al estudio anterior, lo que en parte se explica por la inclusión de pacientes con tiempos de evolución más prolongados (FA < 1 año) y por lo tanto con mayor riesgo de recurrencia. En el mismo sentido pueden analizarse los recientes datos del estudio STAF que incluyó FA hasta 2 años con disfunción ventricular izquierda y dilatación de la aurícula izquierda. En el grupo con control del ritmo, sólo el 23% permaneció en ritmo sinusal a pesar de los antiarrítmicos (incluida la amiodarona) y múltiples cardioversiones. (8) Los estudios de largo plazo son escasos. Chun y colaboradores, en un estudio

retrospectivo, mostraron el mantenimiento en RS con amiodarona del 70% a 3 años aunque el 25% abandonó el tratamiento por efectos adversos serios. (30) Otros trabajos con seguimientos inferiores a 2 años muestran tasas de ritmo sinusal del 49% al 79%. Se necesitan estudios prospectivos de largo plazo con amiodarona para obtener información sobre su eficacia y tolerancia. (31, 33)

Si bien el mantenimiento en ritmo sinusal de largo plazo debería ser el objetivo buscado, es evidente que la FA es una arritmia que tiende a la recurrencia como consecuencia de la progresión de la enfermedad de base y con las terapias farmacológicas actuales los resultados no son muy alentadores.

Es probable que, a menos que surja un tratamiento que actúe directamente sobre el sustrato de la FA como es la ablación por radiofrecuencia, el tratamiento con antiarrítmicos sólo posponga durante un período variable la evolución hacia la FA crónica, probablemente como consecuencia de la progresión de la cardiopatía y la edad. Por lo tanto, es probable que el lapso que se permanece con ritmo sinusal resulte insuficiente para lograr un impacto favorable en la sobrevida y la morbilidad de los pacientes.

La alternativa del control de la frecuencia

Todas las desventajas del control del ritmo se convierten en las ventajas de la otra alternativa de tratamiento médico como es la del control de la respuesta ventricular en la fibrilación auricular.

En la actualidad existen diversos fármacos que pueden utilizarse para el control de la frecuencia cardíaca (FC) (Tabla 2).

Tabla 2
Control de la frecuencia

Tratamiento anticoagulante
Bloqueantes cálcicos, betabloqueantes, digital, amiodarona
Ablación del nódulo AV + implante de marcapasos VVIR

Esta estrategia comprende el tratamiento anticoagulante o tratamiento antiagregante y la indicación de fármacos. En casos refractarios se utiliza la ablación del nódulo AV e implante de marcapasos con respuesta en frecuencia (VVIR).

Queda claro que esta estrategia comprende el tratamiento anticoagulante crónico, el cual está fuertemente indicado sobre la base de varios trabajos multicéntricos controlados en los que se demostró la asociación entre accidente cerebrovascular y FA y la disminución de aproximadamente el 60% de los episodios embólicos con la anticoagulación crónica. (34)

Esta estrategia tiene varios puntos a favor:

1. Fácil implementación.
2. Control adecuado de los síntomas.

3. Reducción de la miocardiopatía inducida por taquicardia.
4. Bajo riesgo.
5. Menores costos.

¿Qué significa "frecuencia cardíaca controlada"?

El objetivo principal de esta estrategia consiste en lograr una mejoría de los síntomas mediante la obtención de una frecuencia cardíaca controlada. En la fibrilación auricular, la pérdida de la sístole auricular reduce el gasto cardíaco, el cual es compensado por un incremento de la respuesta ventricular. Aunque no hay una definición clara de respuesta controlada, Rawles (35) mostró que un valor inferior a 90 lpm en reposo es adecuado para lograr este fin. No obstante, dado que muchos pacientes presentan síntomas durante el esfuerzo, es lógico considerar que una valoración de la máxima frecuencia cardíaca en un ejercicio o bien una frecuencia promedio en el registro Holter de 24 horas quizá sean parámetros más exactos para considerar "controlado" a un paciente. Por ejemplo, en el estudio AFFIRM, actualmente en curso y que compara ambas estrategias en fibrilación auricular, los pacientes se consideran controlados con tratamiento farmacológico cuando la FC basal es < 80 lpm y durante una prueba de la caminata de 6 minutos la frecuencia alcanzada es inferior a los 110 lpm o bien con una FC promedio por Holter por debajo de los 100 lpm.

Datos de nuestro país y de otros muestran que la digital es el tratamiento más utilizado en el control de FA permanente. (6, 36) Paradójicamente, múltiples comunicaciones demuestran que esta droga, si bien logra mantener una respuesta ventricular adecuada en reposo, no resulta confiable para frenar la respuesta ventricular en el ejercicio. Esto es lógico, ya que la digital actúa prolongando la refractariedad del nódulo AV a través de un incremento del tono vagal, efecto que es revertido en situaciones de aumento importante de catecolaminas. Su principal ventaja consiste en su efecto inotrópico positivo, el cual es beneficioso en la insuficiencia cardíaca. En pacientes sin disfunción del ventrículo izquierdo, los bloqueantes cálcicos y los betabloqueantes son superiores a la digital para el control de la frecuencia en ejercicio. (37, 38) Las combinaciones entre digital-bloqueantes cálcicos y digital-betabloqueantes también mostraron mejores resultados en aquellos con mala respuesta a los mismos fármacos en forma aislada. (39)

Es necesario promover la utilización de los betabloqueantes en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca donde diversos ensayos demostraron su efecto beneficioso en términos de sobrevida. En nuestro estudio de publicación reciente sobre la FA crónica, sólo el 25% recibe betabloquean-

tes. La amiodarona es un fármaco aceptable, aunque con el objetivo de controlar la frecuencia su indicación debería restringirse a pacientes con insuficiencia cardíaca que no puedan manejarse con betabloqueantes. Un efecto favorable de la droga en estos casos consiste en la posibilidad de revertir a ritmo sinusal a algunos pacientes con FA crónica, hallazgo que también se observó con dofetilida en el estudio DIAMOND. (28, 40, 41) Aún está pendiente la confirmación de estos hallazgos en estudios prospectivos y controlados, pero dada esta posibilidad, debe considerarse que el tratamiento anticoagulante es *un requisito indispensable* para iniciar el tratamiento con estas drogas debido al riesgo embólico de la posible reversión a ritmo sinusal.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes que presentan respuestas controladas tienen una clara mejoría sintomática y mejor calidad de vida.

Clínica y experimentalmente los datos son consistentes en la demostración de que la fibrilación auricular con alta frecuencia cardíaca en forma persistente produce depresión de la función ventricular. (42, 43) Esta "taquicardiomiopatía" se describió no sólo en la FA sino también en otras taquiarritmias persistentes y es potencialmente reversible luego de reducir la respuesta ventricular. (44) Estos hallazgos hacen suponer que la mejoría hemodinámica luego de la reversión a ritmo sinusal podría estar relacionada en alguna medida con la disminución de la frecuencia cardíaca. El control adecuado de la FC es alcanzable farmacológicamente en la gran mayoría de los casos. Rara vez, cuando la terapia médica fracasa, la ablación por radiofrecuencia del nódulo AV con implante de marcapasos demostró en diversos estudios una mejoría clínica y hemodinámica significativa. (45) Si bien los más beneficiados son los pacientes con baja fracción de eyección y respuesta no controladas adecuadamente, también se comunicaron mejorías clínicas en aquellos que presentan FA con FC < 100 latidos por minuto, probablemente como consecuencia del ritmo regular con el marcapaseo ventricular. (46) Varios estudios mostraron que la irregularidad de los intervalos RR, principalmente como consecuencia de los ciclos RR más cortos producidos por la FA, contribuye a disminuir el gasto cardíaco el 7% al 15%. (47, 48) En un estudio

Tabla 3
Variables clínicas y ecográficas asociadas con una tasa alta de recurrencia de fibrilación auricular posreversión a ritmo sinusal

Diámetro auricular izquierdo > 50 mm
Duración de la FA > 6 meses
Recurrencia bajo drogas antiarrítmicas
Insuficiencia cardíaca congestiva (> CF II)
Disfunción severa del VI

prospectivo reciente, ambas terapias, el control adecuado de la frecuencia con fármacos y la ablación por radiofrecuencia, lograron una mejoría clínica y hemodinámica similar. (45)

Conclusiones

Aunque los estudios AFFIRM y STAF aportarán información importante para el tratamiento de estos pacientes, dada la gran diversidad de situaciones clínicas que involucran a la FA, es difícil indicar normas rígidas de tratamiento, por lo que la estrategia por emplear debería analizarse en cada caso individual. Incluso en la práctica algunos pacientes pueden pasar de un esquema de control del ritmo al control de frecuencia y viceversa. En la Tabla 3 se aprecian algunos parámetros clínicos simples que se asocian con altas posibilidades de recurrencia en el corto y en el largo plazo y que deberían considerarse en el momento de recomendar un tratamiento determinado.

BIBLIOGRAFIA

- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ y col. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N-9N.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
- Carlsson J, Neuzner J, Rosenberg Y. Therapy of atrial fibrillation: Rhythm control versus rate control. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 891-903.
- Brodsky MA, Chun JG, Podrid PJ y col. Regional attitudes of generalists, specialists, and subspecialists about management of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2553-2562.
- Ackman M, McAlister FA, Tsuyuki RT y col. Pattern of rate and rhythm control in 3903 patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1996; 94: I-507.
- Labadet C, Liniado G, Ferreirós ER y col. Resultados del primer estudio nacional, multicéntrico y prospectivo de fibrilación auricular crónica en la República Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2001; 69: 49-67.
- The Planning and Steering Committees of the AFFIRM Study for the NHLBI AFFIRM Investigators. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management - The AFFIRM study design. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1198-1202.
- Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): A randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-1794.
- Tajer C. Fibrilación auricular crónica: ¿Control de la frecuencia o reversión a ritmo sinusal? (Datos preliminares del estudio STAF presentados en la 50ª Sección Anual del American College of Cardiology, Orlando, marzo 2001). *Rev Argent Cardiol* 2001; 69: 157-158.
- The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial III Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-233.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB y col. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
- Dries DL, Exner DV, Gersh BJ y col. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: A retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 695-703.
- Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB y col. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. *Circulation* 1993; 87: VI102-110.
- 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.
- Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR y col. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1458-1463.
- Varini S. Clinical characteristics and prognostic value of chronic atrial fibrillation in severe congestive heart failure. Trabajo presentado en el 5th World Congress on Heart Failure. Washington, USA, May 1997.
- Karlson BW, Torstensson I, Abjorn C y col. Disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electrocardioversion of atrial fibrillation: A placebo controlled one-year follow-up study. *Eur Heart J* 1988; 9: 284-290.
- Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH y col. 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-Moller S, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N y col. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990; 82: 1932-1939.
- Zehender M, Faber T, Jeron A y col. Is conversion of atrial fibrillation the ultimate long term goal? *Circulation* 1995; 92: 1775.
- Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG y col. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2585-2592.
- Nattel S. Newer developments in the management of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1995; 130: 1094-1106.
- Coplen SE, Antman EM, Berlin JA y col. Efficacy and safety of quinidine therapy for the maintenance of sinus rhythm after cardioversion: A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-1116.
- Flaker GC, Blachshear J, McBride R y col. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 527-532.
- Lehmann MH, Hardy S, Archibald D y col. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation* 1996; 94: 2535-2541.
- Reiffel JA. Selecting an antiarrhythmic agent for atrial fibrillation should be a patient specific, data-driven decision. *Am J Cardiol* 1998; 82: 72N-81N.
- Waldo AL, Camm AJ, de Ruyter H y col. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORLD Investigators. Survival with oral d-sotalol. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
- Kober L, Bloch Thomsen PE, Moller M y col. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left ventricular dysfunction: A randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 2052-2058.
- Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM y col. Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1402-1407.
- Chun SH, Sager PT, Stevenson WG y col. 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.

31. Middlekauff HR, Wiener I, Saxon LA y col. Low-dose amiodarone for atrial fibrillation: Time for a prospective study? *Ann Intern Med* 1992; 116: 1017-1020.
32. Roy D, Talajic M, Dorian P y col, for the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-920.
33. Singh BN, Mody FV, López B. Antiarrhythmic agents for atrial fibrillation: Focus on prolonging atrial repolarization. *Am J Cardiol* 1999; 84: 161R-173R.
34. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
35. Rawles JM. What is meant by a "controlled" ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J* 1990; 63: 157-161.
36. Kerr CR, Boone J, Connolly S y col. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: A non interventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 82N-85N.
37. Roth A, Harrison E, Mitani G y col. Efficacy of medium and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1986; 73: 316-324.
38. Lundstrom T, Ryden L. Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: Effects of diltiazem and verapamil. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 86-90.
39. DiBianco R, Morgnaro J, Freitag JA y col. Effects of nadolol on the spontaneous and exercise-provoked heart rate in patients with chronic atrial fibrillation receiving stable dosages of digoxin. *Am Heart J* 1984; 108: 1121-1127.
40. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K y col. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation (CHF-STAT). *Circulation* 1998; 98: 2574-2579.
41. Galperín J, Torres Molina R, Elizari M y col. Amiodarone in chronic atrial fibrillation. A controlled, double blind study for its reversion and maintenance of normal sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (Suppl A): 118A.
42. Rabbani LE, Wang PJ, Couper GL y col. Time course of improvement in ventricular function after ablation of incessant automatic atrial tachycardia. *Am Heart J* 1991; 121: 816-819.
43. Armstrong PW, Stopps TP, Ford SE y col. Rapid ventricular pacing in the dog: Pathophysiologic studies of heart failure. *Circulation* 1986; 74: 1075-1084.
44. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ y col. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1570-1573.
45. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L y col. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. A randomized controlled study. *Circulation* 1998; 98: 953-960.
46. Natale A, Zimmerman L, Tomassoni G y col. Impact on ventricular function and quality of life of transcatheter ablation of the atrioventricular junction in chronic atrial fibrillation with a normal ventricular response. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1431-1433.
47. Daoud EG, Weiss R, Bahu M y col. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1434-1436.
48. Effat M, Schick EC, Martin DT y col. Effect of rhythm regularization on left ventricular contractility in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 114-116.