

Fibrilación auricular. Nuevos aspectos sobre una vieja enfermedad

Enrique Asensio-Lafuente, José Benito Alvarez-Mosquera, J. Enrique Lozano-Díaz, Alfonso Farías-Vega, René Narváez-David, Joel Dorantes-García, Arturo Orea-Tejeda, Verónica Rebollar-González, J. Manuel Portos-Silva, Jorge Oseguera-Moguel

Recepción versión modificada 12 de octubre del 2000; aceptación 17 de octubre del 2000.

Resumen

La fibrilación auricular es la arritmia encontrada más frecuentemente en la clínica. Los principales problemas derivados de ella son los eventos trombóticos recurrentes y el deterioro de la clase funcional. La fibrilación auricular induce alteraciones de los canales iónicos, que la perpetúan. El tratamiento de la FA se encamina a corregir estas alteraciones y regresar al ritmo sinusal, al tiempo que se debe controlar la frecuencia cardíaca y prevenir eventos embólicos por medio de anticoagulación o tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Actualmente existen recursos con antiarrítmicos de clase IC o clase III para intentar recuperar el ritmo sinusal. Las tasas de éxito son variables y las mejores se obtienen con flecainida o propafenona en los casos sin cardiopatía estructural y amiodarona cuando ésta existe. Las combinaciones de pacientes y fármacos son múltiples, cada caso debe ser individualizado. Los nuevos antiarrítmicos de clase III han mostrado eficacia pero con tasas relativamente altas de reacciones adversas como taquicardia helicoidal. La anticoagulación sería el tratamiento preferido para la mayoría de los enfermos, pero se debe ajustar en cada caso. Las terapias como la ablación con catéter focal o lineal, así como la estimulación auricular o biauricular y los desfibriladores implantables requieren de un seguimiento a mayor plazo y también necesitan de tratamiento antiarrítmico agregado. La cirugía tiene una morbi-mortalidad alta, por lo que el riesgo supera al beneficio.

Palabras clave: fibrilación auricular, electrofisiología, anticoagulación, antiarrítmicos, ablación

Summary

Atrial fibrillation (Afib) is clinically the most common arrhythmia. Its main complications are recurrent embolic events and a variable deterioration of functional class. Atrial fibrillation induces changes in cellular ionic channels that self-perpetuate the arrhythmia. The pharmacologic treatment of Afib is directed toward correction of those changes and return to sinus rhythm. It is also intended to maintain adequate heart rates and prevent embolic events through anticoagulation or platelet antiaggregation. There are presently several class IC or class III antiarrhythmics available for attempting a return to sinus rhythm. The success rates are irregular, the best achieved with flecainide or propafenone among patients without structural heart disease. Amiodarone is the best choice when there is such a problem. The combination possibilities are huge, so that each case must be individualized. The new class III antiarrhythmics are very effective, but have a relatively high rate of side effects including torsade de pointes. Anticoagulation should be the preferred treatment among the majority of patients, but each case should be individually evaluated. New therapies such as focal or linear catheter ablation techniques, atrial or biatrial programmed stimulation, and atrial cardioverter-defibrillator need longer follow-up and experience to be objectively evaluated, although there are reasons to be optimistic in the future, even if patients need antiarrhythmic support at present. Surgery has high morbi-mortality rates, so it is not the preferred approach.

Key words: atrial fibrillation, electrophysiology, anticoagulation, antiarrhythmics, ablation

* Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

** Laboratorio de Electrofisiología, Servicio de Cardiología, Hospital Español de México.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Enrique Asensio Lafuente, Clínica de Arritmias y Marcapasos. Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga # 15, Col. Sección XVI, Tlalpan, México 14000 D.F. Tel. 5573 1200 Fax: 5655 3306 e-mail: easensio@avantel.net

Introducción y epidemiología

La fibrilación auricular (FA) fue considerada durante mucho tiempo como una alternativa al ritmo sinusal.¹ Hoy sabemos que por sus graves complicaciones secundarias, y por su repercusión sobre la esperanza de vida, la FA es un problema no sólo digno de atención, sino que ha obligado a realizar un importante esfuerzo para buscar un tratamiento idóneo, que aún está lejos de ser hallado. Sus consecuencias hemodinámicas, embólicas y funcionales, necesitan tratamiento preventivo y orientado a restablecer el ritmo sinusal.

La FA es la arritmia crónica más frecuente, entre el 0.3 y 0.4% de la población adulta la padece, diversos estudios muestran que del 2 al 4% de la población mayor de 60 años tiene FA,² y otro estudio encontró que la prevalencia entre mayores de 75 años era del 11.6%.³ Estas prevalencias han sido corroboradas con variaciones no significativas.^{4,5} Es un problema en el que pueden estar involucrados desde el internista y el cardiólogo hasta el neurólogo.

En el cuadro I se mencionan los factores de riesgo para desarrollar FA. Es necesario comentar dos aspectos importantes. Uno es el hecho de que la FA induce o perpetúa la FA,⁶ actualmente se sabe que la FA induce una remodelación eléctrica auricular,^{7,8} dando lugar a las condiciones necesarias para que la arritmia se perpetúe y/o recurra. Por otro lado, el alcohol puede inducir una FA paroxística en el contexto de un cuadro conocido como “corazón de fiesta”, o asociada a una cardiomiopatía dilatada secundaria a alcoholismo crónico.⁹ Los atletas de alto nivel tienen mayor riesgo de desarrollar FA más adelante en su vida o incluso durante el periodo que dure su actividad deportiva.¹⁰

Cuadro I. Factores de riesgo para fibrilación auricular

- Cardiopatía reumática.
- Valvulopatías no reumáticas.
- Cardiopatías congénitas.
- Cardiomiopatías (hipertrofica, dilatada, restrictiva).
- Hipertrofia ventricular.
- Hipertensión.
- Cardiopatía Isquémica.
- Cirugía cardiaca.
- Alcohol .
- Fibrilación auricular.
- Enfermedades tiroideas.
- Deportistas de alto nivel.

Se ha encontrado también una relación, en determinadas familias, entre la presencia de FA y ciertas mutaciones genéticas. La anomalía involucrada es una mutación 10q22-24 que involucra a los sitios D10S569 y D10S607.^{11,12} Al parecer esto favorece la disfunción de canales de sodio, llevando a la aparición de la FA.

Electrofisiología de la fibrilación auricular

Tradicionalmente se consideraba que la pérdida de la actividad sinusal llevaba al disparo de diferentes focos ectópicos que desordenaban la secuencia de activación auricular. Las actuales técnicas de mapeo endocárdico han establecido que se trata de una arritmia por reentrada.¹³ Un patrón es a través de reentrada por un circuito principal móvil, y el otro es por una reentrada aleatoria.¹⁴ Esto inutiliza a las fibras musculares espacialmente dispuestas de tal manera que cumplen con la función de haces internodales, cuya existencia no se ha demostrado en el humano.¹⁵

Para que la arritmia por reentrada pueda ocurrir, se deben reunir varias características, entre ellas una mayor inducibilidad de FA^{6,13,16} secundaria a la presencia, por ejemplo, de focos de extrasistolia en las venas pulmonares, en la vena cava superior o en la aurícula izquierda.¹⁷ Deben existir líneas de bloqueo funcional que permitan la reentrada al fraccionar los frentes de activación. Se debe reunir una cantidad de masa auricular (“masa crítica”) que permita la perpetuación de la reentrada.^{18,19} Si un circuito de reentrada es muy pequeño, la “cabeza” del vector se puede encontrar con una zona de tejido inactivable, en periodo refractario, que corresponde a la “cola” de ese mismo vector.²⁰ Esto explica, en cierta medida, por qué es más difícil perpetuar una FA en aurículas de tamaño normal o pequeñas. Se ha podido verificar también, que más que la dilatación auricular en sí misma, lo que favorece la aparición de la FA es el incremento de la presión intra-auricular.²¹ La desorganización de los frentes de activación secundaria a las líneas de bloqueo eléctrico da lugar a tres tipos de FA (Figura 1).^{14,22}

El primer tipo se caracteriza por un frente único de activación, ancho, con una o más líneas cortas de bloqueo incompleto o conducción lenta, que no

afecta la dirección del vector. El segundo tipo se caracteriza por una o dos líneas simples de bloqueo que dan lugar a dos vectores que reúnen una masa crítica suficiente como para establecer uno o dos microcircuitos de reentrada. El tercer tipo se asocia con varias líneas de bloqueo funcional o de conducción lenta (menos de 15 cm/seg) que originan dos o más vectores de activación, con circuitos de reentrada asociados. La FA se clasifica también en aguda y crónica, esta última se divide en paroxística, persistente y permanente. En sujetos normales, la velocidad de conducción es de 73 ± 5 cm/s contra 53 ± 12 cm/s en los enfermos con FA. La FA tipo III muestra una velocidad de conducción de hasta 38 ± 10 cm/s¹⁴. En los pacientes con FA crónica, hay alternancia de los tres tipos mencionados, sin que se pueda establecer clínicamente con claridad qué tipo de FA ocurre en qué momento.

Electrofisiología de la fibrilación auricular:

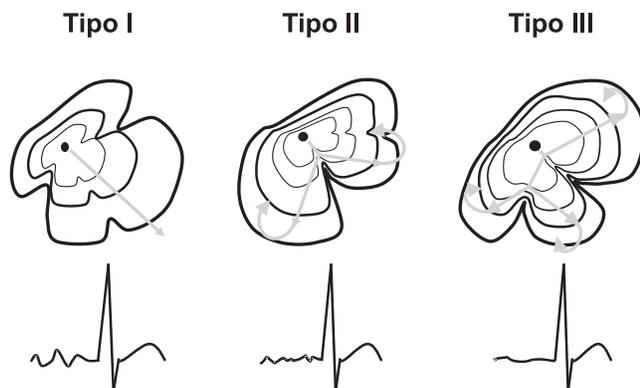


Figura 1. Tipos de fibrilación auricular de acuerdo al mapeo de alta densidad de activación eléctrica. Las líneas representan los frentes de activación auricular con líneas de bloqueo funcional que originan a los circuitos de reentrada.

La FA *per se* induce una serie de cambios en la actividad de canales iónicos que inducen un acortamiento del periodo refractario efectivo de la aurícula, dependiente de la frecuencia auricular.^{6-8,13} Esto se asocia con la pérdida de la adaptabilidad a la frecuencia cardíaca. Hay disminución de la velocidad de conducción intraauricular y aumento de la dispersión lo que da lugar a una disfunción sinusal.

Durante la FA aguda, hay inactivación de la corriente lenta de Calcio (Ca) e incremento de la I_{kr} . Hay también cambios en los niveles de RNAm de

los canales dependientes de voltaje. Cuando la FA se hace crónica disminuyen los canales de Ca, la I_{to} y los canales de sodio (Na). Los cambios en las corrientes de repolarización y en el número de canales explican el aumento de Ca y Na intracelulares. Los cambios electrofisiológicos se traducen clínicamente en miopatía inducida por taquicardia e incremento de la duración y frecuencia de los episodios de FA paroxística,²³ hasta que progresa a una forma crónica.

Trastornos hemodinámicos secundarios a la fibrilación auricular

El trastorno del ritmo que supone la FA se acompaña de diversos efectos hemodinámicos. Los intervalos diastólicos cortos, como en el caso de la FA de respuesta ventricular media rápida, no permiten un llenado ventricular adecuado. Los intervalos largos se acompañan de sobredistensión de las miofibrillas, lo que provoca un aumento brusco del volumen/latido, incrementando el estrés sobre la pared de la aorta. La regulación de la presión arterial se afecta por esto y podría inducir los trastornos hemodinámicos cerebrales que explicarían la sensación de mareo o inestabilidad que sienten los enfermos con FA.²⁴

Diagnóstico de la fibrilación auricular

La presencia de un electrocardiograma con ausencia de onda P, línea de base "sucia" y presencia de RR irregular, es suficiente para diagnosticarla.²⁵ Las asociaciones con el síndrome de Wolff-Parkinson-White²⁶ y otros aspectos electrocardiográficos quedan más allá de los objetivos de este trabajo. Los estudios electrofisiológicos muestran una actividad auricular de baja amplitud, desorganizada y alteraciones en los periodos refractarios auriculares que ya han sido expuestas.²⁷

El cuadro clínico puede ir desde el paciente asintomático hasta la insuficiencia cardíaca franca. Frecuentemente el enfermo menciona la sensación de palpitations y fatiga con la actividad física. Los pacientes que tienen una cardiopatía preexistente tendrán síntomas de acuerdo a la gravedad de ésta. La contracción auricular contribu-

ye con un 15 a 20% del gasto cardiaco. Al perder este aporte, los enfermos que tienen una fracción de expulsión deprimida, presentan un deterioro importante de la clase funcional. Este es el grupo de enfermos en quienes es más importante intentar obtener un ritmo sinusal nuevamente, o al menos un adecuado control de la frecuencia cardiaca.

Tratamiento de la fibrilación auricular

El tratamiento de la FA²⁴ es complejo y debe cumplir los cuatro puntos básicos que se encuentran en el cuadro II, todos ellos pretenden mejorar la calidad de vida y clase funcional de los enfermos, salvo el primero, que al eliminar la patología subyacente causal de la FA puede eliminar a la arritmia definitivamente.

Cuadro II. Objetivos del tratamiento

- Eliminar las causas precipitantes de FA
- Prevención de eventos embólicos.
- Regresar a ritmo sinusal.
- Control de la frecuencia cardiaca.

Prevención de eventos tromboembólicos

La incidencia de eventos vasculares cerebrales (EVC) es de hasta un 5% anual sin tratamiento anticoagulante. Es una complicación grave derivada de los trastornos hemodinámicos intraauriculares. Por otro lado, se ha encontrado evidencia de que la FA se asocia a cambios hemostáticos derivados del aumento de niveles de Factor de Von Willebrand, Factor VIIIc, factor plaquetario IV, fibrinógeno, dímero D y β -tromboglobulina.²⁸ Se han identificado también niveles bajos de antitrombina III y 6-ceto-Prostaglandina F1 alfa. Un reciente estudio muestra que en la FA de origen no valvular hay elevación de la actividad de los marcadores de fibrinólisis endotelial, aumento de la actividad de proteína S y niveles elevados de VCAM-1.²⁹

En el momento actual existen dos opciones, anticoagulación oral con warfarina o acenocumarina y aspirina.³⁰ La warfarina disminuye el riesgo de evento vascular cerebral en un 68% y la aspirina

de un 20 a un 30%.³¹ Hasta hace unos años se consideraba que la anticoagulación formal no era apropiada para personas mayores de 75 años debido al alto riesgo de hemorragia cerebral u otras complicaciones hemorrágicas.^{32,33} Recientes estudios muestran que la anticoagulación beneficia particularmente a esos pacientes, previniendo con mayor eficacia la aparición de eventos embólicos.³⁴ Actualmente se sugiere mantener anticoagulados a estos pacientes mayores de 75 años en un rango de INR ("International Normalized Ratio") entre 2 y 3. La principal diferencia es la frecuencia de los controles de tiempo de protrombina (TP) con INR.³⁵ Un estudio reciente de Adhiyaman y cols.,³⁶ muestra que la anticoagulación oral es un tratamiento subutilizado, y otro estudio muestra que el riesgo de un EVC supera al de complicaciones hemorrágicas en pacientes ancianos con FA.³⁷

El objetivo al usar uno u otro anticoagulante oral es mantener el INR entre 2 y 3 en la mayoría de los enfermos. Los pacientes con FA de origen reumático y antecedente de EVC deben ser mantenidos en un rango de INR entre 2.5 y 3.5. Algunos autores mencionan la utilidad de mantener el INR entre 2 y 3 pero agregando ácido acetil salicílico (AAS).³⁵ El tratamiento de elección es la anticoagulación oral sobre todo en aquellos pacientes que tienen factores de riesgo agregados para eventos trombóticos (Cuadro III).³⁸

Cuadro III. Factores de riesgo para desarrollo de eventos trombóticos

Factor de riesgo	Riesgo relativo FA paroxística	Riesgo relativo FA crónica
• Edad por década	2.2	2.1
• EVC o ICT previos	4.5	3.2
• Enfermedad vascular periférica	8.5	1.3
• Hipertensión	3.6	2.3
• TAS mayor de 160 mmHg	1.6	4
• Sexo femenino	1.3	2
• Diabetes mellitus	1.7	1.7
• Terapia de remplazo hormonal	2.2	3.3

Deben considerarse situaciones en las que la respuesta al anticoagulante puede estar alterada.³⁹ En pacientes en quienes exista alguna contraindicación para el uso de anticoagulación oral, se debe emplear AAS. En nuestro medio, los pacientes con poco apoyo familiar, aquellos que habitan en me-

dios rurales aislados, ancianos con síndrome de caída y pacientes que no tengan más que episodios aislados de FA paroxística de corta duración pueden ser candidatos a AAS. Los enfermos con FA en el rango de edad entre los 60 y 75 años, que no tienen factores de riesgo para trombosis pueden ser tratados también con AAS. Los enfermos en quienes existe mayor riesgo de tener un EVC al ser tratados con AAS son aquéllos con más de 65 años, hipertensión, EVC o isquemia cerebral transitoria previos y enfermedad arterial periférica.³⁸ Se ha mencionado que la preferencia de los enfermos por un tipo de tratamiento puede repercutir en su adhesión al mismo y por lo tanto en una menor incidencia de fenómenos embólicos.⁴⁰ Esta conducta no ha sido validada por otros estudios, pero debe ser tomada en consideración.

En conclusión, todos los enfermos con FA deben ser sometidos a algún tipo de tratamiento antitrombótico de acuerdo a sus características clínicas y a las características de su FA. Preferentemente se debería intentar anticoagular a todos los enfermos, sin embargo, la aspirina, hasta en dosis en días alternos, parece ser una opción que previene eventos cardiovasculares mayores, pero con poca efectividad para prevenir eventos embólicos cerebrales.⁴¹

Control de la frecuencia cardiaca

Una FC menor permite disminuir los síntomas de palpitaciones y la fatiga secundaria a los intervalos diastólicos cortos con un pobre llenado ventricular y disminución del gasto cardiaco. Por otro lado, la FC elevada crónicamente puede inducir una taquicardiomiopatía con dilatación ventricular izquierda subsecuente.

El control de la FC debe ser preferiblemente rápido (endovenoso), que mantenga crónicamente la frecuencia idónea tanto en reposo como durante ejercicio, y que prevenga las aceleraciones al inicio de los episodios de los paroxismos de FA. El objetivo es esencialmente la modulación de la conducción a través del Nodo aurículo-ventricular (NAV).^{42,43}

Los digitálicos no han mostrado una efectividad superior al placebo para convertir la FA a ritmo sinusal,⁴⁴ su mayor utilidad radica en el control

de la FC. Las principales restricciones para el uso de digital son el síndrome de Wolff-Parkinson-White y la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Por otro lado es la opción más común para mantener frecuencias cardiacas promedio en rangos adecuados. La única circunstancia en la que no tiene utilidad es en el control de la frecuencia al inicio de los paroxismos de FA, de hecho, puede favorecer y prolongar estos últimos.⁴⁵ Si las dosis habituales de digital no consiguen controlar a la FC, se debe descartar la presencia de fiebre, tirotoxicosis o hipomagnesemia.

Los calcioantagonistas son otro grupo de medicamentos útiles para el control agudo de la FC. Su efecto en el control crónico es más evidente durante el ejercicio que durante el reposo, y mejoran la capacidad de esfuerzo.⁴⁶⁻⁴⁸ Los β -bloqueadores son muy efectivos para el control de la FC durante el reposo y el ejercicio,⁴⁹ aunque algunos estudios han encontrado que hay una disminución de la capacidad de esfuerzo.⁵⁰ Los agentes beta con acción simpático-mimética intrínseca, como el pindolol, modulan más eficientemente la FC y no producen bradicardia en reposo; son muy útiles en el control de la FC durante los paroxismos y de hecho ayudan a evitarlos. El sotalol, con efecto beta y clase III, ayuda a frenar la respuesta ventricular en pacientes con FA recurrente. La flecainida, Clase IC, evita recurrencias, y en combinación con digital puede controlar más eficientemente la FC. El sulfato de magnesio modifica la refractoriedad del NAV y prolonga su tiempo de conducción sin alterar la conducción infranodal. La amiodarona es posiblemente el agente más efectivo para controlar la respuesta ventricular. Sin embargo, aumenta la acción de los dicumarínicos y aumenta la digoxinemia, además de tener efectos tóxicos conocidos a nivel pulmonar y tiroideo por lo que no es un fármaco de elección para el control crónico de la FC.⁴⁵ Otra posibilidad es emplear combinaciones de medicamentos, la más efectiva es agregando un β -bloqueador (atenolol) a digoxina.⁵¹ La flecainida, Clase IC, evita recurrencias y en combinación con digital puede controlar más eficientemente la FC. En el cuadro IV se propone un esquema de control de la FC.

Otra opción es el empleo de métodos de ablación con catéter que han significado un avance importante para los enfermos en quienes el trata-

miento farmacológico no era suficiente. Hay dos modalidades de tratamiento con catéter. La primera es inducir un bloqueo de alto grado en el NAV que frene la conducción hacia los ventrículos, esta técnica se denomina “modulación” del NAV y su objetivo es llevar la respuesta ventricular media a una FC menor de 100 latidos por minuto (lpm) en reposo o menos de 120 lpm bajo estimulación con isoproterenol.⁵² La otra técnica de tratamiento con catéter es la ablación del NAV con colocación de marcapasos definitivo.^{32,53,54} Se realiza en dos tiempos, primero se coloca el marcapasos definitivo, habitualmente en modo de estimulación VVI o VVIR, y luego se hace una ablación, en la cual se localiza el potencial de His y se aplica radiofrecuencia hasta obtener un bloqueo AV completo. Este procedimiento mejora la clase funcional de los pacientes de manera ostensible, es muy seguro y con una tasa de complicaciones baja. Estas lesiones sobre estructuras precisas permiten que no haya recuperación de la conducción AV a largo plazo.⁵³ Existen reportes de muerte súbita en pacientes que han sido tratados con este tipo de procedimiento; sin embargo, no queda claro el mecanismo de asociación entre el procedimiento y esa eventualidad.

Cuadro IV. Sugerencias para el control de la frecuencia cardiaca

Control agudo (intravenoso)

- Rápido: Calcioantagonistas, betabloqueadores
- Menos rápido: Digital, amiodarona
- Infarto Agudo: Betabloqueadores
- Insuficiencia Cardiaca. Digoxina, Amiodarona
- Síndrome de Wolff-Parkinson-White: Propafenona, Ajmalina, procainamida

Control crónico (vía oral)

- Sedentario: Digoxina
- Activo: Asociación de digoxina con betabloqueadores o calcioantagonistas

Regreso a ritmo sinusal

Con base en los fenómenos hemodinámicos y protrombóticos ya mencionados, se considera que lo ideal sería intentar recuperar la contracción auricular aunque en algunos casos hay controversia. Para esto se cuenta con recursos farmacológicos,

eléctricos y combinaciones de ambos. Más adelante se hablará de los procedimientos de ablación combinados con tratamiento farmacológico, este último es actualmente el principal recurso para conseguir el ritmo sinusal, sin embargo dista aún de ser el idóneo.

Actualmente se tiende a emplear a los antiarrítmicos de acuerdo con los lineamientos propuestos por el Gambito Siciliano,²⁰ que establece su utilidad según su efecto electro-fisiológico y propone un uso más racional.

Los antiarrítmicos de la clase I de Vaughan-Williams (V-W) tienen efecto predominante sobre los canales de sodio, amplían los periodos refractarios y así hacen “crecer” al circuito de reentrada, que entonces requiere de mayor cantidad de tejido auricular para poder establecerse. Si la refractoriedad hace “crecer” al circuito de tal manera que “desborde” a la aurícula, se interrumpe la arritmia al no tener ésta una masa crítica suficiente para sostenerse.

Los fármacos clase I A como la quinidina o procainamida han sido empleados durante mucho tiempo para intentar regresar a los enfermos de FA a ritmo sinusal, aumentan la duración del potencial de acción, prolongan moderadamente la conducción a través del NAV y la repolarización. La efectividad de la quinidina para convertir a ritmo sinusal es de 47 a 86% cuando no hay cardiopatía estructural y la FA es de reciente inicio.⁴⁴

Los fármacos de la clase IC como propafenona y flecainida tienen una mayor potencia para el bloqueo de los canales de sodio que los del grupo IA; prolongan la conducción sin afectar de manera importante la repolarización ni la duración el potencial de acción. La propafenona tiene tasas de éxito para conversión a ritmo sinusal de hasta 91% en FA de reciente inicio. La tasa de conversión para la FA crónica es de 40.6%.⁵⁵ La flecainida tiene una tasa de conversión a ritmo sinusal de FA aguda o de reciente inicio de 60 hasta 92%,⁵⁶ ésta se ha considerado ligeramente superior a amiodarona. Cuando se administran por vía intravenosa flecainida consigue una reversión más rápida que amiodarona. En FA crónica, la tasa de conversión de ambos fármacos es muy similar. Un aspecto en el que flecainida muestra superioridad es en lo relativo a la conversión de FA en pacientes con el síndrome de Wolff-Parkinson-White, ya que actúa

prolongando el periodo refractario de las vías accesorias, y así dificulta la conducción a través de ellas.⁵⁷ Este grupo de medicamentos es útil en pacientes sin enfermedad estructural cardiaca, ya que tienen efecto inotrópico negativo. Por ello, en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, alteraciones valvulares o cardiomiopatías, ni la propafenona ni la flecainida son seguras. La flecainida se ha asociado con taquicardia o fibrilación ventricular,^{58,59} otro efecto indeseable es que por vía intravenosa es capaz de convertir una FA en un flutter auricular lento, lo que permite una conducción 1:1 del mismo hacia el ventrículo.⁴⁴ Los fármacos IC tienen una efectividad similar a la de amiodarona para convertir FA a ritmo sinusal, pero tienen efectos proarrítmicos que se exacerban en presencia de cardiopatía estructural.

Los antiarrítmicos clase III tienen efecto predominante sobre los canales de potasio, pero modifican diversas corrientes iónicas, lo que les confiere características diferentes (Cuadro V). Su efecto principal es prolongar el potencial de acción y el periodo refractario. Los fármacos tipo de este grupo eran la amiodarona y el sotalol, ninguno de ellos tiene efecto clase III puro. De hecho, amiodarona comparte efectos con todas las clases de antiarrítmicos y sotalol tiene efecto clase II y III. La amiodarona es el medicamento de elección para la cardioversión farmacológica, tiene una alta tasa de éxito de conversión, en FA aguda 92% y en FA crónica de 47 a 65%.⁶⁰ Otros estudios muestran que amiodarona mejora la tasa de conversión a ritmo sinusal en enfermos con FA crónica que son

sometidos a cardioversión eléctrica externa,⁶¹ tiene la ventaja de que se puede emplear en pacientes con cardiopatía estructural, con un adecuado margen de seguridad.⁶² La amiodarona puede convertir la FA en flutter típico, lo que permite realizar una ablación del flutter obteniéndose la regresión a ritmo sinusal. Los efectos colaterales de la amiodarona son básicamente fibrosis pulmonar (3%), alteraciones de la función tiroidea (2%) y alteraciones cutáneas (1%). Hay series que han descrito depósitos de lipofucsina en la córnea, o alteraciones tiroideas, o algún grado de fibrosis pulmonar hasta en un 20% de los pacientes que usan crónicamente amiodarona.⁶³ Se están haciendo los ensayos clínicos de un nuevo fármaco clase III, dronedarona, que comparte la estructura de amiodarona pero sin la base de yodo, con lo que se supone se evitarán efectos colaterales; sin embargo, es necesaria más información.

El sotalol prolonga al potencial de acción y al periodo refractario, lo que da un intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (ECG) de superficie. Se ha observado cierto efecto inotrópico, por lo que suele ser mejor tolerado que otros β -bloqueadores y no aumenta la mortalidad post-infarto en pacientes. El estudio ESVEM demostró una menor recurrencia de arritmias a largo plazo, menor mortalidad y mejor tolerancia que los antiarrítmicos clase I. Su efecto sobre las aurículas es equivalente al de quinidina y propafenona, pero no es tan efectivo como amiodarona. El riesgo de emplear el sotalol radica en la posibilidad de inducir taquicardia helicoidal por QT largo, esto se presenta en 4% de los enfermos que lo usan. Recien-

Cuadro V. Características de algunos antiarrítmicos clase III

Medicamento	Mecanismo de acción	Efectos adversos	Excreción	Vía de administración
• Sotalol	Bk β , Bk c K	Fatiga, cansancio, T de P (2-4%) , Alteraciones cutáneas, QT largo	Renal	VO
• Amiodarona	Bk c Na, Bk β , Bk c K, Bk c Ca	Fibrosis pulmonar (3-4%), toxicidad hepática (<1%), T de P 2% , alteraciones cutáneas, tiroideas	Hepática	IV, VO
• Ibutilide	Bk I_{Kr} , Act I_{Na-s}	QT largo, T de P 8%	Hepática	IV
• Dofetilide	Bk I_{Kr}	T de P < 1%	Renal	VO
• Azimilide*	Bk I_{Kr} , I_{Ks}	Cefalea, T de P 1% , neutropenia	Hepática	VO

* No es efectivo sin cardiopatía estructural

Bk β : Bloqueo beta, Bk c Ca: Bloqueo de canales de calcio, Bk c K: Bloqueo de canales de potasio, Bk c Na: Bloqueo de canales de sodio, FP: Fibrosis pulmonar, T de P: Taquicardia helicoidal (Torsade de pointes).

temente se han sintetizado fármacos de clase III "pura". Entre ellos se encuentran dofetilide, ibutilide, azimilide, ambasilide, y otros como tedisamil o bepridil. Estos medicamentos tienen afinidad por los canales de potasio y afectan a diferentes corrientes, como ya se mencionó.^{64,65} Ibutilide activa la corriente lenta de entrada de sodio (I_{Na-s}) y bloquea al componente de activación rápida de la corriente rectificadora tardía de potasio (I_{Kr}),⁶⁶ se aplica por vía intravenosa y su vida media es corta. Es más eficaz en la FA de reciente inicio, donde su tasa de conversión es mejor que la de sotalol o procainamida. Este medicamento prolonga el intervalo QT durante la aplicación rápida y se ha reportado hasta un 8% de taquicardia helicoidal sostenida y no sostenida, por esto, su aplicación debe hacerse bajo monitoreo electrocardiográfico. El dofetilide, bloquea selectivamente a la I_{Kr} y varios estudios han mostrado que se trata de un fármaco especialmente útil en enfermos con cardiopatía estructural, con un efecto sostenido a largo plazo que se asocia a mantenimiento del ritmo sinusal en más del 80% de los pacientes tratados en el lapso de un año. Sin embargo, su utilidad para cardiovertir FA de larga evolución es muy limitada,⁶⁷ si se agrega un β -bloqueador mejora la sobrevida de los enfermos. Puede inducir taquicardia helicoidal e interactúa con cimetidina. Su vía de eliminación es renal, por lo que la dosis debe ser ajustada en pacientes con insuficiencia renal. Azimilide es un fármaco con un perfil de actividad similar al de amiodarona, pero con menos efectos colaterales extracardiacos. Este fármaco bloquea a la I_{Kr} y a la I_{ks} ambas corrientes son componentes de la corriente retrasada rectificadora de potasio, tiene efecto neto sobre el potencial de acción independiente de la frecuencia cardiaca, se ha visto que modifica favorablemente la dispersión del QT y su potencial arritmogénico es menor. Tiene muy buenos resultados en el seguimiento a largo plazo de los pacientes que han sido revertidos a ritmo sinusal, aunque aún se están realizando estudios para validar su empleo. Los principales problemas asociados a su uso son una incidencia del 1% de taquicardia helicoidal y neutropenia.⁶⁵

Una opción no farmacológica para intentar retornar a ritmo sinusal es la cardioversión eléctrica. Existen dos tipos de abordaje, la cardioversión eléctrica externa y la cardioversión interna. La primera

no reviste complicaciones técnicas, aunque existen varias posibilidades para colocar las paletas del cardiovertor. Se debe sincronizar la descarga con la onda R para evitar arritmias ventriculares. Se sugiere que la primera descarga sea de 200 J ya que así, la tasa de conversión inicial es del 85%.

Para llevar a cabo el procedimiento con seguridad, es necesario tener algunas precauciones. En la mayoría de los enfermos no es claro el momento en que inicia la arritmia, por esto se debe contar con anticoagulación previa y la certeza de que no hay trombos en las aurículas. El ecocardiograma transesofágico permite visualizar las orejuelas,³² y cardiovertir, sin anticoagulación previa, a los pacientes que han tenido FA por menos de 48 horas y que no tienen trombos en las orejuelas, principalmente la izquierda. La indicación primordial para la cardioversión eléctrica es la presencia de deterioro hemodinámico y la presencia de una vía accesoria (Síndrome de Wolff-Parkinson-White). Las tasas de éxito más altas se consiguen cuando la arritmia es de reciente inicio, no hay evidencia de fibrosis auricular, ni de enfermedad reumática y la presión auricular izquierda es normal. Entre 44 y 78% de los pacientes con FA aguda reierten espontáneamente a ritmo sinusal, este valor se modifica sensiblemente en casos de FA crónica o que ha durado más de dos semanas. De hecho, el tratamiento con fármacos antiarrítmicos tampoco es tan efectivo para recuperar el ritmo sinusal. La anticoagulación debe iniciarse al menos 3 semanas previas al procedimiento y al tener ecocardiograma sin evidencia de trombos proceder a la cardioversión eléctrica externa bajo sedación.⁶⁸ El uso de ciertos fármacos, como la flecainida puede mejorar el éxito del procedimiento al disminuir los umbrales de desfibrilación y disminuir la posibilidad de recurrencia. La amiodarona no sólo no disminuye el umbral de desfibrilación, también puede aumentarlo; pero, al igual que la propafenona, disminuye las recurrencias tempranas.⁶⁹ La cardioversión externa es exitosa para recuperar el ritmo sinusal en un 67 a 94% de los enfermos, esta tasa de éxito no incluye el seguimiento a largo plazo. Si no se protege a los pacientes con tratamiento antiarrítmico la recurrencia es mayor al 70% anual, por eso es clara la necesidad de adjuntar tratamiento médico a los procedimientos de cardioversión, con el fin de mantener el ritmo sinusal a largo plazo.

Cuando la cardioversión externa ha fallado, la mejor opción disponible en la actualidad es la cardioversión interna. Las combinaciones de fármacos y cardioversión interna alcanzan la mayor efectividad en las fibrilaciones auriculares refractarias. Esta técnica consiste en colocar un electrodo en la aurícula derecha y otro dentro del seno coronario o en la arteria pulmonar,⁷⁰ creando así un arco de desfibrilación que ocupa ambas aurículas. Se requiere de sedación ya que es un procedimiento doloroso y cantidades mucho menores de energía (2 a 6 J) para obtener ritmo sinusal, con un porcentaje de éxito del 95%.⁷¹ Al igual que con la cardioversión externa o farmacológica, la anticoagulación debe proseguir al menos durante 4 semanas después de haber logrado la reversión a ritmo sinusal. Se ha visto que la incidencia de eventos embólicos es mayor en ese lapso debido a que la aurícula, que queda contundida después del procedimiento, mantiene alteraciones hemodinámicas que favorecen la formación de trombos. Las alteraciones hemostáticas también revierten después de obtener ritmo sinusal, pero toman el tiempo suficiente (dos semanas) como para permitir la formación de trombos. Estos trombos pueden desprenderse al recuperarse la contractilidad auricular normal.

La última opción, en todos los sentidos, para intentar regresar a ritmo sinusal es la realización de procedimientos quirúrgicos. Se tiene mayor experiencia con la cirugía de Maze. Este procedimiento se basa en segmentar ambas aurículas, de tal manera que no se pueda reunir una cantidad de masa crítica suficiente como para permitir la reentrada y perpetuarla (Figura 2). La serie de Cox muestra una recuperación del ritmo sinusal en el 90% de los casos, además de tener una mortalidad operatoria del 3,4%. En el postquirúrgico inmediato, 47% de los pacientes tuvieron fibrilación o flutter auricular que revirtió con el uso de antiarrítmicos en los primeros meses del seguimiento.⁷² Actualmente no se trata de una opción que pueda ser generalizada. Las indicaciones se restringen a enfermos con FA paroxística o crónica muy sintomática que no pueda ser tratada por otros medios, pacientes con eventos tromboembólicos atribuibles a la FA y que no puedan ser anticoagulados y pacientes con FA que son sometidos a cirugía cardíaca por otras causas.⁷³

Nuevas opciones terapéuticas. El futuro

Las técnicas de tratamiento con catéter han evolucionado de manera muy importante en los últimos años. El conocimiento más profundo de la electrofisiología de determinadas arritmias, ha permitido ampliar el abanico de tratamientos a otras técnicas como la estimulación con marcapasos. La fibrilación auricular es una patología que no tiene aún un tratamiento de elección por estos medios; sin embargo, aquí se comentan algunos de los aspectos recientes más relevantes de su tratamiento con técnicas invasivas.

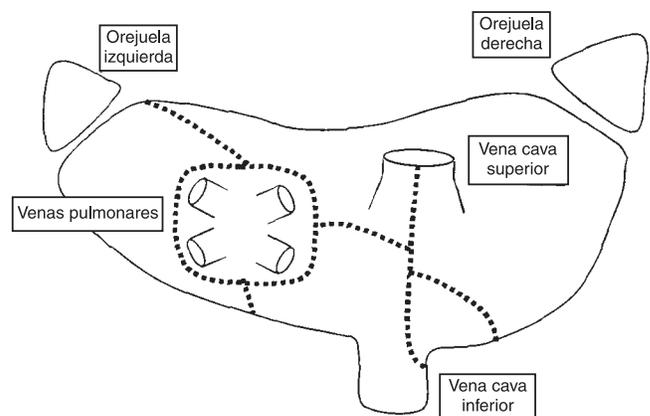


Figura 2. Incisiones atriales del procedimiento de Maze desde una vista posterior. El objeto de estas lesiones lineales es «compartimentalizar» a las aurículas. Esencialmente, se debe aislar a las venas pulmonares, establecer un bloqueo interatrial, y aislar a las venas cavas.

Haïssaguerre demostró que algunos enfermos con FA paroxística tenían focos de extrasistolia auricular originados en las venas pulmonares. Las extrasístoles originadas en estos sitios son capaces de desorganizar los frentes de activación auricular e inducir la arritmia. Así pues, se hace la ablación del foco de activación prematura, que se encuentra con mayor frecuencia en la vena pulmonar superior derecha.⁷⁴ Este recurso de ablación selectiva focal se aplica por el momento en pacientes muy escogidos. Tiene la desventaja de que el flujo sanguíneo pulmonar enfría la punta del catéter, con lo que la penetración de la radiofrecuencia hacia la túnica media es mucho mayor, lesionan-

do a la muscular e induciendo estenosis de la vena pulmonar. Por el momento, sólo puede ser aplicada a los enfermos que reúnan las condiciones mencionadas sobre el origen de la FA. Por otro lado, la experiencia es muy limitada y aún se deben establecer las indicaciones y contraindicaciones de este procedimiento.

Otra técnica de ablación para la FA es la realización de ablaciones lineales en las aurículas. Este procedimiento es similar a la cirugía de Maze y la intención es la misma, "compartimentalizar" las aurículas a fin de evitar la reentrada. Tiene la desventaja de ser muy laboriosa con los catéteres actualmente disponibles, ya que las lesiones puntiformes deben ser repetidas hasta conseguir una línea de bloqueo funcional, la intervención es larga y se asocia a una morbilidad significativa por eventos embólicos y hemopericardio. Otra gran limitación, es que se desconoce su tasa real de éxito a corto y mediano plazo. Recientemente se han desarrollado catéteres especiales de ablación lineal, ya sea con varios electrodos dispuestos longitudinalmente, o con asas metálicas que pueden ser ajustadas al tamaño de la aurícula del enfermo. Estos catéteres y las nuevas técnicas de mapeo sin contacto, permiten alcanzar una tasa de éxito de un 30% en la eliminación de la FA crónica.^{75,76} En este sentido aún falta mucho trabajo por hacer.

La heterogeneidad de los potenciales de acción es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de la FA, por ello se ha planteado que la estimulación auricular podría ser capaz de prevenir la fibrilación. La estimulación programada auricular consigue homogeneizar los periodos refractarios y disminuir el número de extrasístoles auriculares, previniendo así la aparición de FA. Recientemente se ha mostrado que la estimulación bi-auricular o en dos sitios diferentes de la aurícula derecha, tiene beneficios agregados, como una recurrencia tardía de los episodios de FA.^{77,78} Aún hay mucho por hacer en este sentido, ya que las tasas de éxito para evitar las recurrencias y mantener a los enfermos en ritmo sinusal son muy variables y no existen aún seguimientos a largo plazo.

Un recurso diseñado inicialmente para el tratamiento de las arritmias ventriculares y que actualmente está siendo desarrollado y aplicado a la FA, es del desfibrilador automático implantable (DAI) auricular. Uno de los principales problemas de este

dispositivo es el dolor intenso cuando hay una descarga de cardioversión, aun de baja intensidad. Las tasas de éxito con este aparato van del 70% en los pacientes con FA crónica al 92% de aquéllos con FA paroxística. Una opción posible con el DAI es agregar una zona de terapia antitaquicardia (ATP) antes de una descarga de mayor intensidad.⁷⁹ La ATP es una serie rápida de descargas de baja intensidad, no dolorosas, que trata de interrumpir la reentrada por sobreestimulación del circuito. Es una opción muy eficaz en taquicardias auriculares pero menos en la FA, donde el éxito depende de la cantidad de energía liberada y de la relación entre el umbral de desfibrilación auricular en el momento del implante y la programación del aparato.⁷⁹ El implante de un desfibrilador debe ser acompañado de tratamiento farmacológico a fin de evitar las recurrencias frecuentes y la depleción temprana de la batería. Las indicaciones para el uso de este tipo de aparato no están bien definidas. Los candidatos que *a priori* deberían recibirlo son aquellos pacientes con FA persistente que no termina espontáneamente y que necesitan de algún tipo de antiarrítmico para interrumpirla.^{80,81}

Conclusiones

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuentemente encontrada en la clínica. Los principales problemas derivados de ella son los eventos trombóticos recurrentes y el deterioro de la clase funcional secundario a la pérdida de la contracción auricular, a una frecuencia cardiaca inadecuada o a ambas. La fibrilación auricular induce las condiciones electrofisiológicas que la perpetúan.

Uno de los aspectos fundamentales del tratamiento de la FA es intentar del retorno a ritmo sinusal. Otro de los objetivos del tratamiento es el control de la frecuencia cardiaca y finalmente, la prevención de eventos embólicos por medio de anticoagulación o tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Las tasas de éxito en la recuperación del ritmo sinusal son variables y las mejores se obtienen con flecainida o propafenona en los casos en los que no hay cardiopatía estructural y con amiodarona cuando sí lo hay. Las combinaciones de pacientes y fármacos son múltiples, y cada caso debe ser individualizado.

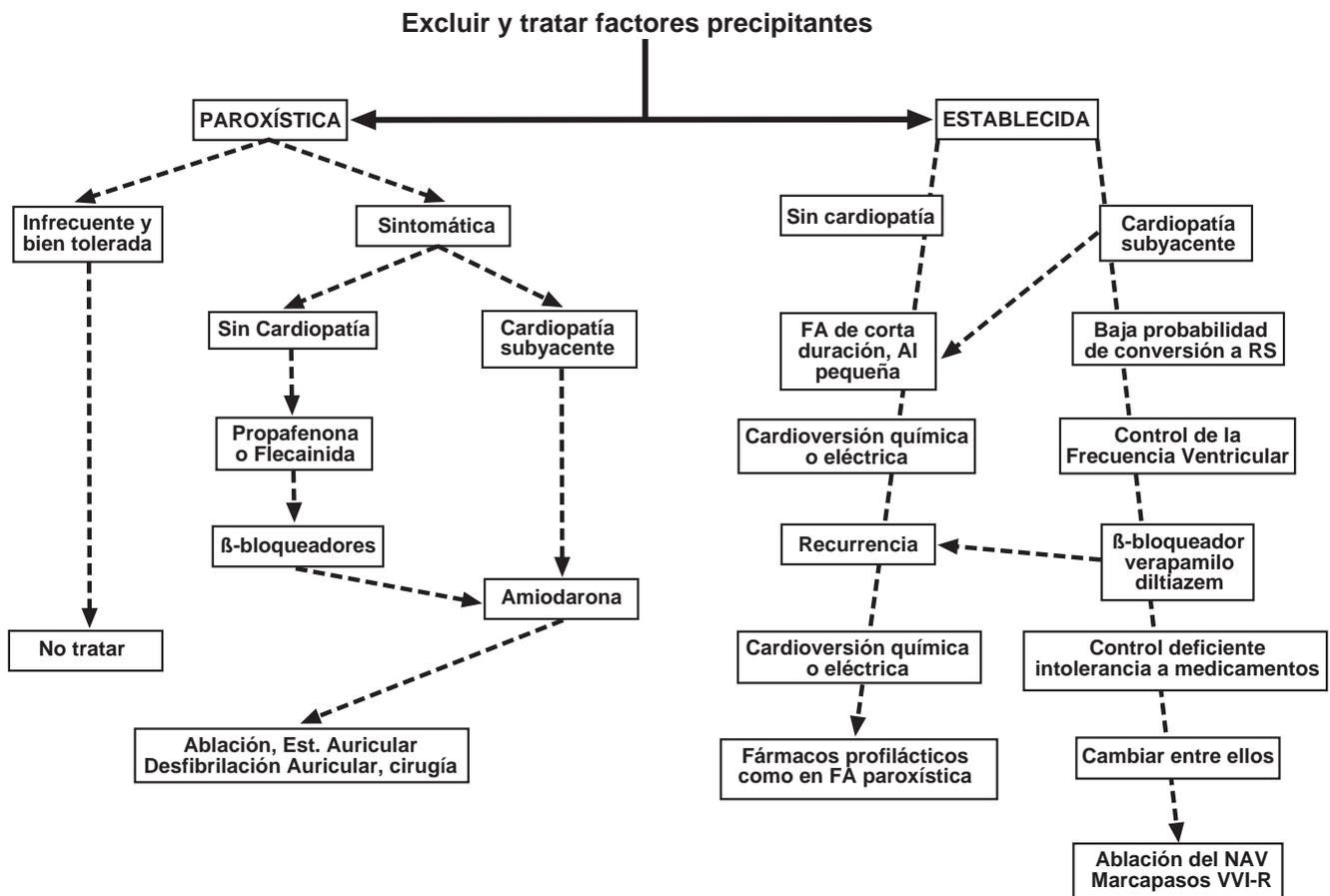


Figura 3. Propuesta de algoritmo para el tratamiento de la fibrilación auricular, modificado de la referencia 82.

Los antiarrítmicos de clase III han mostrado eficacia pero a un precio alto en cuanto a reacciones adversas como taquicardia helicoidal. La anticoagulación es el tratamiento preferido para la mayoría de los enfermos, pero se debe ajustar en cada uno y se debe decidir qué tipo de medicamento (antiagregante o anticoagulante) es el idóneo. Las nuevas terapias como la ablación con catéter focal o lineal, así como la estimulación auricular y los desfibriladores implantables, requieren de seguimiento a mayor plazo y también necesitan de tratamiento antiarrítmico. Por el momento, la cirugía tiene una morbi-mortalidad alta, por lo que el riesgo supera al beneficio. En la figura 3 se propone un algoritmo para optimizar el tratamiento de la FA.

Posiblemente el concepto más innovador en relación a la FA sea el hecho de que debe ser considerada como una arritmia frecuente con complicaciones potenciales de una gran magnitud, por lo

que debe ser tratada enfáticamente para prevenir y disminuir el riesgo de complicaciones, y mantener o mejorar la calidad de vida de los enfermos.

Referencias

1. **Olsson B, Allessie M, Campbell R.** (eds.) Atrial Fibrillation, Mechanisms and therapeutic strategies. Futura 1994; pp1-13.
2. **Boysen G, Nyboe J, Apleyard M et al.** Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. Stroke 1988;19:1345-53.
3. **Lake F, Cullen K, de Klerk N, McCall M, Rosman D.** Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. Aust NZ J Med, 1989;19:321-6.
4. **Wolf P, Dawber T, Thomas H, Kannel W.** Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and the risk of stroke: The Framingham study. Neurology, 1978;28:973-7.
5. **Mogensen L.** Fibrillating atrial a sizeable problem, or rather, atrial fibrillation: a striking problem. J Int Med, 1993;233:373-5.

6. **Wijffels M, Kirchhof C, Boersma L, Allessie M.** Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. En: Olsson B, Allessie M, Campbell R (eds.) Atrial Fibrillation, Mechanisms and therapeutic strategies. Futura 1994, pp195-201.
7. **Goette A, Honeycutt C, Langberg J.** Electrical remodeling in atrial fibrillation: Time course and mechanisms. *Circulation* 1996;94:2968-74.
8. **Le Heuzey J, Boutjdir M, Gagey S.** Cellular aspects of atrial vulnerability. En: Attuel P, Coumel P, Janse M eds: The atrium in health and disease. Futura Co. 1989 pp: 81-94.
9. **Geenspon A, Schaal S.** "The holiday Heart" electrophysiologic studies of alcohol effects in alcoholics. *Ann Intern Med* 1983;93:135-42.
10. **Zehender M, Meinertz T, Keul J.** ECG variants and cardiac arrhythmias in athletes: clinical relevance and prognostic importance. *Am Heart J* 1990;119:1378.
11. **Brugada R, Tapscott T, Czernuazewicz G, Marian A, Iglesias A, Mont L, et al.** Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997, Mar 27;336(13):905-11.
12. **Brugada R, Brugada J, Roberts R.** Genetics of cardiovascular disease with emphasis on atrial fibrillation. *J Interv Cardiol Electrophysiol* 1999;3(1):7-13.
13. **Morillo C, Klein G, Jones D, Guiraudon C.** Chronic rapid atrial pacing: structural, functional and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91:1588-95.
14. **Allessie M, Konings K, Kirchhof C.** Mapping of atrial fibrillation. En: Olsson B, Allessie M, Campbell R (eds.) Atrial Fibrillation, Mechanisms and therapeutic strategies. Futura 1994, pp 37-49.
15. **Gray R, Pertsov A, Jalife J.** Incomplete reentry and epicardial breakthrough patterns during atrial fibrillation in the sheep heart. *Circulation* 1996;94:2649-61.
16. **Papageorgiou P, Monahan K, Boyle N, Seifert M, Beswick P, Zebede J et al.** Site-dependent intra-atrial conduction delay: relationship to initiation of atrial fibrillation. *Circulation* 1996;94:384-9.
17. **Pristowsky E.** Overview on atrial fibrillation ablation. Medscape, North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) 21st annual scientific sessions, 17 May 2000, Comunicación internet: http://www.medscape.com/Medscape/CNO/2000/story.cm?story_id1210
18. **Wang J, Liu L, Feng J, Nattel S.** Regional and functional factors determining induction and maintenance of atrial fibrillation in dogs. *Am J Physiol* 1996;40:H148-58.
19. **Murgatroyd F, Camm J.** Atrial arrhythmias. *Lancet*; 341:1317-22.
20. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The "Sicilian Gambit": a new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Eur Heart J* 1991;12:1112-31.
21. **Satoh T, Zipes D.** Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:833-42.
22. **Konings K, Kirchhof C, Smeets J, Wellens H, Penn O, Allessie M.** High density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;89:1665-80.
23. **Pfeiffer D, Prakash A, Giorgberidze I, Tebbenjohans J, Lüderitz B, Saksena S.** Electrophysiology of atrial flutter/fibrillation. En: Saksena S, Lüderitz B (eds.) Interventional electrophysiology, a textbook. Futura P. Co. 1996;pp 49-67.
24. **Werkö L.** Atrial fibrillation: Introduction. En: Olsson B, Allessie M, Campbell R (eds.) Atrial Fibrillation, Mechanisms and therapeutic strategies. Futura 1994, pp 1-13.
25. **Zipes D.** Specific Arrhythmias: Diagnosis and treatment. En: Braunwald E. (Ed) Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 5^a ed. Ed. Saunders Pub. Co. 1997. pp 640-705.
26. **Myerburg R, Kessler K, Castellanos A.** Recognition, clinical assessment and management of arrhythmias and conduction disturbances. En Schlant R, Alexander W, O'Rourke R, Roberts R, Sonnenblick E.(eds) Hurst's The heart. 8^a ed. McGraw Hill, 1994 pp 725-8.
27. **Conover M.** Electrocardiografía práctica. 1^a ed. Doyma/Mosby 1995 pp 51-5.
28. **Schlepper M.** Identification of patients with atrial fibrillation at risk for thromboembolism. En: Olsson B, Allessie M, Campbell R (eds.) Atrial Fibrillation, Mechanisms and therapeutic strategies. Futura 1994, pp 15-24.
29. **Winkler R, Gök R, Klein B, Beeck H, Hellstern P, Taubert G et al.** Alterations of release pattern of endothelial dependent hemostatic factors and cell adhesion molecules in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, Feb 2000;35(2):103 A (resumen).
30. **Morley J, Marinchak R, Rials S, Kowey P.** Atrial fibrillation, anticoagulation and stroke. *Am J Cardiol. Ene* 25, 1996;77(3):38A-44A.
31. **Howard P.** Guidelines for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Drugs*, Dec 1999;58(6):997-1009.
32. **Prystowsky E, Benson W, Fuster V, Hart R, Kay N, Myerburg R et al.** Management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1996;93:1262-77.
33. **Turazza F, Franzosi M.** Is anticoagulation therapy underused in elderly patients with atrial fibrillation? *Drugs Aging*, Mar 1997;10(3):174-84.
34. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Adjusted dose warfarin versus low-intensity fixed dose warfarina plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-38.
35. **Heras M, Fernández-Ortiz A, Gómez J, Iriarte J, Lidón RM.** Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología: Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en Cardiología. *Rev Esp Cardiol* Oct 1999;52(10):801-20.
36. **Adhyanan V, Kamalakannan D, Oke A, Shah I, White A.** Underutilization of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *JR Soc Med*, Mar 2000;93(3):138-40.
37. **Wensley S, Keir S Caine S, Mac Mahon M.** Additional risk factors in atrial fibrillation patients not receiving warfarin. *Age Ageing* Jul 1999;28(4):355-7.
38. **Hart R, Pearce L, Rothbart R, McAnulty J, Singer R, Halperin J.** Stroke with intermittent atrial fibrillation: Incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):183-7.

39. **Demirkan K, Stephens M, Newman K, Self T.** Response to warfarin and other oral anticoagulants: Effects of disease states. *South Med J* 2000;93(5):448-55.
40. **Gage B, Cardinali A, Owens D.** Cost-effectiveness of preference-based antithrombotic therapy for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*, Jun 1998;29(6):1083-91.
41. **Posada I, Barriales V.** Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. *Am Heart J*, 1999;138:137-43.
42. **Vereckei A, Vera Z, Pride H, Zipes D.** Atrioventricular nodal conduction rather than automaticity determines the ventricular rate during atrial fibrillation and atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992;3:534-43.
43. **Nagayoshi H, Janota T, Hnatkova K, Camm J, Malik M.** Autonomic modulation of ventricular rate in atrial fibrillation. *Am J Physiol* 1997;41:H1643-9.
44. **García Bolao I.** Cardioversión farmacológica en la fibrilación auricular de inicio reciente. En Brugada J. (Ed). *Fibrilación auricular*. Edición patrocinada por 3M 1998, pp 87-93.
45. **Sabaté X, Romero C.** Fármacos frenadores del nodo AV. En Brugada J. (Ed). *Fibrilación auricular*. Edición patrocinada por 3M 1998, pp 113-18.
46. **Karki K, Boman K, Lowheim O, Dahlen C, Bandh S, Abjorn C et al.** Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur Heart J* 1997;18:649-54.
47. **Heywood J.** Calcium channel blockers for heart rate control in atrial fibrillation complicated by congestive heart failure. *Can J Cardiol* 1995;11:823-6.
48. **Froelicher V.** Diltiazem and exercise performance in patients with chronic atrial fibrillation. *Chest* 1988;93:20-5.
49. **Ali A, Sanalla A, Clark V.** Beta-blocker effects on post-operative atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:1154-7.
50. **Ueshima K, Myers J, Ribisl P, Morris C, Kawaguchi T, Liu J et al.** Exercise capacity and prognosis in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiology* 1995;86:108-13.
51. **Farshi R, Kistner D, Sarma J, Longmate J, Singh B.** Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: A crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol*, 1999;33:304-10.
52. **Moya A.** Modulación del Nodo AV mediante radiofrecuencia. En Brugada J. (Ed). *Fibrilación auricular*. Edición patrocinada por 3M 1998, pp 119-24.
53. **Touboul P, Canu G, Claudel J, Moncada E, Kirkorian G.** His bundle ablation for atrial fibrillation: Indications and results. En: Olsson B, Allessie M, Campbell R (eds.) *Atrial Fibrillation, Mechanisms and therapeutic strategies*. Futura 1994, pp 307-23.
54. **Fernández I, Márquez J, Merino J, Bautista A, de Artaza M.** Ablación del nodo AV y marcapasos definitivo. En: Brugada J. (Ed). *Fibrilación auricular*. Edición patrocinada por 3M 1998, pp 125-30.
55. **Kochiadakis G, Igoumenidis N, Parthenakis F, Chlouverais G, Vardas P.** Amiodarone versus propafenone for conversion of chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:966-71.
56. **Donovan K, Power B, Hockings B, Dobb G, Lee K.** Intravenous flecainide versus amiodarone for recent onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;75, 693-7.
57. **Ganz L, Antman E.** Antiarrhythmic drug therapy in the management of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1997;8:1175-89.
58. **Falk R.** Flecainide induced ventricular tachycardia and fibrillation in patients treated for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1989;111:107-11.
59. **Packer D, Munger T, Johnson S, Cragun K.** Mechanism of lethal proarrhythmia observed in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: Role of adrenergic modulation of drug binding Pacing Clin electrophysiol 1997;20(1):11-6.
60. **Hohnloser S, Li Y, Bender B, Gronefeld G.** Pharmacological management of atrial fibrillation, an update. *J Cardiovasc Pharmacol ther.* 2000;5(1):11-16.
61. **Opolski G, Stanislawaska J, Gorecki A, Swiecicka G, Torbicki G, Kraska T.** Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol* 1997;20:337-40.
62. **Packer D.** Contemporary management of atrial fibrillation. ACC Scientific session 2000, Marzo 13, 2000:http://www.medscape.com/medscape/CNO/2000/ACC/Story.cfm?story_id=1081
63. **Levy S, Breithard G, Campbell R.** (eds). *Atrial fibrillation: Current knowledge and recommendations for management*. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;19(9):1294-320.
64. **Yue L, Feng J, Wang Z, Nattel S.** Effects of ambasilide, quinidine, flecainide and verapamil on ultra rapid delayed rectifier potassium currents in canine atrial myocytes. *Cardiovasc Res* 2000 46(1):151-61.
65. **Camm J.** Safety of antiarrhythmic agents: The final frontier in treating atrial fibrillation? *Medscape*, 21 Mar 2000: <http://www.medscape.com/Medscape/cardiology/treatmentUpdate/2000/tu03/public/toc-tu03.html>
66. **Ellenbogen, Stambler B, Wood M, Sager P, Wesley R, Meissner M, et al.** Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter. A dose response study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:130-6.
67. **Sedwick M, Lip G, Rae A, Cobbe S.** Chemical cardioversion of atrial fibrillation with intravenous dofetilide. *Int J Cardiol* 1995;49:159-66.
68. **Klein A, Grimm R, Black I, Leung D, Chung M, Vaughn S et al.** Cardioversion guided by transesophageal echocardiography. The ACUTE pilot study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:200-9.
69. **Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M.** Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation. A placebo controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:700-6.
70. **Alt E, Schmitt C, Ammer R, Plewan A, Evans F, Pasquantonio J, et al.** Effect of electrode position on outcome of low-energy intracardiac cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79:621-5.

71. **Schmitt C, Alt E, Plewan A, Ammer R, Leibig M, Karch M et al.** Low energy intracardiac cardioversión after failed conventional external cardioversión of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:994-9.
72. **Cox J, Boineau J, Schuessler R, Kater K, Lappas D.** Five years experience with the Maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 1993;56:814-24.
73. **García R, Martínez J, Ruiz R, Morell S, Otero E.** Tratamiento quirúrgico de la fibrilación auricular: La técnica del "Maze". En: Brugada J. (Ed). Fibrilación auricular. Edición patrocinada por 3M 1998, pp 131-4.
74. **Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah D, Chouairi S, Gencel P, Hocini M et al.** A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-6.
75. **Ernst S, Ouyang F, Cappato R, Volkmer M, Bänsch D, Hebe J et al.** Catheter ablation of atrial fibrillation by linear lesions: Where to draw the line? *J Am Coll Cardiol* Feb 2000;35(2):122 A (resumen).
76. **Seidl K, Beatty G, Drögemüller A, Breunung S, Rameken M, Senges J.** Catheter based right and left atrial compartmentalization procedure in chronic atrial fibrillation using a novel non-contact mapping system: feasibility and safety. *J Am Coll Cardiol* Feb 2000;35(2):123 A (resumen).
77. **Saksena S, Prakash A, Krol R, Sroczynski H, Woodruff V, Mackenzie P.** Dual site right atrial pacing is effective for long term prevention of symptomatic chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* Feb 2000;35(2):108 A (resumen).
78. **Tse H, Lau C, Yu C, Teo W, Kam R, Ng K.** Impact of dual site pacing on the natural history of symptomatic atrial fibrillation recurrence in patients without bradycardia. *J Am Coll Cardiol* Feb 2000;35(2):109 A (resumen).
79. **Levy S, Ricard P, Lau C, Lok N, Camm J, Murgatroyd F et al.** Multicenter low energy transvenous atrial defibrillation (XAD) trial. Results in different subsets of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:750-55.
80. **Ricci R, Pandozi C, Altamura G, Toscano S, Miraglia F.** Efficacy of anti-tachy-pacing (ATP) therapies and low energy cardioversión in terminating spontaneous atrial tachyarrhythmias in patients with dual implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* Feb 2000;35(2):104 A (resumen).
81. **Madrid A, Seara J, Moro C.** Perspectivas en la terapia con el desfibrilador auricular automático implantable. En: Brugada J. (Ed). Fibrilación auricular. Edición patrocinada por 3M 1998, pp 147-53.
82. **Ormaetxe JM, Idoate M.** Fármacos preventivos post-cardioversión. En: Brugada J. (Ed). Fibrilación auricular. Edición patrocinada por 3M 1998;105-112.