

## Factores Predictores de Fibrilación Atrial tras Ablación del Flutter Atrial Típico

Sissy Lara de Melo, Maurício Scanavacca, Cristiano Pisani, Rodrigo Nascimento, Francisco Darrieux, Denise Hachul, Carina Hardy, Eduardo Sosa

Instituto do Coração – HCFMUSP, São Paulo, SP - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** La ocurrencia de fibrilación atrial (FA) tras la ablación con éxito del flutter atrial istmo cavotricuspidé (FLA-ICT) dependiente consiste en un evento de importancia clínica. Los factores predictores de esta ocurrencia todavía son controvertidos.

**Objetivo:** Determinar la incidencia de FA y los factores predictores para su ocurrencia en los pacientes sometidos a la ablación del flutter atrial istmo cavotricuspidé (FLA-ICT) dependiente.

**Métodos:** Cincuenta y dos pacientes portadores de FLA-ICT se sometieron a la ablación en el período de enero de 2003 a marzo de 2004, en el InCor del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo.

**Resultados:** Durante el seguimiento promedio de 26,2 ( $\pm$  9,2) meses, 16 (30,8%) pacientes presentaron FA. El análisis univariado reveló dos variables clínicas como predictoras de ocurrencia de FA después de la ablación del FLA-ICT mayor o igual a tres años (RR: 3,00; P = 0,020). En el análisis multivariado, estos factores fueron variables independientes asociadas a la ocurrencia de FA tras ablación del FLA-ICT.

**Conclusión:** La FA se observa frecuentemente durante el seguimiento de los pacientes tras la ablación de FLA-ICT dependiente. El FLA-ICT persistente y la historia de arritmia mayor que tres años son factores predictores para la ocurrencia de FA durante el seguimiento clínico. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(5) : 475-480)

**Palabras clave:** Flutter atrial, fibrilación atrial, ablación por catéter.

### Introducción

La fibrilación atrial (FA) que ocurre después de ablación con radiofrecuencia (RF) del flutter atrial istmo cavotricuspidé dependiente (FLA-ICT)<sup>1-9</sup> es un evento de importancia clínica, porque pese a la alta tasa de éxito de la ablación del ICT, algunos pacientes necesitan mantenerse antiarrítmicos o someterse a nuevas intervenciones a su control. Pese a inúmeros estudios<sup>1-9</sup>, la información sobre los factores predictores de la ocurrencia de FA tras la ablación del FLA-ICT es todavía controvertida. El objetivo de este estudio se determinó la incidencia de FA y los factores predictores para su ocurrencia en una muestra seleccionada de pacientes sometidos a ablación del FLA-ICT.

### Métodos

#### Pacientes

Durante el período de enero de 2003 a marzo de 2004, se seleccionaron a 52 pacientes portadores de FLA-ICT referidos para ablación al Laboratorio de Electrofisiología de la Unidad Clínica de Arritmias y Marcapaso del Instituto do Coração (InCor) del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo.

Se incluyeron a pacientes que presentaban registro electrocardiográfico espontáneo de flutter atrial recurrente, y comprobación, por el estudio electrofisiológico, de la participación del ICT en el circuito de la arritmia. Los pacientes con procedimientos de ablación previos se excluyeron.

Las características clínicas de la población estudiada están resumidas en la Tabla 1. En 10 pacientes había documentación de raros episodios de FA paroxística previa a la ablación del FLA-ICT y, por tanto, no consistiendo en la principal arritmia del paciente. Los 32 pacientes en ritmo de FLA, el día del procedimiento, realizaron ecocardiograma transesofágico para alejar la presencia de trombos intracavitarios<sup>10,11</sup>. Se interrumpieron las drogas antiarrítmicas por cinco vidas medias antes del procedimiento, con excepción de la

**Correspondencia:** Sissy Lara de Melo •

Rua Alves Guimarães, 960 / 53 – Pinheiros – 05410001 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: slara@cardiol.br, sissy.lara@incor.usp.br, sissylara@terra.com.br

Artículo recibido el 16/09/08; revisado recibido el 09/01/09;

aceptado el 28/04/09.

amiodarona (el 61,5% de los pacientes) que se interrumpió por cinco días.

### Estudio electrofisiológico y ablación con RF

El procedimiento de ablación, realizado por un único operador, fue previamente descrito<sup>12</sup>. Se estudiados a los pacientes en ayuno y bajo sedación profunda, controlada por anestesista, con midazolam y propofol y analgesia con fentanyl.

A través de punción de la vena femoral derecha (e izquierda, si necesario) se introdujeron tres catéteres electrodos, los que eran posicionados bajo visión fluoroscópica alrededor del anillo tricuspídeo, en el seno coronario y en la región del ICT para registro de potenciales intracavitarios, estimulación atrial programada y ablación con RF. El electrodo distal del catéter alrededor del anillo de la valva tricúspide (5-French, 2/8/2 mm, decapolar, *St. Jude Medical, Inc., MN, USA*) se posicionó adyacente a la región lateral de la línea de ablación, posterior al anillo tricuspídeo y anterior a la *crista terminalis*. El catéter del seno coronario (5-French, 2/5/2 mm, decapolar, *Irvine Biomedical, Inc., CA, USA*) se introduzco de modo que el par proximal estuviera localizado en la región del ostio.

El registro de los potenciales intracavitarios se llevó a cabo en sistema digital (*Eletrophysiologic Measurement System – EMS – University of Limburg – The Netherlands*) con hasta 32 canales electrofisiológicos simultáneos, (12 periféricos y 24 intracavitarios) con corte de frecuencia entre 50 y 500 Hz y velocidad de registro de hasta 200 mm/s.

En los pacientes que estaban en ritmo de flutter atrial en el inicio del procedimiento (32 pacientes), la participación

del ICT se demostró por la técnica del encarrillamiento<sup>13</sup>. Cuando el paciente se presentaba en ritmo sinusal, esta demostración se hizo tras inducción del flutter atrial. El protocolo para inducción del flutter atrial incluyó estimulación del atrio derecho lateral y/o del seno coronario proximal con ciclos regulares (S1-S1) de 600 a 200 ms, o hasta el período refractario atrial, aplicados en pulsos de 10 a 30 batimentos, o con hasta tres extraestímulos aplicados durante ciclos básicos de 430 msg. En cuatro pacientes, el flutter atrial inducido no se sostenía y la participación del istmo cavotricuspídeo en el flutter atrial espontáneo se admitió empíricamente con base en el aspecto de la onda del flutter en el ECG convencional<sup>14</sup>.

La ablación con RF se inició durante el ritmo de FLA-ICT en 48 pacientes (92,3%) o durante estimulación del seno coronario en 4 pacientes (7,7%). La aplicación de pulsos de RF se inició próxima al anillo tricuspídeo con electrogramas estables (electrograma atrial menor que el ventricular). Durante la aplicación de RF, el control de la posición del catéter se hacía con la imagen fluoroscópica en oblicua anterior izquierda (OAI), a 45°C, tomándose el cuidado de mantener la punta del catéter en contacto con el tejido del istmo. Los pulsos de RF se aplicaron punto a punto durante 60 segundos, siguiendo una línea correspondiente a 6 horas en el anillo tricuspídeo en OAE hasta el anillo de la vena cava inferior. La liberación de energía de RF y la duración de la aplicación se llevaron a cabo utilizando catéteres con punta de 8 mm (7French Steerable Curve - Dual Thermister Ablation Catheter Quadripolar – *Irvine Biomedical; CA, USA*) o con irrigación cerrada (7-French, 4-mm-tip, *Chilli Cooled Ablation System, Cardiac Pathways Corporation, Sunnyvale, CA, USA*) y según técnica descrita previamente<sup>12</sup>.

Tabla 1 – Características de la población estudiada

Nº de pacientes (n)	Sin Ocurriencia de FA 36	Ocurriencia de FA 16	P
Sexo Masculino, n	31 (86,1%)	13 (81,2%)	NS
edad, años ± DE	57,4 ± 13,5	54,5±11,7	NS
FLA-ICT persistente n	18 (50%)	13 (81,2%)	0,06
Ciclo del FLA-ICT, ms	278,1± 32,1	300,9±58,8	0,08
FA paroxística asociada, n	7 (19,4%)	3 (18,7%)	1
miocardiopatía dilatada, n	9 (25%)	4 (25%)	NS
Enfermedad Valvular, n	1 (2,8%)	0 (0%)	NS
Enfermedad Coronaria isquémica, n	5 (13,9%)	1 (6,25%)	NS
EPOC, n	1 (2,8%)	1 (6%)	NS
Cirugía Cardiaca*, n	4 (11,1%)	2 (12,5%)	NS
AI	40,8±5,6	41,3±5,7	0,75
FEVI	60,9±14,4	62,7±13,8	0,68
CHADS 2 0	22 (61,1%)	9 (56,2%)	NS
CHADS 2 ≥ 2	1 (2,8%)	1 (6,25)	NS

\* Revascularización miocárdica (4), corrección quirúrgica de CIA (1) y reemplazo valvular (1); FA: Fibrilación Atrial, NS: no significativo.

Se consideró como criterio de final de procedimiento la obtención de bloqueo bidireccional del ICT. Se admitió la presencia del bloqueo bidireccional cuando: a) durante la estimulación del seno coronario ocurriera una inversión de la secuencia de la despolarización atrial registrada en el catéter alrededor del anillo de la tricúspide<sup>12,15</sup>; y b) se evidenciara la presencia de un doble potencial de baja amplitud (<80%), separado por una línea isoeléctrica con más de 100 ms de duración, a lo largo de la línea de aplicación de RF en el sentido horario y antihorario<sup>12,16</sup>. Se evaluaron estos criterios tras la infusión de 1 a 5 µg/min de isoproterenol<sup>17</sup> y tras 20 minutos de la última aplicación de RF.

### Seguimiento

La evaluación clínica se llevó a cabo en un mes, y, acto seguido, a cada tres meses tras la ablación con RF, siendo realizado el ECG de 12 derivaciones en todas las visitas, y el Holter de 24 horas en el primer, en el tercer, en el décimo segundo y en el vigésimo cuarto mes tras la ablación. Caso el paciente refiriera palpitaciones, se instalaba un Holter de 24 horas y/o un monitor de eventos por siete días (*loop recorder*). Se interrumpió el tratamiento con los fármacos antiarrítmicos tras el éxito en la con RF.

### Definición de términos

FLA-ICT Paroxístico: FLA-ICT recurrente ( $\geq 2$  episodios) con término espontáneo en hasta siete días<sup>18</sup>.

FLA-ICT Persistente: (Ante la normalización de la literatura preferimos cambiar el término persistente) FLA-ICT sosteniendo por más de siete días o con tiempo inferior a siete días, con la necesidad, sin embargo, de cardioversión eléctrica o química<sup>18</sup>.

### Análisis estadístico

Las variables analizadas fueron: sexo; presencia de cardiopatía; tamaño del atrio izquierdo; insuficiencia mitral; fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI); presencia de FA paroxística antes da ablación del FLA; edad mayor que 60 años; tiempo de historia de FLA-ICT; y clasificación de FLA-ICT en paroxístico o persistente. Los datos descriptivos se presentan como promedio  $\pm$  desviación estándar (DE). El análisis de Kaplan-Meier y la prueba de logrank (Mantel-Cox) se utilizaron para determinar las variables asociadas a la mayor ocurrencia de FA. El análisis de regresión logística, modelo de Cox, se llevó a cabo para determinar los predictores de FA tras ablación del FLA-ICT, con la utilización como covariables las ya citadas previamente. Se consideró el valor de  $p < 0,05$  como significativo.

Las variables con significancia estadística para mayor ocurrencia de FA en el análisis multivariado se consideraron como factores de riesgo (FR) para ocurrencia de FA.

### Resultados

Durante el seguimiento promedio de  $26,2 \pm 9,2$  meses, tres (5,8%) pacientes presentaron recurrencia del flutter atrial. Un segundo procedimiento se llevó a cabo con éxito en dos

pacientes. El tercer paciente optó por control medicamentoso siguiendo orientación de su médico clínico.

### Ocurrencia de FA

Un total de 16 (30,8%) de los 52 pacientes sometidos a la ablación del Istmo Cavotricuspídeo (Ist-CT) padeció de la FA (en la curva se observa el tiempo de la ocurrencia) (Figura 1). El diagnóstico de los episodios de FA se realizó en siete (43,75%) pacientes, por el ECG con 12 derivaciones, y en 9 (56,25%) a través del Holter de 24h. Todos los pacientes presentaron FA paroxística. Entre los diez pacientes que habían presentado FA antes de la ablación del FLA-ICT, solamente tres (30%), presentaron FA en el seguimiento. El análisis univariado reveló que dos variables clínicas fueron predictoras de ocurrencia de FA tras ablación del FLA-ICT: 1) la presencia de FLA-ICT persistente (RR: 2,94;  $P = 0,053$ ); 2) tiempo de FLA-ICT mayor o igual a tres años (RR: 3,00;  $P = 0,020$ ) (Figura 2).

Entre los 31 pacientes con FLA-ICT persistente, se observó la ocurrencia de FA (registrada durante investigación clínica de palpitación) en 13 pacientes (41,9%); y entre los 21 con FLA-ICT paroxístico, ocurrió FA en 3 (14,3%).

En el análisis multivariado, la presencia de FLA-ICT persistente e historia de FLA-ICT mayor o igual a tres años, fueron variables independientes asociadas a la ocurrencia de FA tras ablación del FLA-ICT (Figura 3).

Los pacientes portadores de los dos factores de riesgo (FR) para ocurrencia de FA presentaron significativamente mayor riesgo para ocurrencia de FA en el seguimiento tardío ( $P = 0,048$  en cuanto a un factor de riesgo, y  $P = 0,023$  respecto a la ausencia de FR) (Figura 4).

Los pacientes que presentaron episodios de FA fueron medicados con amiodarona (56,3%) o propafenona (25%); el 18,7% de los pacientes no recibieron drogas antiarrítmicas. De esta casuística, cuatro pacientes se sometieron a la ablación de FA, debido a la refractariedad de las drogas antiarrítmicas.

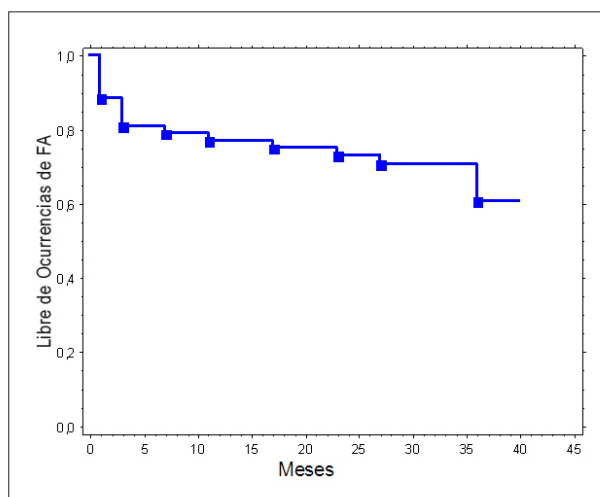


Figura 1 - Curva Kaplan-Meier para ocurrencia de FA tras ablación del FLA-ICT (n=52).

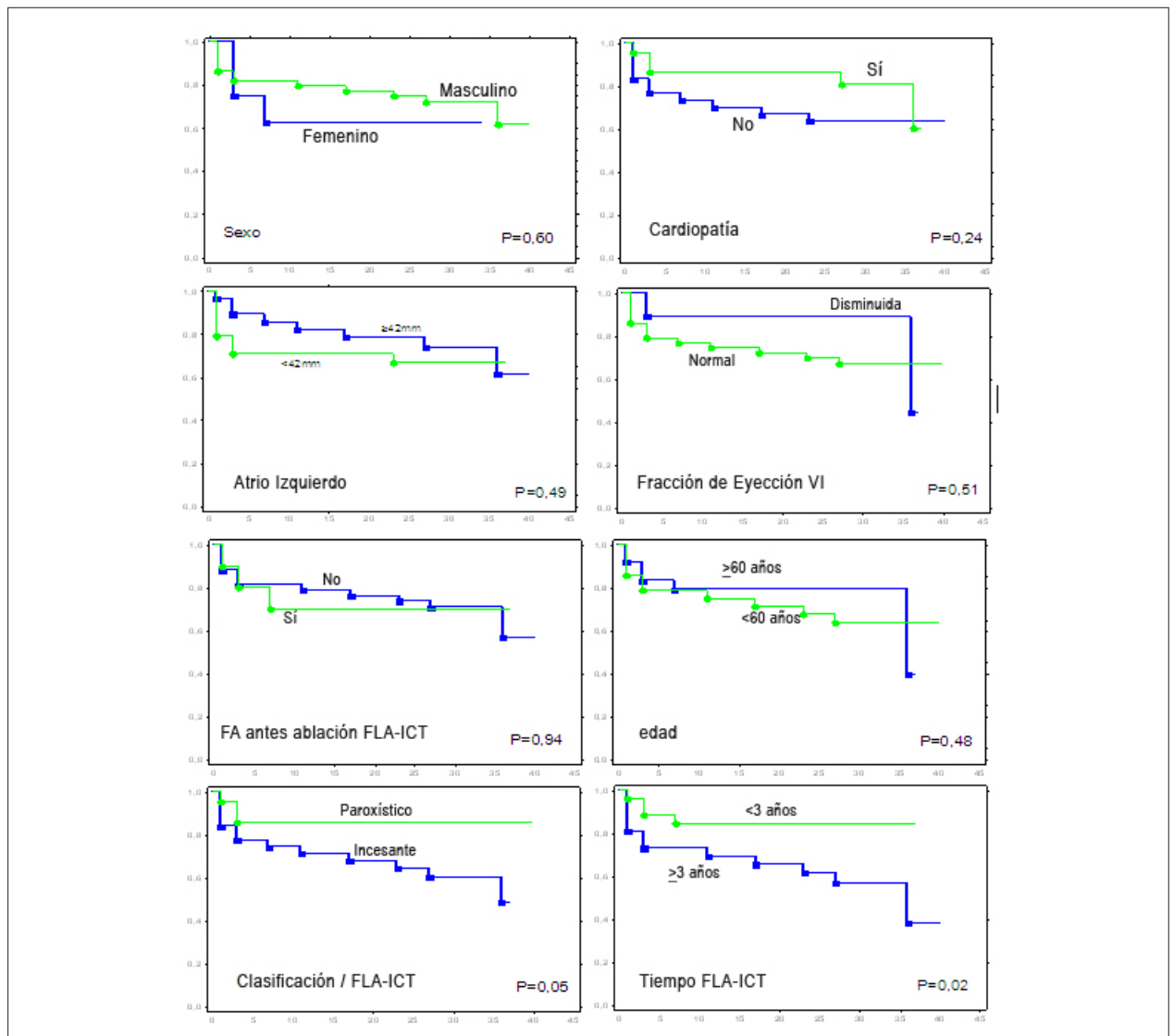


Figura 2 - Curva Kaplan-Meier para seguimiento libre de ocurrencia de FA tras ablación del FLA-ICT (N=52).

## Discusión

Los estudios previos vienen demostrando interrelación entre el FLA-ICT y la FA<sup>19-20</sup>. Pacientes que primariamente manifiestan FLA, comúnmente también presentan FA y viceversa. Conocidamente, se considera la ablación por RF como la primera elección en el tratamiento del FLA-ICT recurrente debido a la alta tasa de éxito y al bajo riesgo de complicaciones<sup>21,22</sup>. Sin embargo, episodios de FA se describen en el 25% al 36% de los pacientes sometidos a la ablación de FLA-ICT<sup>5-9</sup>. Ellis et al.<sup>23</sup> relataron una incidencia del 82% de FA refractaria a las drogas antiarrítmicas en el seguimiento tardío de pacientes sometidos a la ablación del FLA-ICT dependiente; en esta casuística, el factor predictivo de ocurrencia fue el tamaño del atrio izquierdo. Otros estudios describieron la historia de FA previa y disfunción

ventricular inferior al 50 % como factores predictores de FA en el seguimiento<sup>24</sup>. Da Costa et al.<sup>25</sup> relataron la insuficiencia mitral como actor predictor de FA.

En nuestra serie, encontramos otros factores predictores de ocurrencia de FA: historia de FLA-ICT desde hace más de tres años y la presencia de FLA-ICT persistente.

Estudios recientes sugieren que células disparadoras localizadas en las venas pulmonares pueden ser los agentes deflagradores, tanto de FA como de FLA<sup>26</sup>. El aislamiento de las venas pulmonares es actualmente el tratamiento propuesto a los pacientes con FA refractaria al tratamiento clínico<sup>27</sup>. Dada la alta incidencia concomitante de FA y FLA, esta técnica híbrida representa un abordaje inicial aceptable para el tratamiento del FLA-ICT, por lo menos en los pacientes con alto riesgo de desarrollar FA<sup>26</sup>.

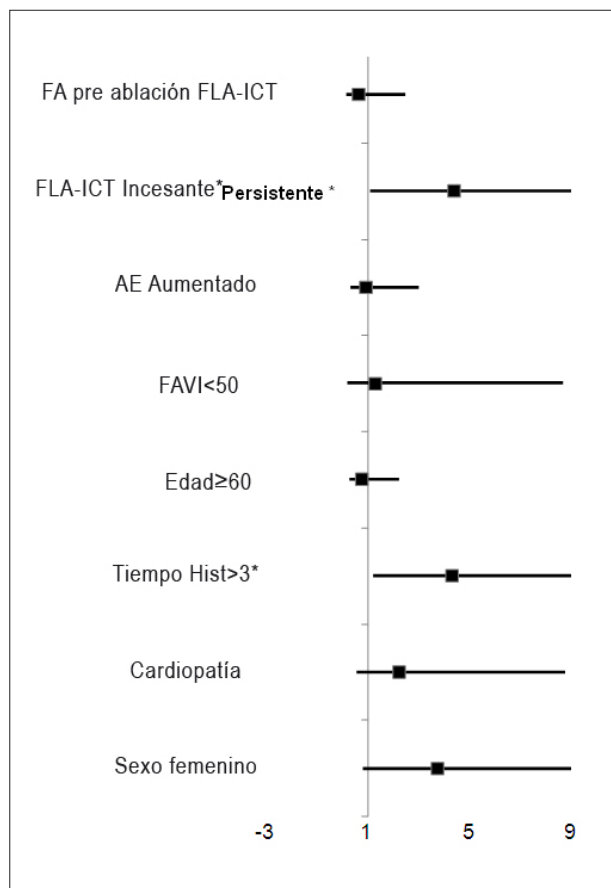


Figura 3 - Análisis multivariado para ocurrencia de FA tras ablación de Flutter Atrial (\* P<0,05).

### Implicación clínica

Se debe alertar a los pacientes con flutter persistente, o de larga duración, con relación al riesgo de recurrencia de los síntomas debido a la ocurrencia de FA tras a la ablación del ICT. También merece la consideración la necesidad del uso de drogas antiarrítmicas, así como de anticoagulación sistémica, en pacientes con factores de riesgo para eventos embólicos.

### Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones de este estudio son el número reducido de pacientes incluidos y la técnica de documentación

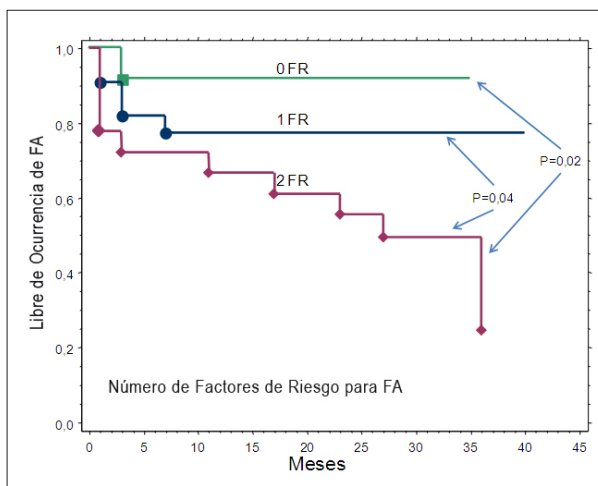


Figura 4 - Curva libre de ocurrencia de FA en pacientes portadores de dos, uno o ningún factor de riesgo (FLA-ICT Persistente o mayor que 3 años) para ocurrencia de FA.

de FA, antes y después de la ablación del FLA, que puede haber reducido su diagnóstico.

### Conclusión

La FA es frecuentemente observada tras la ablación de FLA Ist-CT dependiente. La documentación de FLA persistente y una historia de arritmia mayor que tres años identifican pacientes con mayor riesgo para su ocurrencia. Estos hallazgos son de importancia clínica, principalmente en los portadores de alto riesgo de eventos tromboembólicos, y se recomienda una evaluación más criteriosa, principalmente antes de la interrupción de la anticoagulación sistémica.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio fue financiado por el CAPP.

### Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Sissy Lara de Melo, por el Instituto do Coração - HCFMUSP.

## Referencias

1. Poty H, Saoudi N, Abdel Aziz A, Nair M, Letac B. Radiofrequency catheter ablation of type I atrial flutter: prediction of late success by electrophysiological criteria. *Circulation*. 1995; 92: 1389-92.
2. Tai CT, Chen SA, Chiang CE, Lee SH, Wen ZC, Huang JL, et al. Long-term outcome of radiofrequency catheter ablation for typical atrial flutter: Risk prediction of recurrent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998; 9: 115-21.
3. Schumacher B, Pfeiffer D, Tebbenjohanns J, Lewalter T, Jung W, Luderitz B. Acute and long-term effects of consecutive radiofrequency applications on conduction properties of the subaortic isthmus in type I atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998; 9: 152-63.
4. Phillipon F, Plumb V, Epstein A, Kay N. The risk of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial flutter. *Circulation*. 1995; 92: 430-5.
5. Paydak H, Kall J, Burke M C, Rubenstein D, Kopp D E, Verdino R J, Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of type I atrial flutter. *Circulation*. 1998; 98: 315-22.
6. Loutrianakis E, Barakat T, Olshansky B. Early vs. Late atrial fibrillation after atrial flutter ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2002; 6 (2): 173-80.
7. Hsieh MH, Tai CT, Chiang CE, Tsai CF, Yu WC, Chen YJ, et al. Recurrent atrial flutter and atrial fibrillation after catheter ablation of the cavotricuspid isthmus: a very long term follow-up of 333 patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2002; 7: 225-31.
8. Bertaglia E, Zoppo F, Bonso A, Proclemer A, Verlato R, Coro L, et al. Long term follow up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence. *Heart*. 2004; 90: 59-63.
9. Luria D, Hodge D, Monahan K, Haroldson JM, Shen WK, Asirvatham SJ, et al. Effect of radiofrequency ablation of atrial flutter on the natural history of subsequent atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19 (11): 1145-50.
10. Seidl K, Hauer B, Schwick NG, Zellner D, Zahn R, Senges J. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 580-3.
11. Grönfeldt GC, Wegener F, Hohnloser SH, Israel CW, Teupe C. Thromboembolic risk of patients referred for radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter without prior appropriate anticoagulation therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; 26: 323-7.
12. Melo SL, Scanavacca MI, Darrieux FC, Hachul DT, Sosa EA. Ablation of typical atrial flutter: a prospective randomized study of cooled-tip versus 8-mm-tip catheters. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88: 273-8.
13. Waldo AL. Atrial flutter: entrainment characteristics. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1997; 8 (3): 337-52.
14. Cosío FG, Arribas F, Palacios J, Tascon J, Lopez-Gil M. Fragmented electrograms and continuous electrical activity in atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 1309-14.
15. Nakagawa H, Lazzara R, Khastgir T, Backman KL, McClelland JH: Role of tricuspid annulus and the Eustachian valve/ridge on atrial flutter: relevance to catheter ablation of the septal isthmus and a new technique for rapid identification of ablation success. *Circulation*. 1996; 94: 407-24.
16. Tada H, Oral H, Stichlerling C, Chough SP: Double potentials along the ablation line as a guide to radiofrequency ablation of typical atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 750-5.
17. Nabar A, Rodrigues LM, Timmermans C: Isoproterenol to evaluate resumption of conduction after right atrial isthmus ablation in type I atrial flutter. *Circulation*. 1999; 99: 3286-91.
18. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, et al. HRS/EHRA/ECAS Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. *Heart Rhythm*. 2007; 4: 816-61.
19. Moreira W, Timmermans C, Wellens HJJ, Mizusawa Y, Philippens S, Perez D, et al. Can common-type atrial flutter be a sign of an arrhythmogenic substrate in paroxysmal atrial fibrillation? Clinical and ablative consequences in patients with coexistent paroxysmal atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation*. 2007; 116: 2786-92.
20. Waldo AL. Mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation: distinct entities or two sides of a coin? *Cardiovasc Res*. 2002; 54: 216-29.
21. Scanavacca M, Sosa E, Velarde JL, D'Avila A, Hachul D, Reolão B, et al. Ablação com radiofrequência do Flutter atrial tipo I: importância do bloqueio bidirecional do istmo entre a veia cava inferior e o anel da valva tricúspide. *Arq Bras Cardiol*. 1998; 71: 705-11.
22. Cosío FG, Arribas F, López-Gil M, González HD. Radiofrequency ablation of atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996; 7: 60-70.
23. Ellis K, Wazni O, Marrouche N, Martin D, Gillinov M, McCarthy P, et al. Incidence of atrial fibrillation post-cavotricuspid isthmus ablation in patients with typical atrial flutter: left-atrial size as an independent predictor of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18: 799-802.
24. Paydak H, Kall JG, Burke MC, Rubenstein D, Koop RJ, Wilber DJ. Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of type I atrial flutter: time to onset, determinants, and clinical course. *Circulation*. 1998; 98: 315-22.
25. Da Costa A, Romeyer C, Mourou S, Messier M. Factors associated with early atrial fibrillation after ablation of common atrial flutter: a single centre prospective study. *Eur Heart J*. 2002; 23 (6): 498-506.
26. Wazni O, Marrouche NF, Martin DO, Gillinov AM, Saliba W, Saad E, et al. Randomized study comparing combined pulmonary vein atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 108: 2479-83.
27. Jaïs P, Cauchemez B, Made L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008; 118: 2498-505.