

Avances en cardiología geriátrica

Miguel A. Gómez Sánchez^a, Camino Bañuelos de Lucas^b, José M. Ribera Casado^c y Feliciano Pérez Casar^b

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario San Carlos. Madrid. España.

^cServicio de Geriátrica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid. España.

El continuo envejecimiento de la población es una auténtica realidad. La media de personas de más de 65 años en la Unión Europea alcanzará el 29,9% en 2050, casi el doble del 16,4% que hay en la actualidad. Aproximadamente, un tercio de personas en esta edad tiene enfermedad cardiovascular clínica. Los médicos responsables del paciente cardiopata anciano deben estar familiarizados con las diferentes manifestaciones clínicas, pronósticas y de manejo de las enfermedades cardiovasculares en la senectud. Así, la necesidad de continuar la educación médica en cardiología geriátrica es evidente en sí, y éste es uno de los cometidos de la sección de cardiología geriátrica. Este número extraordinario de la revista es una magnífica oportunidad para actualizar aspectos importantes de la cardiología geriátrica, como el envejecimiento cardiovascular, la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular.

Palabras clave: *Insuficiencia cardíaca. Fibrilación auricular. Anticoagulación. Anciano.*

Advances in Geriatric Cardiology

The continued aging of the population is an acknowledged fact. The proportion of individuals in the European Union aged over 65 years will reach 29.9% by 2050, almost double the present figure of 16.4%. Approximately one third of people in this age-group has clinically significant cardiovascular disease. Physicians dealing with cardiology in older patients have to be aware of the specific clinical and prognostic features of cardiovascular disease in the elderly, and with its treatment. Consequently, it is clear that continuing medical education in geriatric cardiology is essential, and that is one of the tasks of the Working Group on Geriatric Cardiology. This special issue provides a magnificent opportunity for presenting an update on important topics in geriatric cardiology, such as the aging of the cardiovascular system, heart failure, and atrial fibrillation.

Key words: *Heart failure. Atrial fibrillation. Anticoagulation. Elderly.*

INTRODUCCIÓN

Es importante conocer los cambios anatómicos y fisiológicos que tienen lugar con el envejecimiento. La mayoría de estos cambios contribuyen al desarrollo de la enfermedad cardiovascular y a las manifestaciones clínicas peculiares en este tipo de pacientes¹.

La insuficiencia cardíaca (IC) es el problema cardiovascular más importante en el anciano. La IC diastólica, el tratamiento farmacológico, los programas para el manejo de la enfermedad y la elevada frecuencia de ingresos hospitalarios son temas de revisión. La resincronización ventricular en pacientes por medio de la implantación de marcapasos de estimulación biventri-

cular ha demostrado mejorar el estado funcional, la tolerancia al esfuerzo y los índices de la calidad de vida, así como reducir las hospitalizaciones.

La fibrilación auricular (FA) en los pacientes ancianos es la arritmia sostenida más común y su predominio aumenta con edad; mientras que la FA ocurre solamente en el 0,5% de personas en la franja de edad 50-59, el predominio estimado es del 10% en el grupo mayor de 70 años. La importancia clínica de la FA es indudable y es claramente un marcador del aumento de accidente cerebrovascular (ACV) y la mortalidad. Se pone énfasis en la necesidad de la anticoagulación y las nuevas alternativas.

Cambios fisiológicos cardiovasculares en el envejecimiento

El proceso del envejecimiento es un proceso continuo que progresa durante la vida del individuo. En igualdad de condiciones patológicas, el proceso del

Correspondencia: Dr. M.A. Gómez Sánchez.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Somosierra, 12. 28224 Pozuelo de Alarcón. Madrid. España.
Correo electrónico: mangomez@s@telefonica.net

envejecimiento afecta a todos los individuos. Es un proceso que está genéticamente programado pero se modifica por influencias ambientales, así que el grado del envejecimiento puede variar ampliamente entre individuos. Por lo tanto, el envejecimiento fisiológico en cualquier individuo puede ocurrir más o menos rápido que la edad cronológica, dando lugar a la gente que es «vieja» a los 60 años y a otras que sean «jóvenes» a los 75 años. El estado del condicionamiento físico del individuo puede afectar radicalmente las medidas de la función cardiovascular en los ancianos y los cambios en actividad física pueden modificar la función cardiovascular².

Con el envejecimiento hay cambios en el sistema cardiovascular que dan lugar a alteraciones en su fisiología. Los cambios en la fisiología cardiovascular se deben distinguir de los efectos de la enfermedad, tales como la de las arterias coronarias, que aumentan de frecuencia con la edad. Los cambios en el sistema cardiovascular relacionados con el envejecimiento son una disminución de la elasticidad y un aumento en la rigidez del árbol arterial. Esto da lugar a un aumento de poscarga en el ventrículo izquierdo, un aumento en la presión arterial sistólica y hipertrofia ventricular izquierda, así como a alteraciones de la relajación del ventrículo izquierdo en la diástole. Hay una disminución de las células sinoauriculares que tiene como resultado una disminución del ritmo cardíaco intrínseco. Parece haber poca disminución de la contractilidad del miocardio, pero se produce un enlentecimiento de la relajación ventricular, un aumento en la contribución de la contracción auricular al volumen diastólico final y del mantenimiento del volumen cardíaco durante el ejercicio, principalmente a través del mecanismo Frank-Starling. El aumento de fibrosis del esqueleto cardíaco se acompaña de calcificación en la base de la válvula aórtica y del haz de His, por afección del trígono fibroso. Finalmente, hay una disminución de la reactividad al estímulo de los receptores betaadrenérgicos, a los barorreceptores y a los quimiorreceptores, y un aumento de las catecolaminas circulantes. Estos cambios sientan la base para el desarrollo de hipertensión sistólica aislada, IC diastólica, trastornos de la conducción auriculoventricular y calcificación de la válvula aórtica, todas ellas alteraciones cardiovasculares propias de los pacientes ancianos.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

La IC es la causa principal de la hospitalización en las personas > 65 años; es también una causa importante de mortalidad y de incapacidad crónica. Es la complicación médica más costosa en este grupo de edad. La IC en los ancianos se diferencia en muchos aspectos de la IC que tiene lugar en grupos de pacientes de edad media; en concreto, el diagnóstico y el tratamiento de la IC en el anciano se complica a menudo

por la presencia de múltiples situaciones de comorbilidad, muchas de las cuales tienen implicaciones importantes para el manejo adecuado de la enfermedad³.

Efecto de los ensayos farmacológicos en el anciano

En las últimas décadas ha habido avances importantes en la diagnóstico y el tratamiento de la IC. Lo más notable es el efecto de varios fármacos, entre los que se incluyen los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los bloqueadores beta, los antagonistas de la aldosterona y, más recientemente, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, que son eficaces para mejorar los síntomas y reducir la mortalidad en pacientes con IC por disfunción sistólica⁴⁻⁹. Sin embargo, las tasas de mortalidad para la IC siguen siendo altas y los tratamientos actuales han tenido poco impacto en las tasas del rehospitalización por IC, particularmente en el anciano¹⁰⁻¹⁶. Varios factores contribuyen probablemente al escaso impacto de estos tratamientos en la IC en el anciano. Entre otros factores se encuentran la falta de adhesión del médico al tratamiento establecido en las guías de tratamiento¹⁷⁻²¹, junto con altos índices de mal cumplimiento del paciente con las medicaciones prescritas, las restricciones dietéticas, y las recomendaciones sobre la actividad física^{22,23}. Además, la mayoría de los ensayos clínicos principales sobre IC ha incluido a pacientes de edad media con IC de predominio sistólico. La aplicación de estos resultados a poblaciones ancianas y con IC asociada con la función sistólica ventricular izquierda conservada se sigue desconociendo^{24,25}. Una de las características de la población anciana es el aumento de las múltiples enfermedades crónicas coexistentes y los síndromes geriátricos, incluidas la demencia, la incontinencia y las caídas, en contraste con los pacientes de mediana edad con IC, que tienden a tener poca comorbilidad no cardiovascular. Las comorbilidades múltiples y los síndromes geriátricos son la regla, más bien que la excepción, en pacientes con IC y > 75-80 años. Como cabe imaginar, los ensayos clínicos excluyen sistemáticamente a este tipo de pacientes. Es por esta razón que el tratamiento apropiado para los pacientes ancianos con IC está por definir.

Epidemiología y pronóstico de la insuficiencia cardíaca en el anciano

Los hallazgos del Estudio de Salud Cardiovascular (CHS)²⁶ muestran que el diagnóstico clínico en este tipo de población es problemático. Es frecuente la presencia de IC con función sistólica normal o casi normal. La enfermedad coronaria, la presión arterial sistólica elevada y la proteína C reactiva (como marcador de inflamación) son predictores independientes para IC. El tamaño de la aurícula izquierda, marcador de

disfunción diastólica, aumenta en la IC sistólica y diastólica de los ancianos, al igual que el factor natriurético auricular. Hay un mal pronóstico de la IC sistólica o diastólica en personas mayores.

El diagnóstico de la IC puede ser particularmente problemático en las personas mayores en las que los síntomas de la disnea de esfuerzo o de fatigabilidad fácil se pueden interpretar como indicios del envejecimiento o debido a síntomas de otras enfermedades coexistentes, como enfermedad tiroidea, anemia, y/o enfermedad pulmonar crónica, que no son infrecuentes en los ancianos. Estos pacientes suelen estar en tratamiento con varios fármacos, lo que implica el riesgo de interacciones no deseadas o el abandono del tratamiento. En muchas ocasiones, el objetivo es el alivio de los síntomas más que la prolongación de la vida. Las últimas guías europeas sobre el tratamiento de la IC crónica recogen algunas directrices en la población senil²⁷.

La prevalencia de IC crónica depende de la edad. Sin embargo, en un momento en que la edad media de la cohorte en el CHS era de 77 ± 5 años, la prevalencia era del 8,8%²⁸.

Un hallazgo importante en el CHS es que la mayoría de los ancianos con IC presentaba función sistólica normal (fracción de eyección [FE] > 55%) o mínimamente disminuida (FE del 45-54%). Entre las mujeres había una proporción más elevada de función sistólica normal. El impacto de mortalidad de los pacientes con IC y función ventricular normal fue del 7,5%, en comparación con el 5,9% en los pacientes con función alterada o *borderline*. Los individuos con IC y FE *borderline* presentaban, además, un riesgo elevado de infarto de miocardio no fatal y de ACV.

La mortalidad por IC crónica en el CHS fue comparable a la del estudio de Framingham, donde la mortalidad fue del 50% a los 5 años, parecida a la del CHS, que fue del 45% a los 6 años²⁹.

Genética de la insuficiencia cardíaca en el envejecimiento

Los investigadores de CHS asociaron el tipo del polimorfismo del receptor de AT1 de la angiotensina II (AT1R) A1166C a un riesgo aumentado de hipertensión arterial (HTA) y de enfermedad cardiovascular³⁰. Además, la posibilidad de desarrollar IC se asociaba con la presencia de genotipo CC en comparación con el genotipo del AA.

Se ha cuestionado la validez del diagnóstico de IC crónica con FE normal en el paciente anciano, ante la posibilidad de un diagnóstico erróneo. Sin embargo, los investigadores de CHS han encontrado asociaciones de esta condición con la alta mortalidad cardiovascular, el tamaño aumentado de la aurícula izquierda, el aumento de la masa ventricular izquierda, el desequilibrio simpático-vagal, los péptidos natriuréticos auriculares elevados e hipertensión, así como la aterosclero-

sis, tanto clínica como subclínica. Por lo tanto, los datos sugieren fuertemente que IC con FE normal en el individuo anciano se enmarca en el contexto de una enfermedad cardiovascular verdadera y no es un diagnóstico incorrecto²⁶.

Resincronización cardíaca

La edad avanzada no es ninguna contraindicación para realizar la resincronización cardíaca (RC). No obstante, es necesario realizar ciertas observaciones. En el anciano, la IC a menudo se debe a la disfunción diastólica. No hay actualmente datos en cuanto a la utilidad de la RC en IC que no sea por disfunción sistólica severa. La IC esta a menudo desencadenada por la FA, una arritmia muy común en personas mayores. En esta población, el control ventricular de la frecuencia cardíaca con o sin el implante de marcapasos univentricular puede ser más apropiado. Además, la IC se puede empeorar por la incompetencia cronotrópica espontánea o debido a la disfunción farmacológica del nódulo sinoauricular; ambas condiciones son más frecuentes en pacientes mayores. Tales condiciones se pueden tratar con el ajuste de la medicación o el establecimiento de estimulación con marcapasos dependiente de la frecuencia. Aunque hay pocos datos disponibles, es probable que las complicaciones del procedimiento, tales como la perforación del seno coronario o la toxicidad renal inducida por el contraste estén aumentadas entre personas mayores. Además, la comorbilidad presente en este grupo de pacientes puede influir en la opción del dispositivo: marcapasos de RC para mejorar la calidad de la vida o de una RC con desfibrilador automático implantable para mejorar la calidad de vida y prolongarla³¹.

Fibrilación auricular en el anciano

La FA es un factor de riesgo potente para el desarrollo de ACV isquémico y aumento de mortalidad. El estudio de Framingham atribuyó el 15% de todos los ACV a FA de origen no valvular (FA sin relación con la enfermedad reumática de la válvula mitral o a una válvula protésica del corazón). El vaciado auricular alterado en la FA conduce a la estasis y promueve la formación del trombo, particularmente en la orejuela de la aurícula izquierda. Los pacientes con FA presentan habitualmente otras enfermedades cardiovasculares, tales como HTA y arterioesclerosis, que aumentan el riesgo de ACV isquémico.

Anticoagulación y fibrilación auricular

La FA es un factor de riesgo para el ACV, particularmente en pacientes mayores. Los diferentes ensayos han establecido el valor del tratamiento antitrombótico en la prevención del ACV. La aspirina se asocia con una reducción relativa del riesgo de cerca del 21% y la

anticoagulación oral con cociente normalizado internacional (INR) de 2,0-3,0 se asocia con una reducción relativa del riesgo de cerca del 68%. La anticoagulación oral es más eficaz que la aspirina, pero se utiliza menos a menudo de lo indicado debido al riesgo hemorrágico y la inconveniencia del control de la coagulación. El ximelagatrán se ha investigado en pacientes con FA en dos grandes ensayos clínicos. Los resultados sugieren eficacia con una dosis fija cuando se comparan con la anticoagulación oral adecuada. Aunque la intensidad de la anticoagulación no fue supervisada ni regulada durante el tratamiento con ximelagatrán, hubo menos episodios de sangrado que con la anticoagulación oral convencional³².

El ximelagatrán, un profármaco oral del inhibidor directo de la trombina, melagatrán, muestra una absorción y biotransformación rápida de su forma activa. Se excreta principalmente por vía renal. Hay una relación lineal en la dosis-respuesta y la amplia ventana terapéutica que exhibe hace obviar el control sistemático de la coagulación. Actúa por la vía del citocromo P-450. Hay pocas interacciones descritas hasta el momento. El fármaco se encuentra en investigación en situaciones como el tromboembolismo venoso, la prevención del ACV isquémico en pacientes con FA y en el síndrome coronario agudo.

La eficacia y la seguridad de ximelagatrán para la prevención del ACV en pacientes con FA se ha evaluado en los estudios clínicos SPORTIF en sus diferentes fases³³.

Los investigadores de SPORTIF-III seleccionaron al azar a 3.407 pacientes con FA y por lo menos un factor de riesgo adicional para comparar la anticoagulación oral abierta (INR 2,0-3,0) con el ximelagatrán (dosis fija de 36 mg, 2 veces al día). El análisis primario se basó en la intención de tratar. Tras un seguimiento de 17 meses, la tasa primaria de eventos fue de 2,3% por año en el grupo de anticoagulación oral convencional y del 1,6% por año con el ximelagatrán (riesgo relativo [RR] del 29%; intervalo de confianza [IC] del 95%, -6,5-52%), por lo que el ximelagatrán no es inferior. La incidencia de ACV fatal, mortalidad y complicaciones hemorrágicas fue similar entre los grupos; solamente las hemorragias de menor importancia y las importantes combinadas eran más bajas con el ximelagatrán (el 29,8 frente al 25,8% por año; RR del 14%; IC del 95%, 4-22; $p = 0,007$). En los 6 primeros meses hubo movimiento enzimático hepático por encima de 3 veces el valor normal en un 0,8% de pacientes en anticoagulación oral convencional frente al 6,3% en el grupo ximelagatrán, pero con regresión hacia los valores normales en todos los casos³⁴.

Como opción terapéutica nueva, el empleo de los inhibidores directos de la trombina por vía oral puede influir de forma importante en el manejo de la FA en el anciano.

BIBLIOGRAFÍA

- Cheitlin MD. Cardiovascular physiology. Changes with aging. *Am J Geriatr Cardiol.* 2003;12:9-13.
- Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, Johnson RL Jr, Wildenthal K, Chapman CB. Response to bed rest and exercise after training. A longitudinal study of adaptive changes in oxygen transport and body composition. *Circulation.* 1968;38:VIII-78.
- Rich MW. Heart Failure in the oldest patients. The impact of comorbid conditions. *Am J Geriatr Cardiol.* 2005;14:134-41.
- Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACEinhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet.* 2000;355:1575-81.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet.* 1999; 353:9-13.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001-7.
- Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651-8.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348: 1309-21. Fe de erratas en: *N Engl J Med.* 2003;348:2271.
- Gooding J, Jette AM. Hospital readmissions among the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33:595-601.
- Rich MW, Freedland KE. Effect of DRGs on three-month readmission rate of geriatric patients with congestive heart failure. *Am J Public Health.* 1988;78:680-2.
- Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, Shah AS, McNamara T. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 1990;38:1290-5.
- Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med.* 1997;157:99-104.
- Philbin EF, Rocco TA Jr, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Clinical outcomes in heart failure: report from a community hospital-based registry. *Am J Med.* 1999;107:549-55.
- Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Metcalfe C, Thompson SG, Coats AJ, et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. *Eur Heart J.* 2002;23:877-85.
- Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, Acquarone N, Ambrosio GB, Annicchiarico M, et al; TEMISTOCLE Investigators, et al. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds - the TEMISTOCLE study. *Am Heart J.* 2003;146:E12.
- Rich MW. Quality improvement in heart failure: a simple solution to the beta-blocker problem. *J Card Fail.* 2004;10:225-7.
- Butler J, Arbogast PG, Daugherty J, Jain MK, Ray WA, Griffin MR. Outpatient utilization of angiotensin-converting enzyme inhibitors among heart failure patients after hospital discharge. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2036-43.
- Johnson D, Jin Y, Quan H, Cujec B. Beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors/receptor blockers prescriptions after hospital discharge for heart failure are associated with decreased mortality in Alberta, Canada. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:1438-45.
- Ansari M, Shlipak MG, Heidenreich PA, Van Ostaeyen D, Pohl EC, Browner WS, et al. Improving guideline adherence: a rando-

- mized trial evaluating strategies to increase beta-blocker use in heart failure. *Circulation*. 2003;107:2799-804.
21. Jencks SF, Huff ED, Cuedon T. Change in the quality of care delivered to Medicare beneficiaries, 1998-1999 to 2000-2001. *JAMA*. 2003;289:305-12.
 22. Luther P, Baldus D, Beckham V, et al. Adherence to prescribed medications in elderly patients with congestive heart failure. *Cardiovasc Rev Rep*. 1995;16:32-40.
 23. Evangelista LS, Dracup K. A closer look at compliance research in heart failure patients in the last decade. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2000;15:97-103.
 24. Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, Gross CP, Rathore SS, Steiner JF, et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J*. 2003;146:250-7.
 25. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med*. 2002;162:1682-8.
 26. Mathew ST, Gottdiener JS, Kitzman D, Aurigemma G, Gardin JM. Congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol*. 2004;13:61-8.
 27. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida (actualización 2005). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1062-92.
 28. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al; Cardiovascular Health Study Research Group. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol*. 2001;87:413-9.
 29. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88:107-15.
 30. Hindorff LA, Heckbert SR, Tracy R, Tang Z, Psaty BM, Edwards KL, et al. Angiotensin II type I receptor polymorphisms in the cardiovascular health study: relation to blood pressure, ethnicity, and cardiovascular events. *Am J Hypertens*. 2002;15:1050-6.
 31. Ott P. Cardiac Resynchronization Therapy: A New Therapy for Advanced Congestive Heart Failure. *Am J Geriatr Cardiol*. 2005;14:31-4.
 32. Halperin JL. Anticoagulation for Atrial Fibrillation in the Elderly. *Am J Geriatr Cardiol*. 2005;14:81-6.
 33. Halperin JL. The Executive Steering Committee, on behalf of the SPORTIF III and V Study Investigators. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thrombo embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J*. 2003;146:431-8.
 34. The Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (The SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;362:1691-8.