

Relación entre concentraciones de proteína C reactiva y recurrencia precoz de la fibrilación auricular tras cardioversión eléctrica

Jesús Zarauza^a, María J. Rodríguez Lera^b, Concepción Fariñas Álvarez^c, Juan P. Hernando^a, Begoña Ceballos^b, Benedicto Gutiérrez^a, Josefina Pérez^a y José M. Cuesta^a

^aServicio de Cardiología. Hospital Sierrallana. Torrelavega. Cantabria. España.

^bServicio de Urgencias. Hospital Sierrallana. Torrelavega. Cantabria. España.

^cServicio de Medicina Preventiva. Hospital Sierrallana. Torrelavega. Cantabria. España.

Introducción y objetivos. El remodelado auricular es la causa principal de recurrencia de la fibrilación auricular (FA) tras la cardioversión. Se han observado concentraciones elevadas de proteína C reactiva (PCR) en pacientes con FA, lo que sugiere que la inflamación puede participar en la patogenia de esta arritmia. Nosotros planteamos que las concentraciones elevadas de PCR podrían estar asociadas con la recurrencia de la FA tras cardioversión eléctrica.

Pacientes y método. Se analizó a 42 pacientes con FA persistente remitidos para cardioversión eléctrica electiva, sin cardiopatía ni proceso intercurrente conocido. La PCR se obtuvo inmediatamente antes de la cardioversión. Se restauró ritmo sinusal (RS) en 37 pacientes.

Resultados. A los 30 días, 16 pacientes estaban de nuevo en FA (43%) y los restantes 21 permanecían en RS (57%). La PCR media fue significativamente mayor en los pacientes con recurrencia de la FA ($6,3 \pm 3,3$ frente a $2,4 \pm 2,1$ mg/l; $p = 0,0001$). Al dividir a los pacientes de acuerdo con los valores de PCR ≤ 3 y > 3 mg/l, sólo el 33% de los que estaban en RS tenía valores > 3 mg/l, frente al 81% de los pacientes con recurrencia de la FA ($p = 0,004$). Los individuos con PCR > 3 mg/l tenían más riesgo de estar en FA al mes (riesgo relativo [RR] = 3,7; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,3-10,8). La PCR no se asoció con el tamaño de aurícula izquierda ($p = 0,50$) ni con el tiempo de evolución de la FA ($p = 0,458$).

Conclusiones. Los valores elevados de PCR están asociados con la recurrencia precoz de la FA tras cardioversión eléctrica, lo que sugiere que la inflamación podría participar en el remodelado auricular.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Proteína C reactiva. Inflamación. Recurrencia. Cardioversión.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 94-8

Correspondencia: Dr. J. Zarauza Navarro.
Servicio de Cardiología. Hospital Sierrallana.
Barrio Ganzo, s/n. 39300 Torrelavega. Cantabria. España.
Correo electrónico: jzarauza@hsl.scsalud.es

Recibido el 19 de agosto de 2005.

Aceptado para su publicación el 3 de noviembre de 2005.

Relationship Between C-Reactive Protein Level and Early Recurrence of Atrial Fibrillation After Electrical Cardioversion

Introduction and objectives. Atrial remodeling is responsible for the early recurrence of atrial fibrillation (AF) after cardioversion. Recently, it has been shown that the C-reactive protein (CRP) level is elevated in patients with AF, indicating that inflammation may play a role in the pathogenesis of this arrhythmia. We postulated that a high CRP level would predict early recurrence of AF after electrical cardioversion.

Patients and method. Forty-two patients with persistent AF, but without known heart disease, who underwent elective electrical cardioversion were investigated. The CRP level was measured immediately before cardioversion. The study population comprised the 37 patients in whom sinus rhythm was restored.

Results. After a follow-up period of 30 days, 16 patients (43%) had recurrence of AF; the other 21 (57%) remained in sinus rhythm. The mean CRP level was significantly higher in patients with AF recurrence ($6.3 [3.3]$ mg/L vs $2.4 [2.1]$ mg/L, $P = .0001$). On dividing patients according to whether their CRP level was ≤ 3 mg/L or > 3 mg/L, it was observed that only 33% of those in sinus rhythm had a level > 3 mg/L compared with 81% of those with AF recurrence ($P = .004$). Patients with a CRP level > 3 mg/L had a significant increase in the 1-month risk of AF recurrence (RR=3.7; 95% CI, 1.3-10.8). There was no association between CRP level and left atrial diameter ($P = .50$) or AF duration ($P = .458$).

Conclusions. A high CRP level is associated with early recurrence of AF after electrical cardioversion, suggesting that inflammation could play a role in atrial remodeling.

Key words: Atrial fibrillation. C-reactive protein. Inflammation. Recurrence. Cardioversion.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

CV: cardioversión eléctrica.
 FA: fibrilación auricular.
 PCR: proteína C reactiva.
 RS: ritmo sinusal.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común en la práctica clínica y conlleva una considerable morbimortalidad¹. Su fisiopatología es compleja y no del todo bien entendida, y hay una creciente evidencia de que la inflamación puede participar en la patogenia de al menos algunos tipos de FA. En este sentido, se ha comprobado que las concentraciones de proteína C reactiva ultrasensible (PCR) son significativamente más altas en pacientes con FA frente a controles en ritmo sinusal (RS) y que, además, son más elevadas en pacientes con FA permanente que en los que tienen FA paroxística²⁻⁷. Asimismo, se ha observado que la PCR se asocia con el riesgo de desarrollar FA en un futuro⁸. Todos estos estudios dejan patente que hay una clara relación entre inflamación, determinada por el análisis de la PCR, y FA.

Por otra parte, el remodelado auricular es el causante de la alta incidencia de recurrencia precoz de la FA tras la cardioversión⁹. Es posible que la inflamación pueda contribuir a este proceso. El objetivo de este estudio fue examinar si el grado de inflamación, determinado mediante PCR, estaba asociado con la recurrencia precoz de la FA tras la cardioversión eléctrica (CV).

PACIENTES Y MÉTODO**Población estudiada**

Se analizó a los pacientes que consecutivamente eran remitidos para CV electiva por FA persistente (> 48 h). Se excluyó a los que presentaban cardiopatía estructural o disfunción sistólica de ventrículo izquierdo, cirugía cardíaca previa, historia de cardiopatía isquémica, ictus previo, cardioversión previa, disfunción tiroidea (incluido el hipertiroidismo subclínico), enfermedad reumatológica o neoplásica conocida, o proceso infeccioso en los últimos 2 meses. Igualmente, ningún paciente debía recibir tratamiento antiarrítmico en las 4 semanas previas a la CV. Todos los pacientes estaban anticoagulados con un INR entre 2 y 3 durante al menos las 3 semanas previas, y todos tenían un estudio ecocardiográfico reciente (en el último mes). La CV se llevó a cabo usando un desfibrilador bifásico previa sedación. Se consideró que la CV fue exitosa si en el momento del alta, tras 6 h de monitorización, el paciente mantenía el RS. Se dejó a criterio de su cardiólogo res-

ponsable la administración de tratamiento antiarrítmico (Ic o III) en el momento del alta. Todos los pacientes dados de alta en RS fueron evaluados en la consulta externa a los 30 días de la CV.

Determinación de la proteína C reactiva

Las muestras de sangre para la determinación de la PCR ultrasensible se extrajeron momentos antes de la sedación previa a la CV. La determinación se hizo mediante test de inmunoanálisis reactivo CPRH (sistema Synchron LX[®] de Beckman Coulter).

Análisis estadístico

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar. Para el análisis de las variables cualitativas se utilizó la prueba de la χ^2 . El análisis de variables cuantitativas se realizó mediante el test de la t de Student y el análisis de la varianza (ANOVA). Se calcularon el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza (IC) del 95% de manera cruda para analizar la relación entre las concentraciones de PCR pre-CV y el ritmo a los 30 días tras la CV. Mediante análisis de regresión logística se calcularon la *odds ratio* (OR) y su IC del 95% ajustada por factores de confusión, que se identificaron según la información obtenida de estudios previos y análisis estratificados^{10,11}. En el modelo final se incluyeron la edad, el sexo, el tiempo de evolución de la FA, la presencia de hipertensión arterial (HTA) y el tamaño de la aurícula izquierda. Para el análisis de la PCR de forma continua se calculó la χ de tendencia cruda y ajustada por las mismas variables. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico Stata 8.0 (StataCorp, 2002). Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS**Características de los pacientes**

Entre marzo de 2003 y enero de 2005 se incluyó a un total de 42 pacientes en el protocolo. La CV no restauró el RS en 5 pacientes (12%), y los restantes 37 fueron dados de alta en RS (88%). Las características de estos dos grupos se recogen en la tabla 1. Como cabía esperar, el tamaño de aurícula izquierda y el tiempo de evolución de la FA fueron significativamente mayores en el grupo en el que la CV fracasó. Aunque las concentraciones de PCR fueron mayores en este grupo, no alcanzaron significación estadística.

Características según el ritmo sinusal a los 30 días

A los 30 días, de los 37 pacientes con CV exitosa, 21 permanecían en RS (57%) y los restantes 16 esta-

TABLA 1. Características de los 42 pacientes según el resultado inmediato de la cardioversión eléctrica

| | Resultado | | p |
|------------------|-----------------------|-----------------|----------|
| | Fracaso | Éxito | |
| | Persistencia de la FA | Conversión a RS | |
| n (%) | 5 (12%) | 37 (88%) | |
| Edad (años) | 57,6 ± 13,1 | 63,4 ± 7,7 | 0,156 NS |
| Varones (n [%]) | 4 (80%) | 18 (49%) | 0,188 NS |
| HTA (n [%]) | 1 (20%) | 19 (51%) | 0,188 NS |
| DM (n [%]) | 0 | 5 (13%) | 0,381 NS |
| FEVI (%) | 60 ± 0,4 | 60 ± 1,7 | 0,759 NS |
| Tamaño AI (mm) | 46,8 ± 64,4 | 40,3 ± 5,2 | 0,010 |
| Tiempo (semanas) | 39,0 ± 56,5 | 13,1 ± 14,9 | 0,043 |
| PCR (mg/l) | 5,6 ± 4,7 | 4,1 ± 3,3 | 0,349 NS |

AI: aurícula izquierda; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; FEVI: función sistólica del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; NS: no significativo; PCR: proteína C reactiva ultrasensible; RS: ritmo sinusal; tiempo: tiempo de evolución de la FA. Valores expresados como media ± DE, salvo donde se indica lo contrario.

TABLA 2. Características de los 37 pacientes con éxito inmediato de la cardioversión eléctrica según el ritmo sinusal a los 30 días del seguimiento

| | Mantenimiento del RS | Recurrencia de la FA | p |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------|
| n (%) | 21 (57%) | 16 (43%) | |
| Edad (años) | 67,2 ± 6,8 | 58,3 ± 5,6 | 0,0002 |
| Varones (n [%]) | 10 (48%) | 8 (50%) | 0,886 NS |
| HTA (n [%]) | 13 (62%) | 6 (37%) | 0,141 NS |
| DM (n [%]) | 2 (9%) | 3 (13%) | 0,416 NS |
| FEVI (%) | 60 ± 1,7 | 59 ± 1,7 | 0,249 NS |
| Tamaño AI (mm) | 39,9 ± 6 | 40,7 ± 4 | 0,674 NS |
| Tiempo (semanas) | 13,7 ± 15,4 | 12,0 ± 14,8 | 0,771 NS |
| Tto. post-CV (n [%]) | 7 (33%) | 5 (31%) | 0,893 NS |
| PCR (mg/l) | 2,4 ± 2,1 | 6,3 ± 3,3 | 0,0001 |

AI: aurícula izquierda; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; FEVI: función sistólica del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; NS: no significativo; PCR: proteína C reactiva ultrasensible; RS: ritmo sinusal; tiempo: tiempo de evolución de la FA. Valores expresados como media ± DE, salvo donde se indica lo contrario.

ban de nuevo en FA (43%). Las características de estos dos grupos están recogidas en la tabla 2. En ambos grupos, prácticamente había igual número de varones que de mujeres (un 48% de varones en el grupo en RS y un 50% en el grupo en FA), y cabe señalar que los pacientes con recurrencia de la FA eran más jóvenes que los del grupo RS y que esta diferencia fue estadísticamente significativa ($58,3 \pm 6$ años para la recurrencia de la FA y $67,2 \pm 7$ años para el RS; $p = 0,0002$). No hubo diferencias entre ambos grupos con respecto a historia de HTA o diabetes, ni tampoco en cuanto al tratamiento antiarrítmico tras la CV (el 33% para el RS y el 31% para la recurrencia de la FA; $p = 0,89$). Dado que un criterio de exclusión era la disfunción ventricular, la función sistólica del ventrículo izquierdo fue la misma en ambos grupos. Cabe destacar que

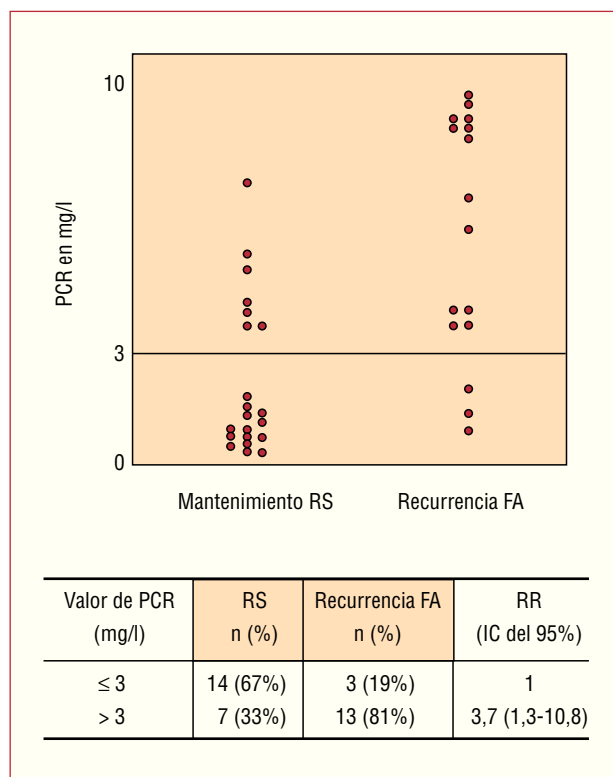


Fig. 1. Distribución de los pacientes según la concentración de proteína C reactiva (PCR) > 3 o ≤ 3 mg/l precordioversión eléctrica y ritmo sinusal a los 30 días. FA: fibrilación auricular; RS: ritmo sinusal.

tampoco se observaron diferencias en cuanto a tamaño de la aurícula izquierda ($39,9 \pm 6$ mm para el RS y $40,7 \pm 4$ mm para la recurrencia de la FA; $p = 0,67$) ni en el tiempo de evolución de la FA ($13,7 \pm 15,3$ semanas para el RS y $12,0 \pm 14,8$ semanas para la recurrencia de la FA; $p = 0,77$).

Proteína C reactiva y recurrencia de la fibrilación auricular a los 30 días

Las concentraciones de PCR pre-CV eran significativamente mayores en el grupo de recurrencia de la FA al mes que en el grupo de RS, de modo que el grupo con recurrencia de la FA tenía unos valores que prácticamente triplicaban los del grupo en RS ($6,3 \pm 3,3$ mg/l para la recurrencia de la FA y $2,4 \pm 2,1$ mg/l para el RS; $p = 0,0001$). Al dividir a los pacientes de acuerdo con los valores de PCR ≤ 3 y > 3 mg/l se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos (fig. 1) y sólo el 33% de los pacientes RS tenía valores > 3 mg/l, frente al 81% de los pacientes con recurrencia de la FA ($p = 0,004$).

Al analizar el grado de asociación, la PCR se asoció significativamente con el riesgo de estar en FA al mes. Los individuos con un valor de PCR > 3 mg/l tenían más riesgo de estar en FA al mes que los que presentaban valores ≤ 3 mg/l (RR = 3,7; IC del 95%, 1,3-10,8);

cuando se ajustó por las otras variables (sexo, edad, tiempo de evolución, tamaño de aurícula izquierda, historia de hipertensión arterial, tratamiento antiarrítmico) el riesgo fue incluso mayor, por lo que el valor de la PCR fue un factor de riesgo independiente de presentar FA tras una CV exitosa (OR = 45,9; IC del 95%, 1,3-1660,7; $p = 0,036$). Asimismo, se obtuvo una relación lineal significativa entre la FA y la PCR, de modo que por cada mg/l que aumentaba la PCR se incrementaba significativamente el riesgo de estar en FA al mes ($p = 0,03$).

Con respecto a los pacientes que recibieron tratamiento antiarrítmico post-CV, no hubo diferencias en los valores de PCR con respecto a los que no lo recibieron de su mismo grupo. Asimismo, las concentraciones medias fueron significativamente mayores en el grupo en FA que en el grupo en RS (9,5 mg/l para FA frente a 2,1 mg/l para RS; $p < 0,001$).

Por otra parte, la PCR no se asoció con ninguna de las otras variables analizadas ($p = 0,089$ para la edad; $p = 0,63$ para el sexo; $p = 0,50$ para el tamaño de la aurícula izquierda; $p = 0,458$ para el tiempo de evolución; $p = 0,858$ para la hipertensión arterial y $p = 0,211$ para la diabetes).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra una clara asociación entre la PCR y la recurrencia precoz de la FA tras una CV exitosa, de modo que concentraciones de PCR elevadas pre-CV incrementan en más de 3 veces el riesgo de presentar de nuevo FA en los 30 días posteriores a la CV. La PCR fue un factor de riesgo independiente de las otras variables analizadas, incluidos el tamaño de la aurícula izquierda o tiempo de evolución de la arritmia. Estos datos apoyarían la hipótesis de la participación de la inflamación en la patogenia de la FA. Conway et al⁴ encontraron que las concentraciones de PCR pre-CV predecían el éxito inmediato de la CV, pero no eran útiles para predecir el mantenimiento del RS a los 2 meses. Sin embargo, en un trabajo muy reciente, Wazni et al¹² han demostrado que la PCR se asocia con la recurrencia de la FA tras CV en pacientes que estaban en tratamiento antiarrítmico. En esta misma línea, y también recientemente, Korantzopoulos et al¹³ han encontrado que los valores de varios marcadores de inflamación, entre ellos la PCR, mejoran en los pacientes que mantienen el RS tras la CV.

Las primeras evidencias que relacionaban FA con la inflamación fueron comunicadas por Bruins et al¹⁴, al señalar que el curso temporal de la FA que tenía lugar tras la cirugía coronaria era paralelo a la activación del sistema de complemento y liberación de citocinas proinflamatorias¹⁴. Recientemente, Lo et al¹⁵ han observado que entre los pacientes con cirugía de revascularización miocárdica, los que tienen concentraciones basales elevadas de PCR tienen un riesgo mayor

de desarrollar FA en el postoperatorio. Por otra parte, otra evidencia de la relación entre la FA y la inflamación es la observación de Frustaci et al¹⁶ de la presencia de infiltrados inflamatorios, necrosis de miocitos y fibrosis en las biopsias auriculares de pacientes con FA aislada. Asimismo, en distintos estudios epidemiológicos se ha confirmado la asociación de la FA no postoperatoria con la inflamación determinada mediante las concentraciones de PCR²⁻⁸. Es más, Chung et al² comprobaron que las concentraciones de PCR eran mayores en la FA persistente que en la FA paroxística, lo que sugería que la inflamación estaba relacionada con la «carga» arritmogénica. Aunque de estos estudios observacionales no se puede concluir que la inflamación sea la causa o la consecuencia de la FA, el hecho de que se haya objetivado que la PCR se asocia con el riesgo de desarrollar en un futuro esta arritmia⁸ y el hallazgo precoz de concentraciones elevadas de PCR, incluso en las primeras 24 h después del inicio de la FA³, apoyarían la hipótesis de una participación activa de la inflamación en la patogenia de la FA.

Es bien sabido que el remodelado auricular es un factor determinante, no sólo en la persistencia de la FA, sino también en su recurrencia precoz tras la CV⁹. En estudios previos se ha demostrado que en el miocardio auricular de pacientes con FA hay daño por estrés oxidativo, el cual puede inducir el desarrollo de un proceso inflamatorio local¹⁷. Ambos procesos, la inflamación y el estrés oxidativo, estarían interrelacionados y afectarían a las propiedades electrofisiológicas de los miocitos auriculares y, por tanto, participarían en el remodelado auricular¹⁸. En este sentido, el hecho de que Dernellis et al¹⁹ demostraran que con tratamiento antiinflamatorio se reducían las recurrencias de FA, y que Korantzopoulos et al²⁰ obtuvieran también una disminución de las recurrencias con la administración de vitamina C oral, en ambos casos con una disminución paralela de las concentraciones de PCR, reforzaría la hipótesis de una participación activa de la inflamación en el remodelado auricular y abre las puertas a nuevas opciones terapéuticas. Es concebible que tratamientos que disminuyan la PCR, como antiinflamatorios¹⁹, antioxidantes²⁰, estatinas^{21,22}, o inhibidores del eje renina-angiotensina²³, puedan tener algún papel en el tratamiento de las recurrencias de la FA en pacientes con PCR elevada.

Limitaciones

El número de pacientes incluidos en el presente estudio es relativamente pequeño, lo que podría implicar falta de potencia estadística para detectar algunas asociaciones; sin embargo, a pesar de ello, se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones de PCR y el RS a los 30 días de la CV. Por otra parte, no podemos descartar episodios

asintomáticos de FA autolimitada en el grupo de pacientes que estaban en RS a los 30 días de la CV.

CONCLUSIONES

Las concentraciones elevadas de PCR están relacionadas con la recurrencia precoz de FA tras la CV, lo que sugiere que la inflamación puede participar en el remodelado auricular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsang TSM, Gersh BJ. Atrial fibrillation: an old disease, a new epidemic. *Am J Med.* 2002;113:432-5.
2. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104:2886-91.
3. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal fibrillation. *Acta Cardiol.* 2001;56:375-80.
4. Conway DSG, Buggins P, Hughes E, Lip GHY. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2004;94:508-10.
5. Anderson JL, Maycock CA, Lappé DL, Crandall BG, Horne BD, Bair TL, et al. Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2004;94:1255-9.
6. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos DT. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2005;95:764-7.
7. Asselbergs FW, Van der Berg MP, Diercks GFH, Van Gilst WH, Van Veldhuisen DJ. C-reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2005;98:73.
8. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;108:3006-10.
9. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, De Kam PJ, Van Den Berg MP, Haaksma J, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:167-73.
10. Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol.* 1989;129:125-37.
11. Sun GW, Shook TL, Kay GL. Inappropriate use of bivariable analysis to screen risk factors for use in multivariable analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:907-16.
12. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, Shaaraoui M, Chung MK, Almahameed S, et al. C reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart.* 2005;91:1303-5.
13. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, Siogas K, Goudevenos JA. Variation of inflammatory indexes after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. Is there an association with early recurrences rates? *Int J Clin Pract.* 2005;59:881-5.
14. Bruins P, Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, Van Hardevelt FW, De Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmias. *Circulation.* 1997;96:3542-8.
15. Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, Bruins P, Kalkman CJ. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1530-5.
16. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial bioproses in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997;76:1180-4.
17. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104:174-80.
18. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, Goudevenos J. Atrial fibrillation and electric remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit.* 2003;9:225-9.
19. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2004;25:1100-7.
20. Korantzopoulos P, Kolettis T, Kountouris E, Dimitroula V, Karanikis P, Pappa E, et al. Oral vitamin C administration reduces early recurrence rates after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation and attenuates associated inflammation. *Int J Cardiol.* 2005;102:321-6.
21. Siu CW, Lau CP, Tse HT. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol.* 2003;92:1343-5.
22. Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res.* 2004;62:105-11.
23. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marín I, Peña G, Bernal E, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation.* 2002;106:331-6.