



## CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - TRABAJOS LIBRES

---

# Descripción de resultados clínicos con una dosis modificada de amiodarona para la conversión de la fibrilación auricular aguda a ritmo sinusal

## *Description of the clinical outcomes with an amiodarone modified dose for the conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm*

William Uribe, MD.<sup>(1)</sup>; Esteban Uribe<sup>(2)</sup>; Laura Arango<sup>(2)</sup>; Beatriz Sánchez<sup>(2)</sup>; Luis E. Medina, MD.<sup>(1)</sup>; Jorge E. Marín, MD.<sup>(1)</sup>; Edgardo González, MD.<sup>(1)</sup>; Ana M. Herrera, MD., PhD.<sup>(2)</sup>; Juliana Bernal, MD.<sup>(1)</sup>; Mauricio Duque, MD.<sup>(1)</sup>

Medellín, Colombia.

---

**INTRODUCCIÓN:** la fibrilación auricular es el disturbio del ritmo cardiaco sostenido más común. La amiodarona es un antiarrítmico que se usa para la conversión a ritmo sinusal, y la dosis que más se emplea reporta una tasa de éxito de 45% a 85% en las primeras veinticuatro horas; sin embargo, no hay consenso en cuanto a la dosis óptima para el tratamiento de la fibrilación auricular.

**OBJETIVO:** evaluar la eficacia de amiodarona intravenosa durante las primeras setenta y dos horas en la conversión a ritmo sinusal de pacientes con episodios agudos de fibrilación auricular utilizando una modificación de la dosis recomendada.

**MÉTODOS:** estudio descriptivo-retrospectivo de un grupo de pacientes con episodio agudo de fibrilación auricular durante enero de 2000 a junio de 2006, tratados con la dosis propuesta de amiodarona intra-venosa.

**RESULTADOS:** se evaluaron las historias clínicas de 152 pacientes. La edad promedio fue  $61,8 \pm 16,9$  años; 63,2% de los pacientes era de género masculino. La tasa de conversión a ritmo sinusal fue de 70,5%; de éstos, 81,3% lo hicieron en las primeras veinticuatro horas. La presencia de cardiopatía dilatada y fibrilación auricular permanente, y la respuesta ventricular lenta se asociaron al fracaso de conversión a ritmo sinusal, OR 4,7; 11,5 y 10,2 respectivamente ( $p < 0,05$ ). Tener corazón sano se asoció con el éxito de conversión a ritmo sinusal, observándose como factor protector (OR 0,28 y  $p = 0,011$ ).

**CONCLUSIONES:** la dosis de amiodarona propuesta mostró ser eficaz y segura por la baja frecuencia de efectos adversos. Además, resultó costo-efectiva al compararse con otros medicamentos antiarrítmicos disponibles en nuestro medio.

**PALABRAS CLAVE:** fibrilación auricular, amiodarona, ritmo sinusal, cardioversión química, cardioversión eléctrica.

---

(1) Cardiología Clínica Medellín  
(2) Universidad CES

Correspondencia: William Uribe Arango. Calle 54 No. 46-27, Medellín Colombia.  
wuribecm@une.net.co, Tel (574) 4440566.

Recibido: 12/03/2008. Aceptado: 14/09/2009.

**INTRODUCTION:** atrial fibrillation is the most common sustained cardiac arrhythmia. Amiodarone is an antiarrhythmic used for conversion to sinus rhythm. A success rate of 45 to 85% in the first 24 hours is reported for the most commonly used dose. However, there is no consensus as to the optimal dose for treatment of atrial fibrillation.

**OBJECTIVE:** to evaluate the efficacy of IV amiodarone during the first 72 hours for conversion to sinus rhythm in patients with acute episodes of atrial fibrillation using a modification of the recommended dose.

**METHODS:** descriptive and retrospective study of all patients presenting with acute atrial fibrillation between January 2000 and June 2006 managed with the proposed dose of IV amiodarone.

**RESULTS:** clinical records of 152 patients were evaluated. Average age was  $61.8 \pm 16.9$  years (SD). 63.2% of patients were male. The rate of conversion to sinus rhythm was 70.5%. Of these, 81.3% converted in the first 24 hours. Presence of dilated cardiomyopathy, occurrence of permanent atrial fibrillation and slow ventricular response were associated with treatment failure, OR 4.73, 11.5 and 10.22 respectively ( $p < 0.05$ ). A structurally healthy heart was associated with successful conversion to sinus rhythm as a protective factor OR 0.28%;  $p = 0.011$ .

**CONCLUSIONS:** the proposed dose of amiodarone was shown to be effective for conversion to sinus rhythm and safe due to the low frequency of adverse side effects encountered. It was also shown to be cost-effective when compared to other antiarrhythmic drugs available in our area and with electric cardioversion.

**KEY WORDS:** atrial fibrillation, amiodarone, sinus rhythm, chemical, cardioversion, electric cardioversion.

(Rev Colomb Cardiol 2009; 16: 201-213)

---

## Formulación del problema

### Planteamiento del problema

La fibrilación auricular es el disturbio del ritmo cardíaco sostenido más común, y desde el punto de vista electrocardiográfico se caracteriza por la presencia de ondas rápidas, irregulares, con variación en tamaño, forma y frecuencia (ondas f), usualmente asociada a una respuesta ventricular irregular (1, 2).

Su incidencia se dobla con cada década de la vida adulta y varía entre dos y tres casos nuevos por 1.000 personas, por año, entre los 55 a 64 años de edad, y a 35 casos nuevos por 1.000 personas, por año, entre los 85 a 94 años. La fibrilación auricular es, además, un factor independiente de riesgo de muerte, con un riesgo relativo de 1,5 para hombres y de 1,9 para mujeres, luego del ajuste de los factores de riesgo conocidos. El riesgo de muerte se incrementa en pacientes con disfunción ventricular, en especial aquella que cursa con falla cardíaca (3).

La fibrilación auricular aislada (sin enfermedad de base asociada), puede presentarse en pacientes sanos,

sobre todo durante estrés emocional, cirugías o intoxicación alcohólica aguda, o ser generada por áreas fibróticas en el atrio o por aumento de la susceptibilidad al estímulo neuronal autonómico o a miocarditis auricular localizada. La fibrilación auricular aislada ocurre en 3% de los pacientes menores de 60 años con fibrilación auricular. A su vez, en pacientes mayores de 61 años, ésta tiende a aumentar el riesgo de sufrir enfermedad cerebrovascular y muerte (4).

La fibrilación auricular también afecta a algunos pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar. La fibrilación auricular persistente suele ocurrir en personas con enfermedad cardiovascular de base; con mayor frecuencia, cardiopatía reumática, enfermedad mitral no reumática, cardiopatía hipertensiva, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), falla cardíaca, entre otras (5).

Los síntomas de la fibrilación auricular varían desde ausentes o mínimos (palpitaciones, fatiga y síntomas no específicos), hasta severos (edema pulmonar y cambios en la función cognitiva), que se presentan particularmente en el inicio de la arritmia (4).

En el tratamiento de la fibrilación auricular, se tienen en cuenta tres pasos para determinar la intervención oportuna en el paciente que la padezca. En primer lugar, se evalúan la necesidad y el método apropiado para la restauración del ritmo sinusal (cardioversión eléctrica y/o medicamentos antiarrítmicos); en segundo lugar la necesidad de anticoagular al paciente para prevenir enfermedad cerebrovascular y asegurar el control apropiado de la frecuencia ventricular mientras que éste permanezca en fibrilación auricular (5).

La amiodarona, un fármaco que se usa con frecuencia en el tratamiento de la fibrilación auricular, también es efectiva en una amplia variedad de arritmias ventriculares y supraventriculares. En dosis bajas (100-300 mg por día), es efectiva en el control de taquicardias paroxísticas supraventriculares, fibrilación auricular y flutter auricular. No obstante, el impacto de la terapia con amiodarona sobre la supervivencia de la fibrilación auricular es discutido. En las arritmias refractarias se requieren dosis altas, lo cual aumenta sus efectos colaterales. Usualmente controla las arritmias en las que otros medicamentos han fracasado y su potencialidad arritmogénica es relativamente baja. Finalmente se dice que está desprovista de efectos inotrópicos negativos (6-9).

A pesar de que el fármaco ha sido ampliamente estudiado, el uso de dicho agente para el tratamiento de la fibrilación auricular, ha variado a través de los años y su dosificación ha sido ajustada en muchos casos de manera empírica a pesar de la existencia de guías para el manejo de la enfermedad en mención.

### Justificación de la propuesta

La dosis usual de amiodarona para la conversión a ritmo sinusal, tiene una eficacia de 45% a 85%, sin embargo, cuando se usa a dosis diferentes, como la empleada para taquicardia ventricular, su eficacia parece aumentar. Por lo anterior, en este trabajo se buscará evaluar de manera retrospectiva la eficacia de la dosis para reanimación cardiopulmonar de la amiodarona, adaptada para el tratamiento de la fibrilación auricular. De manera paralela se evaluarán los posibles efectos adversos que puedan surgir al aplicarla.

## Marco teórico

### Definición y epidemiología

La fibrilación auricular es una arritmia cardiaca que en el electrocardiograma muestra despolarizaciones auriculares caóticas y discontinuas, que producen oscilaciones rápidas conocidas como ondas *f*.

Según *The Medical Clinics of North America* (2001), la fibrilación auricular es la arritmia cardiaca que más requiere hospitalización, con una prevalencia que varía de 1% a 2% en la población general (5). Por otra parte, su incidencia se dobla con cada década de la vida adulta y varía entre dos y tres casos nuevos por 1.000 personas por año, entre los 55 a 64 años y a 35 casos nuevos por 1.000 personas por año, entre los 85 a 94 años de edad (3).

Múltiples estudios muestran mayor incidencia de la arritmia en dos grupos poblacionales; el primero, compuesto por aquellas personas que padecen enfermedad cardiovascular de base y el segundo por pacientes que presentan ciertas patologías previas de origen no cardiaco como diabetes mellitus, hipertiroidismo, EPOC e hipertensión pulmonar (5).

Se han descrito secuelas importantes de la fibrilación auricular. Las más graves de estas complicaciones son los eventos tromboembólicos, como enfermedad cerebrovascular. Sumado al riesgo inherente que la arritmia tiene para la presentación de dichos episodios, se han encontrado algunos factores predictores para un mayor riesgo tromboembólico, entre los cuales se encuentran: ataques isquémicos transitorios, falla cardiaca, edad mayor de 65 años e hipertensión arterial (5).

### Clasificación

- *Fibrilación auricular paroxística*: episodios de duración menor a siete días que se intercalan con períodos de ritmo sinusal, siendo lo más característico su terminación espontánea en las primeras cuarenta y ocho horas (autolimitada) (10).
- *Fibrilación auricular persistente*: se requiere intervención para restablecer el ritmo sinusal normal (10).
- *Fibrilación auricular permanente o crónica*: no hay conversión espontánea y las intervenciones para restablecer el ritmo sinusal no son efectivas o no se intentan (10).
- *Fibrilación auricular aislada*: se da en 3% de los pacientes que padecen fibrilación auricular. Se presenta en individuos con corazón sano en su estructura y sin una causa o desencadenante aparente.

Los síntomas típicos de la fibrilación auricular son palpitaciones, disnea y fatiga de ejercicio, aunque la presentación clínica puede ir desde episodios asintomáticos hasta síncope, insuficiencia cardiaca congestiva y colapso hemodinámico (5).

Independiente del método de cardioversión, química o eléctrica, 50% de los pacientes experimenta una recurrencia en el primer año y 12% de los pacientes con fibrilación auricular intermitente puede desarrollar fibrilación auricular crónica después de un período de dos años (5).

Aunque no se puede predecir con certeza el mantenimiento del ritmo sinusal posterior a la conversión, ciertas características como: tamaño de la aurícula izquierda mayor a 50 mm, duración de la fibrilación auricular mayor a seis meses de la enfermedad, falla cardiaca congestiva (mayor a NYHA II) y función ventricular izquierda (fracción de eyección menor a 40%) se relacionan con poca probabilidad de sostenimiento de este ritmo (5).

### Evaluación clínica y manejo

Al enfrentar una fibrilación auricular de inicio reciente, en primer lugar se evalúa la condición del paciente. Si la hemodinámica del mismo es inestable, presenta angina o fibrilación auricular preexcitada, se considera llevar a cabo una cardioversión inmediata (3). En un paciente estable, con fibrilación auricular de menos de cuarenta y ocho horas de duración, sin evidencia de disfunción del ventrículo izquierdo, enfermedad de la válvula mitral o embolismo previo, se debe cardiovertir con uno de dos métodos posibles. El primero, la cardioversión farmacológica, puede llevarse a cabo con amiodarona, flecainida y propafenona, entre otros; el segundo método consiste en regresar al paciente al ritmo sinusal mediante la cardioversión eléctrica (3).

Por el contrario, cuando un paciente estable presenta fibrilación auricular de más de cuarenta y ocho horas de evolución, se desconoce la duración de ésta o se encuentra alto riesgo de embolismo, el tratamiento se encamina en primer lugar al control de la frecuencia cardiaca. Para lo anterior se usan uno o varios medicamentos, entre los cuales se encuentran diltiazem intravenoso, beta-bloqueadores intravenosos y digoxina. Cuando en esta clase de pacientes se desee efectuar cardioversión, ésta debe hacerse guiada por ecocardiografía transesofágica, y en su defecto, se debe anticoagular por tres semanas, para luego cardiovertir eléctricamente con o sin medicamentos antiarrítmicos concomitantes. Si con estas medidas se recupera el ritmo sinusal, se anticoagula posteriormente con warfarina por seis a doce semanas, y luego de este lapso de tiempo, se evalúa la necesidad de anticoagulación a largo plazo (3).

Por otro lado, si esta cardioversión no es exitosa o hay recurrencia de fibrilación auricular, se anticoagula a largo plazo y se utilizan agentes bloqueadores del nodo AV para el control de la frecuencia cardiaca, o se repite la cardioversión eléctrica con un nuevo antiarrítmico (3).

Cuando el paciente presenta fibrilación auricular recurrente o sostenida, sintomática o con mal control de la frecuencia cardiaca, se consideran tratamientos mucho más invasivos como la ablación nodal atrioventricular o, en los sitios donde esté disponible, ablación curativa con radiofrecuencia (3).

### Amiodarona

La amiodarona es un fármaco antiarrítmico de clase III ampliamente utilizado para el tratamiento de diversas arritmias cardiacas. Este benzofurano con dos átomos de yodo muy similar a la tiroxina y a la triyodo tironina, actúa prolongando la duración del potencial de acción de todas las fibras cardiacas sin afectar el potencial de reposo de la membrana (Tabla 1). Además, tiene efecto bloqueador de los canales de sodio, beta-bloqueador y calcio-antagonista (12).

Los datos sobre la administración e indicaciones de la amiodarona son confusos, ya que este medicamento se puede administrar por vía intravenosa, oral o por ambas vías a la vez para el tratamiento de la fibrilación auricular. Fuster y colaboradores comprobaron que amiodarona y dofetilide (administradas por separado) son efectivas para la conversión de la fibrilación auricular persistente y del *flutter* auricular (11).

La dosis comúnmente utilizada de amiodarona (Tabla 2) para la conversión de la fibrilación auricular a ritmo sinusal, ha mostrado una moderada tasa de éxito en las primeras veinticuatro horas, de 45% a 85%, aunque similar a la de los demás antiarrítmicos que también se utilizan con este propósito (9).

Los efectos adversos asociados al uso de este fármaco que más se describen, incluyen bradiarritmias, hipotensión, trastornos visuales y flebitis luego de la administración intravenosa. Se ha reportado también toxicidad severa, incluyendo bradicardia que lleva a paro cardiaco y termina en muerte; hepatotoxicidad, alteraciones de la función tiroidea y fibrosis pulmonar (11) (Tabla 3).

La dosis de amiodarona que se evaluará en este proyecto es la que comúnmente se usa para tratar la taquicardia ventricular refractaria. Dicha dosis comienza

Tabla 1.  
FARMACOCINÉTICA DE LA AMIODARONA.

Parámetro	Valor
Tasa de absorción	T <sub>max</sub> 2-12 h
Extensión de la absorción	Pobre y lenta
Biodisponibilidad	Variable (22%-86%)
Unión proteica	96,3% ± 0,6%
Volumen de distribución	1,3-65,8 L/kg (agudo)
Eliminación	Principalmente biliar, excreción renal mínima
Biotransformación	Hepática e intestinal
Vida media de eliminación	3,2-20,7 h (aguda); 13,7-52,6 d (crónica)
Depuración corporal total	0,1-0,77 L/min
Metabolitos	Principal: mono-N-desetilamiodarona; menores: bis-N-desetilamiodarona y metabolitos desyodados
Rango terapéutico en plasma	1-2,5 µg/mL
Esquema de dosificación	Una vez al día
Factores especiales	Comienzo y terminación de acción lentos

Tabla 2.  
TASA DE ÉXITO PARA LA CONVERSIÓN A RITMO SINUSAL DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN LAS PRIMERAS VEINTICUATRO HORAS, DE LOS PRINCIPALES REGÍMENES DE ANTIARRÍTMICOS.

Medicamento antiarrítmico	Clase	Ruta	Dosis usual de inicio	Tasa de éxito en las primeras 24 horas (%)
Quinidina	IA	Oral	Hasta 1,5 g al día	48 a 86
Procainamida	IA	IV	1 g en 30 minutos	58 a 65
Propafenona	IC	Oral	600 mg	55 a 87
		IV	2 mg por kg en 10 minutos	40 a 90
Flecainida	IC	Oral	300 mg	90
		IV	2 mg por kg en 10 minutos	65 a 90
Amiodarona	III	IV	1,2 g en 24 horas	45 a 85
Sotalol	III	Oral	80 a 160 mg en bolo 160 a 360 mg al día	52
Ibutilide	III	IV	1 mg en diez minutos, repetir en 10 minutos si es necesario	31

IV: intravenosa.

con la administración de 150 mg de amiodarona intravenosa diluidos en 100 mL de dextrosa en agua destilada al 5% (DAD 5%) para pasar en 10 minutos (bolo). Si se observa hipotensión se disminuye la velocidad de infusión y se pasa en veinte a treinta minutos. Si aún así continúa la hipotensión, se suspende y se procede a sedar el paciente para realizar una cardioversión eléctrica. Si toleró bien el bolo inicial de amiodarona, se inicia una infusión continua con 900 mg de amiodarona en veinticuatro horas que se administran así: se diluye amiodarona en 500 mL de DAD 5% para pasar a una velocidad de 1 mg/min (33 mL/hora) por seis horas. Posteriormente, se disminuye la velocidad de infusión a 0,5 mg/min (16 mL/hora) por dieciocho horas más y así se deja durante las primeras veinticuatro horas (máxima dosis total 2,2 g en veinticuatro horas). Si durante este período de tiempo la taquicardia ventricular no cede o recurre, se pueden aplicar entre uno y tres bolos adicionales de 150 mg con intervalos mínimos de diez a quince minutos (13).

A pesar de múltiples estudios y guías de manejo de la amiodarona en la fibrilación auricular, aún quedan algunos cuestionamientos acerca de la dosis más acertada para lograr una buena tasa de éxito a la conversión a ritmo sinusal, y la menor cantidad de efectos colaterales posibles, lo cual ha llevado en muchos casos a ajustar la dosis con base en la experiencia clínica.

## Objetivos

### Objetivo general

Evaluar de forma retrospectiva la eficacia de la amiodarona intravenosa durante las primeras setenta y dos horas, en la conversión a ritmo sinusal de los pacientes con episodios agudos de fibrilación atrial, utilizando una modificación de la dosis recomendada para el manejo agudo de los pacientes en paro cardiaco secundario a fibrilación ventricular y taquicardia ventricular refractaria.

Tabla 3.  
EVENTOS ADVERSOS CON EL USO DE AMIODARONA.

Sistema	Efecto	Incidencia (%)
Cardiaco	Bradycardia	< 10
	Falla cardiaca	1-5
	Proarritmia	< 5
Tiroideo	Hipertiroidismo	2-5
	Hipotiroidismo	5
Pulmonar	Neumonitis intersticial	2-7
Hepático	Elevación de pruebas hepáticas	10-20
	Hepatitis	1
Ocular	Microdepósitos corneales	> 70
Gastrointestinal	Náuseas-anorexia	< 30
	Constipación	20-50
Neurológico	Temblor fino en manos	5-30
	Neuropatía	< 5
Dermatológico	Fotosensibilidad	10-50
	Coloración gris-azulosa	1-7

### Objetivos específicos

- Evaluar la efectividad de la amiodarona intravenosa a dosis de reanimación cardiopulmonar en la cardioversión de los pacientes con diferentes tipos de fibrilación auricular de acuerdo con su presentación y clasificación clínica.

- Evaluar los efectos electrofisiológicos de la amiodarona intravenosa en el manejo de pacientes con fibrilación auricular en quienes se utilizó la dosis modificada propuesta por los investigadores.

- Identificar el tiempo que toma la cardioversión (24, 48 ó 72 horas) de pacientes con fibrilación auricular a ritmo sinusal con la dosis de amiodarona intravenosa propuesta.

- Evaluar la presencia y frecuencia de los posibles efectos secundarios de la amiodarona intravenosa como paro cardiaco, taquicardia o fibrilación ventricular, bloqueo AV completo, bradicardia severa, hipotensión y reacciones alérgicas.

- Evaluar la mortalidad después de la administración del bolo de amiodarona intravenosa durante las primeras 24 y 72 horas.

- Determinar el porcentaje de pacientes que requieren cardioversión eléctrica a pesar de la administración de la dosis evaluada de amiodarona intravenosa.

### Metodología

#### Tipo de estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo, de una serie de casos conformada por todos los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular, tratados con amiodarona en el servicio de cardiología de la Clínica Medellín, durante enero de 2000 a junio de 2006.

Se utilizó la siguiente dosis: un bolo inicial 150 mg intravenosos en diez minutos disminuyendo velocidad de infusión a veinte a treinta minutos en caso de hipotensión. Posteriormente infusión continua con 900 mg de amiodarona en veinticuatro horas, 1 mg/min en las primeras seis horas y 0,5 mg/min en las siguientes dieciocho horas.

#### Diseño de la muestra

##### *Criterios de inclusión*

Todos los pacientes que consultaron durante este período al servicio de urgencias con un episodio agudo de fibrilación auricular y que fueron tratados con la dosis propuesta de amiodarona intravenosa.

##### *Criterios de exclusión*

Fibrilación auricular crónica estable, fibrilación auricular de novo tratada con dosis diferentes de amiodarona, tratamiento con otro medicamento diferente a la amiodarona y tratamiento único con cardioversión eléctrica o acompañada de otros fármacos diferentes a la amiodarona.

## Análisis estadístico

La información se obtuvo a través de las historias clínicas elaboradas en un formato Teleform. El procesamiento de datos se realizó en SPSS 10.

Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas. Se obtuvieron frecuencias de las variables cualitativas y se buscó asociación entre ellas y el éxito en la conversión a ritmo sinusal a través de prueba  $\chi^2$  y regresión logística binaria. Se calcularon intervalos de confianza al 95% y se tomó un valor de  $p < 0,05$  para significancia estadística.

## Consideraciones éticas

La investigación cumplió con los aspectos éticos que figuran en la resolución 8430 de 1993 del entonces Ministerio de Salud, por lo cual se clasificó como investigación sin riesgo. Se protegió la identidad de los pacientes y la confidencialidad de los resultados obtenidos.

Todo el manejo médico y farmacológico aplicado a los pacientes hace parte del protocolo estipulado para el tratamiento de la fibrilación auricular, por tanto, los costos de dichos procedimientos son asumidos por la entidad en donde fueron tratados los pacientes y no se incluyen en el proyecto.

## Resultados

Se evaluaron las historias clínicas de 152 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular, a quienes se les suministró amiodarona intravenosa. La edad promedio fue de  $61,8 \pm 16,9$  años (DE), con un rango entre 23 a 95 años. El 63,2% de los pacientes era de género masculino (Tabla 4).

Con el tratamiento con amiodarona evaluado para la fibrilación auricular, la tasa de conversión a ritmo sinusal fue de 70,5%; de éstos 81,3% lo hicieron en las primeras veinticuatro horas, 15,9% a las cuarenta y ocho horas y 2,8% a las setenta y dos horas (Figuras 1 y 2).

En cuanto a los antecedentes personales, al momento del ingreso 78,8% de los pacientes no presentaron antecedentes de cardiopatías previas. Las cardiopatías más comunes, en su orden de frecuencia fueron: cardiopatía isquémica en 13,9%, cardiopatía dilatada en 4,6% y cardiopatía hipertrófica en 2,6% (Tabla 4).

Respecto a los antecedentes quirúrgicos cardiacos, 75% de los pacientes no presentaba historia de cirugía cardiaca, 9,9% tenían antecedente de revascularización

miocárdica, 5,3% de Maze, 3,3% de cirugías de la válvula mitral y 1,3% de cirugías de la válvula aórtica (Tabla 4).

Dentro de los antecedentes de otras patologías, las más comunes fueron hipertensión arterial y diabetes mellitus en 38,2% y 10,5% de los pacientes respectivamente, seguidas por disfunción tiroidea en 5,3% y enfermedad coronaria en 4,6% de la muestra. 26,3% de los pacientes no presentaban antecedentes de alguna patología (Tabla 4).

En cuanto a las enfermedades valvulares, en 85,5% de la muestra no se tenía conocimiento de antecedente de valvulopatía al ingreso. Dentro de los pacientes que presentaban dicho antecedente, 50% padecían insuficiencia mitral (Tabla 4).

Con respecto a los antecedentes farmacológicos, 31,8% de los pacientes no recibían ningún tipo de medicación. De los pacientes que sí lo hacían 28,4% tomaban beta-bloqueadores. Previo al ingreso, 20,5% de los pacientes recibía amiodarona, 2,6% sotalol y 2%



Figura 1. Porcentaje de pacientes que convirtió a ritmo sinusal después de la administración de amiodarona.



Figura 2. Porcentaje de conversión a ritmo sinusal en cada periodo de tiempo evaluado.

Tabla 4.  
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES.

	n	Porcentaje
<b>Edad</b>		
61,8 ± 16,9 años (DE) (23-95 años)		
<b>Género</b>		
Femenino	96	63,2
Masculino	56	36,8
<b>Cardiopatías (n=151)</b>		
Isquémica	21	13,9
Dilatada	7	4,6
Hipertrófica	4	2,6
Ninguna	119	78,8
<b>Cirugías cardiacas previas (n=151)</b>		
Revascularización miocárdica	15	9,9
Maze	8	5,3
Válvula mitral	5	3,3
Válvula aórtica	2	1,3
Otras	7	4,6
Ninguna	114	75,0
<b>Antecedentes patológicos (n=152)</b>		
Hipertensión arterial	58	38,2
Diabetes mellitus	16	10,5
Disfunción tiroidea	8	5,3
Enfermedad coronaria	7	4,6
Otras	23	15,1
Ninguna	40	26,3
<b>Antecedente de enfermedad valvular (n=22)</b>		
Insuficiencia mitral no reumática	11	50,0
Estenosis mitral no reumática	4	18,2
Insuficiencia aórtica no reumática	4	18,2
Estenosis aórtica no reumática	2	9,1
Insuficiencia mitral reumática	1	4,5
<b>Antecedentes farmacológicos (n=148)</b>		
Beta-bloqueadores	42	28,4
Calcio-antagonistas	11	7,4
Digitálicos	5	3,4
Otros	43	29,1
Ninguno	47	1,8
<b>Anticoagulación previa (n=152)</b>		
Warfarina	51	9,9
Anti-agregantes	15	33,6
Ambos	3	2,0
Ninguno	83	54,6
<b>Antiarrítmicos previos (n=152)</b>		
Amiodarona	31	20,5
Propafenona	3	2,0
Sotalol	4	2,6

propafenona. 45,5% recibía algún tipo de anticoagulación; 33,6% recibía anti-agregantes, 9,9% warfarina y 2% ambos medicamentos (Tabla 4).

En cuanto a la presentación clínica, en 61,8% se trataba del primer episodio de fibrilación auricular y en 86,2% de los casos era fibrilación auricular de tipo paroxístico (Figura 3).

En los exámenes paraclínicos realizados, en el electrocardiograma se encontró una respuesta ventricular rápida en 74,8% de los casos, normal en 21,7% y lenta en 3,5% (Figura 4).

94,1% de los pacientes no presentó ningún trastorno de la conducción distal, 4,6% bloqueo de rama izquierda y sólo 2,6% bloqueo aurículo-ventricular. El 6,6% presentó cambios isquémicos en la repolarización.

Sólo se realizó Holter a 14,5% de los pacientes; 39,1% de éstos presentó fibrilación auricular paroxística y 17,4% arritmias ventriculares tipo complejos ventriculares prematuros.

Se realizó estudio ecocardiográfico en 76,6% de los pacientes; de éstos a 54,6% ecocardiografía transtorácica y a 23% transesofágica. Los hallazgos ecocardiográficos fueron: corazón sano en su estructura en 35,4% y fracción de eyección mayor o igual a 65% en 32,7%, entre 50% y 65% en 41,6%, entre 35% y 50% en 11% y menor de 35% en 14,2% de los pacientes (Figuras 5 y 6).

Se reportó aurícula izquierda dilatada en 58,4% de los casos; 38,1% de los pacientes tuvo algún tipo de valvulopatía, de las cuales la más frecuente fue la insuficiencia mitral en 43,4% de los casos (Figura 7). Sólo se encontró trombo intra-auricular y se observó contraste espontáneo en 1,9% y 14,1% de los casos, respectivamente.

En cuanto a efectos adversos debidos al uso de amiodarona intravenosa, sólo se presentaron en 2,8% de los pacientes (n=4). Únicamente dos pacientes tuvieron paro cardiaco (1,4%), uno bloqueo aurículo-ventricular completo (0,7%) y otro bradicardia severa (0,7%) (Figura 8). Del total de la muestra, 18,4% de los casos necesitó cardioversión eléctrica y de éstos 82,8% convirtió a ritmo sinusal. De los que no convirtieron a ritmo sinusal con la dosis de amiodarona (n=44), 52,3% (n=23) fueron cardiovertidos eléctricamente; 3,8% (n=4) de los que sí convirtieron con la dosis de amiodarona recurrieron a fibrilación auricular por lo que recibieron además cardioversión eléctrica para su conversión a ritmo sinusal.



Después del uso de amiodarona intravenosa sólo se utilizó cardioversión eléctrica en 18,4% de los casos, de los cuales 82,8% convirtió a ritmo sinusal.

Sólo dos pacientes murieron durante la hospitalización por causas no inherentes a la administración de amiodarona.

Se realizó prueba de Chi cuadrado para establecer asociación entre las variables independientes y la conversión a ritmo sinusal con la administración de amiodarona. Luego de hallar las variables con dicha asociación, se llevó a cabo una regresión logística binaria para determinar la fuerza de asociación de estas variables.

La ausencia de cardiopatía dilatada se asoció con éxito de la conversión a ritmo sinusal, OR 6,93 (IC 95% 1,27 - 37,6)  $p=0,025$ . Por su parte, la presencia de cardiopatía dilatada se asoció con el fracaso de la conversión a ritmo

sinusal, OR 4,73 (IC 95% 1,28 - 17,46)  $p=0,017$ . Se observó asociación entre la frecuencia de fibrilación auricular paroxística y el éxito de la conversión a ritmo sinusal, OR 3,17 (IC 95% 1,12 - 8,99)  $p=0,01$ . La ocurrencia de fibrilación auricular permanente se asoció con el fracaso de la conversión a ritmo sinusal, OR 11,5 (IC 95% 1,24 - 106,74)  $p=0,031$ . La respuesta ventricular lenta se asoció con el fracaso de la conversión a ritmo sinusal, OR 10,22 (IC 95% 1,00 - 104,31)  $p=0,005$ . Tener corazón estructuralmente sano se asoció con el éxito de la conversión a ritmo sinusal, OR 3,51 (IC 95% 1,33 - 9,24)  $p=0,011$ .

El tamaño auricular izquierdo normal se asoció con el éxito de la conversión a ritmo sinusal, OR 6,24 (IC 95% 2,4 - 17,2)  $p<0,05$ . La insuficiencia valvular mitral se asoció con el fracaso de la conversión a ritmo sinusal, OR 5,4 (IC 95% 2,11 - 13,79)  $p<0,05$ .

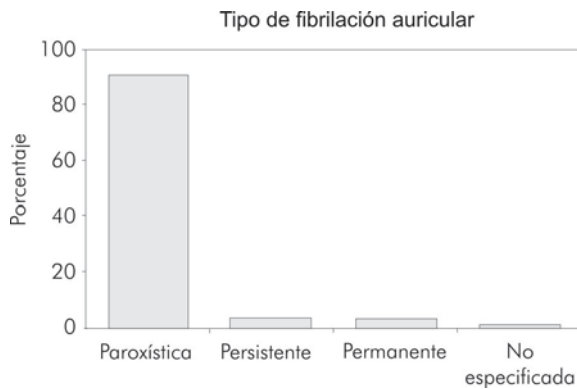


Figura 3. Porcentaje de presentación de episodio de fibrilación auricular según su clasificación.

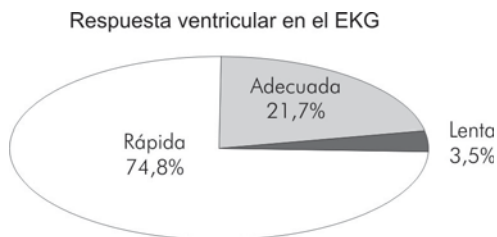


Figura 4. Porcentaje de presentación de la respuesta ventricular en el electrocardiograma de los pacientes evaluados.



Figura 5. Hallazgo de corazón sano en su estructura en las ecocardiografías realizadas.

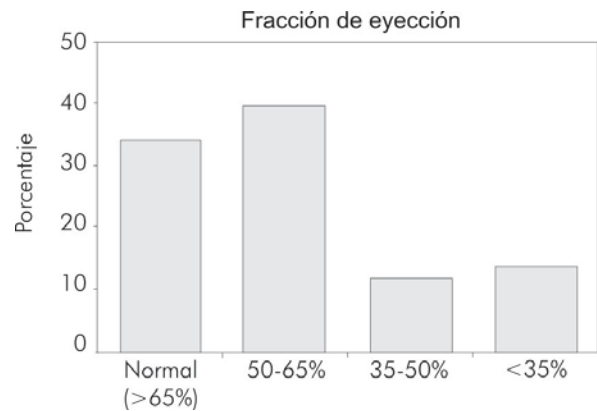


Figura 6. Clasificación y porcentaje de las fracciones de eyección encontradas en las ecocardiografías realizadas.

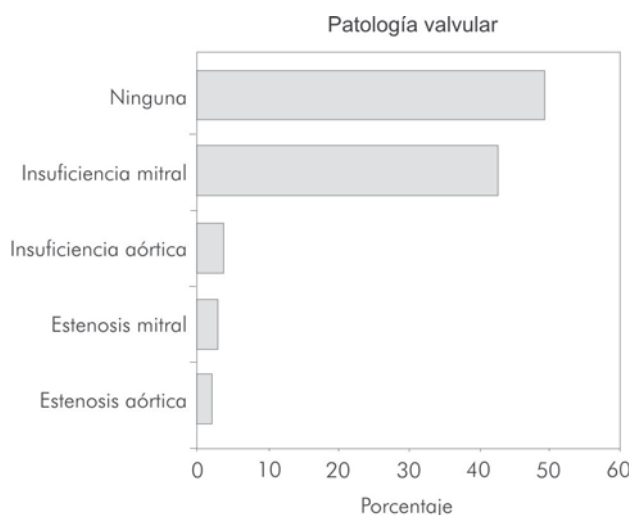


Figura 7. Clasificación y porcentaje de las patologías valvulares encontradas en las ecocardiografías realizadas.

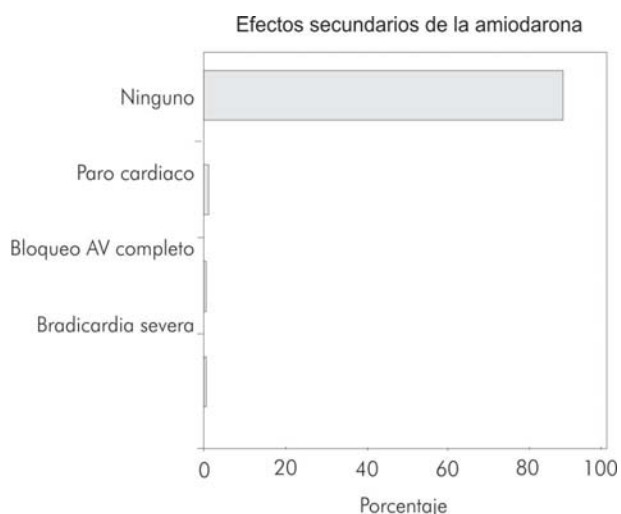


Figura 8. Porcentaje de efectos adversos encontrados con el uso de la dosis de amiodarona evaluada.

La presencia de contraste espontáneo se asoció con el fracaso de la conversión a ritmo sinusal, OR 9,07 (IC 95% 1,47 – 55,8)  $p= 0,17$ .

## Discusión

En este estudio retrospectivo, descriptivo, se evaluó la eficacia y seguridad de una dosis modificada de amiodarona intravenosa para la conversión de un episodio agudo de fibrilación auricular a ritmo sinusal en las primeras setenta y dos horas de su inicio.

La fibrilación auricular continúa siendo una causa importante de morbimortalidad, en especial en los pacientes que presentan comorbilidades asociadas, anomalías estructurales cardíacas (alargamiento auricular, hipertrofia ventricular izquierda y disfunción ventricular izquierda, entre otros), y edad avanzada. Este último factor cobra alta importancia dado el aumento de la longevidad que ha experimentado la población en los últimos años. Aunque la incidencia de esta arritmia es mayor en los pacientes antes mencionados, la fibrilación auricular aislada, es decir aquella que se presenta en menores de sesenta y cinco años sin enfermedad estructural cardíaca, aún representa cerca de una tercera parte de la prevalencia de esta enfermedad (15).

Algunos estudios (AFFIRM) controvierten el uso de estrategias para restaurar el ritmo sinusal, argumentando que al adoptar esta conducta no se modifica la morbimortalidad de estos pacientes (18). Sin embargo, muchos autores alientan el uso de diferentes métodos para cardiovertir, dados los beneficios que estos acarrear para el paciente.

La restauración a ritmo sinusal alivia los síntomas del paciente, previene la disfunción ventricular y reduce el riesgo de eventos tromboembólicos (23). Además, afianza el perfil hemodinámico al mejorar la función de contracción atrial, y por ende la capacidad funcional de los pacientes (27). Por último, y sumamente importante, los pacientes a quienes se restauró el ritmo sinusal, mostraron una mejor calidad de vida que aquellos que permanecieron en fibrilación auricular permanente (22).

El manejo de los pacientes con fibrilación auricular de reciente inicio, debe guiarse por la severidad de los síntomas, la presencia o no de complicaciones cardiopulmonares y las comorbilidades de base (26). En quienes se decide utilizar la cardioversión como método terapéutico, el Colegio Americano de Cardiología (American College of Cardiology – ACC) recomienda alguno de estos métodos: cardioversión eléctrica (evidencia grado 1C) o cardioversión farmacológica (grado 2A) (19).

La seguridad y efectividad de la cardioversión por cualesquiera de estas estrategias, han sido evaluadas de manera retrospectiva con buenos resultados; sin embargo, inicialmente se prefiere el uso de la cardioversión química, ya que reduce los costos cuando se compara con la eléctrica, disminuye la duración de la arritmia y acorta el tiempo de hospitalización (20).

El éxito de la conversión farmacológica varía ampliamente dependiendo de las características de cada paciente, de las dosis y ruta de administración utilizada para los diversos fármacos antiarrítmicos, y del tiempo de observación posterior a la aplicación del mismo (23). Ésta es exitosa en 40% a 70% de los casos (25). La amiodarona ha demostrado ser segura y más eficaz que otros antiarrítmicos como los de clase I y el sotalol en el mantenimiento del ritmo sinusal, por lo cual se recomienda con este fin (25).

La eficacia reportada para la amiodarona (25% a 89%) varía considerablemente en los diferentes estudios, debido a la poca estandarización de la dosis que se ha recomendado para su uso en la fibrilación auricular aguda (28). La quinidina ha mostrado una eficacia de 30% a 90%, la procainamida de 57%, la propafenona de 43% a 89% y la flecainida de 67% a 86%.

La amiodarona previene la recurrencia de fibrilación auricular al año en 65% en comparación con 50% visto con los demás medicamentos antiarrítmicos (27). Además, se demostró que la amiodarona fue más efectiva que el sotalol en el mantenimiento del ritmo sinusal luego de la cardioversión eléctrica en un período de dieciséis meses (75% vs. 37% respectivamente) (16).

En un estudio en el cual se utilizó una dosis de amiodarona intravenosa de 5 mg/Kg por 30 minutos, seguida de 400 mg orales cada ocho horas por seis dosis, se demostró una tasa de conversión a ritmo sinusal de 77%. Este mismo estudio también demostró que las tasas de conversión de la fibrilación auricular de reciente inicio, son significativamente mejores cuando se instaura un tratamiento activo (sotalol o amiodarona) en comparación con estrategias más conservadoras como el control de la frecuencia cardiaca con digoxina (la cual no mostró ser mejor al placebo en cuanto a la conversión a ritmo sinusal) (15, 18).

Chevalier encontró que la amiodarona intravenosa fue superior al placebo para la conversión de la fibrilación auricular a sinusal en las primeras veinticuatro horas (82% vs. 56%) (26). Por el contrario, otros estudios como el de Galve y colaboradores y el de Donovan, no encontraron diferencias entre amiodarona y placebo para la conversión a ritmo sinusal en las primeras ocho horas. Azpirtarte, utilizando una dosis de 5 mg/kg, no encontró mejoría en la tasa de conversión a ritmo sinusal en comparación con el placebo (15).

Cuando se compara la cardioversión eléctrica con la química, se reporta una eficacia de 89% versus 50%

respectivamente (26); sin embargo, vale la pena anotar el rango tan amplio reportado para el éxito con la cardioversión química, debido al uso de diferentes medicamentos y dosis y los costos que conlleva la cardioversión.

La eficacia de la cardioversión eléctrica parece aumentar cuando previamente se ha suministrado un medicamento antiarrítmico al paciente, hecho que ha sido comprobado en varios estudios recientes, donde se muestra que la premedicación puede aumentar la tasa de conversión a ritmo sinusal luego de la cardioversión eléctrica (23).

Otro estudio en pacientes con fibrilación auricular persistente, comparó un grupo que recibía amiodarona con uno placebo, que luego recibiría cardioversión eléctrica. Se encontró conversión a ritmo sinusal en el grupo que recibía amiodarona en 70% a 90%; además 21% de estos pacientes convirtieron químicamente a ritmo sinusal antes de que se les realizara la cardioversión eléctrica, en comparación con ningún paciente perteneciente al grupo placebo (16).

La cardioversión eléctrica también puede utilizarse en quienes fallaron para convertir a ritmo sinusal con la cardioversión química, de una manera segura y efectiva (21).

Nuestro estudio y otros estudios recientes sugieren mejores resultados cuando la amiodarona se da temprano, y al parecer el efecto de la amiodarona no es evidente hasta las doce horas de aplicarse (15).

Nuestro estudio sugiere que ciertas características clínicas como enfermedad cardiaca valvular y tamaño de la aurícula izquierda, tienen valor importante para predecir el éxito a la conversión a ritmo sinusal; pero otros estudios no encontraron relación alguna con dichos factores (24).

En cuanto a la seguridad de la terapia con medicamentos antiarrítmicos, se reporta una tasa de eventos adversos severos de 5%. Los pacientes con enfermedad estructural cardiaca de base, suelen ser más susceptibles a éstos.

El potencial proarrítmogénico de la cardioversión química varía de 3% a 7% (26). Otros efectos secundarios comunes con el uso de este fármaco, como hipotensión y bajo gasto cardiaco, son consecuencia del polysorbato 80, solvente presente en las preparaciones comerciales de este medicamento y no del medicamento en sí (28).

La cardioversión química o farmacológica de la fibrilación auricular puede acompañarse de complicaciones tromboembólicas; después de este procedimiento se observa una frecuencia de embolismo de 1,5% cuando se realiza sin anticoagulación previa (17).

Para prevenir dichas complicaciones, el *American College of Chest Physicians*, recomienda suministrar, a los pacientes que han presentado fibrilación auricular por más de dos días, terapia con warfarina por tres semanas antes de la cardioversión electiva y continuar hasta que el ritmo sinusal se mantenga por cuatro semanas.

La terapia antitrombótica no es necesaria para aquellos que han estado en fibrilación auricular menos de dos días, a no ser que estén presentes otros factores de riesgo para embolismo (17).

Con respecto a esta conducta es importante tener en cuenta que la historia del paciente no siempre es un indicador confiable del inicio de la arritmia (18).

En nuestro estudio se ha demostrado una seguridad muy buena al usar la dosis recomendada de amiodarona. Sólo 1,9% de los pacientes presentaron efectos adversos, y no hubo ningún fallecimiento directamente relacionado con el uso del bolo de dicho medicamento.

Se demostró una eficacia alta de la amiodarona para la conversión a ritmo sinusal en episodios de fibrilación auricular aguda, equiparable con la cardioversión eléctrica, con la ventaja de ser un método más costo-efectivo, más sencillo y fácil de aplicar en cualquier servicio de urgencias.

## Conclusiones

- La tasa de conversión a ritmo sinusal con el uso de amiodarona intravenosa a las dosis analizadas, fue de 70,5%; de éstos 81,3% lo hicieron en las primeras veinticuatro horas, 15,9% a las 48 horas y 2,8% a las 72 horas.

- La conversión a ritmo sinusal fue más efectiva en los pacientes que presentaron fibrilación auricular paroxística.

- La ausencia de cardiopatía dilatada se asoció con el éxito de la conversión a ritmo sinusal.

- La respuesta ventricular lenta se asoció con el fracaso de la conversión a ritmo sinusal.

- Tener corazón estructuralmente sano se asoció con el éxito de la conversión a ritmo sinusal.

- El tamaño auricular izquierdo normal se asoció con el éxito de la conversión a ritmo sinusal.

- La insuficiencia valvular mitral se asoció con el fracaso de la conversión a ritmo sinusal.

- La presencia de contraste espontáneo se asoció con el fracaso de la conversión a ritmo sinusal.

- Los efectos adversos debidos al uso de amiodarona intravenosa, sólo se presentaron en 1,9% de los pacientes.

- Únicamente un paciente presentó bradicardia severa.

- Dos pacientes presentaron paro cardiaco (1,3%). Dos pacientes presentaron bloqueo aurículo-ventricular completo (1,3%).

- Dos pacientes murieron durante la hospitalización, por causas no inherentes a la amiodarona.

- No hubo muertes relacionadas directamente con el uso de amiodarona intravenosa en la población estudiada.

- Después del uso de amiodarona intravenosa sólo se utilizó cardioversión eléctrica en 18,4% de los casos; de estos pacientes 82,8% convirtió a ritmo sinusal.

- La dosis propuesta de amiodarona mostró eficacia al compararse con las tasas de conversión a ritmo sinusal reportadas en la literatura y seguridad por la baja frecuencia de efectos adversos encontrada; además de costo-efectiva al compararse con otros medicamentos antiarrítmicos disponibles en nuestro medio y con otros métodos de cardioversión como la eléctrica.

## Bibliografía

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al.. ACC/AHA/ESC Pocket Guidelines for the Management of Patients with atrial fibrillation. Julio 2007, American College of Cardiology Foundation. P. 1-58
2. Fuster V, Alexander R, O'Rourke R et al. Editors. Cap. 37. Atrial Fibrillation, Atrial Flutter and Atrial Tachycardia. The Heart Hurst's, 11<sup>th</sup> edition, 2004. McGraw-Hill. P.825-854
3. Falk RH, Thaku RK. Atrial fibrillation. N Engl J Med 2001;344(14):1067-1078.
4. Kasper D, Braunwald E et al. Editors. The Tachyarrhythmias. En Harrison's principles of internal medicine, McGraw-Hill company 2005. 16<sup>th</sup> edition, cap. 214. P. 1345-1358
5. Pelosi, Frank Jr and Morady Fred. Evaluation and Management of Atrial Fibrillation. En: Medical Clinics of North America 2001;85(2):225-244
6. Benjamin E, Levy D et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population based cohort. JAMA 1994;271(11): 840-844.
7. Physician's Desk Reference Medical Dictionary. Amiodarone in atrial fibrillation, 1995 (first edition); Medical Economics books editorial, página 25.
8. Messerli FH. Cardiovascular drug therapy. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1990. p. 1709.

8. Cordarone Intravenous Package Insert. Wyeth Laboratories Inc. Philadelphia; 1995.
9. Masoudi FA, Goldschlager N. The medical management of atrial fibrillation. *Cardiology Clinics* 1997; 15 (4): 689-719.
10. Sra J, Dhala A, Blank Z, Deshpande S, Cooley R, Akhtar M. Atrial fibrillation: epidemiology, mechanisms and management. *Curr Prob Cardiol* 2000; 25 (7): 413-425.
11. Fuster et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1266-1XX.
12. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 9<sup>th</sup> edition. The McGraw-Hill Companies; 2004. p. 232-234.
13. Cummins R, Hazinski M, Baskett P, et al. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: International consensus on science. Section 5: Pharmacology I: Agents for arrhythmias. *Circulation* 2000; 102 (suppl 8): 112 -128.
14. Carlsson, Joerg, Neuzner, Joerg, Rosenberg, Yves D. Therapy of atrial fibrillation: rhyhm control versus rate control. 2000; 23 (5): 891-903.
15. Joseph AP, Ward MR. A prospective, randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of sotalol, amiodarone and digoxin for the reversion of new-onset atrial fibrillation. *Ann Emerg Med* 2000; 147 (1): 1-6.
16. Channera KS, et al. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25: 144 -150.
17. Mayet J, More RS, Sutton GC. Anticoagulation for cardioversion of atrial arrhythmias. *Eur Heart J* 1998; 19: 548-552.
18. Andrews M, Nelson BP. Atrial fibrillation. *Mount Sinai J Med* 2006; 73 (1): 482-492.
19. Borgundvaag B, Ovens H. Cardioversion of uncomplicated paroxysmal atrial fibrillation: a survey of practice by Canadian emergency Physicians. *J Canadian Assoc Emerg Physicians* 2004; 6 (3): 155-160.
20. Glatter K, et al. Chemical cardioversion of atrial fibrillation or flutter with ibutilide in patients receiving amiodarone therapy. *Circulation* 2001: 253-257.
21. Singh SN et al. Comparison of sotalol versus amiodarone in maintaining stability of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation (sotalol-amiodarone fibrillation efficacy trial. *Am J Cardiol* 2003; 92: 468-472.
22. de Paola A, et al. Effectiveness and costs of chemical versus electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003; 88: 157-166.
23. Hohnloser SH, et al. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26 (4): 852-8.
24. Bellandi F, et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 640-645.
25. Raghavan AV, et al. Management of atrial fibrillation in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23: 1127-1139.
26. Naccarelli GV, et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *Am J Cardiol* 2003; 91: 15 D-26D.
27. Boriani G, et al. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation current management and treatment options. *Drugs* 2004; 24: 2741-2762.
28. Thomas SP, et al. Rapid loading of sotalol or amiodarone for management of recent onset symptomatic atrial fibrillation: a randomized, digoxin-controlled trial. *Am Heart J* 2004: 1-6.