

DISFUNCIÓN SINUSAL: ¿CUAL MODO DE ESTIMULACIÓN ES MEJOR?

Dr. Ricardo Zegarra Carhuas*

INTRODUCCIÓN

Desde que el primer marcapaso cardiaco fue implantado en 1958 (1), esta terapia ha sido reconocida como beneficiosa en el tratamiento de varios tipos de bradiarritmias sintomáticas. La disfunción del nodo sinusal en sus diferentes presentaciones clínicas y electrocardiográficas, es una indicación frecuente de marcapaso; sin embargo cuál es el mejor modo de estimulación cardíaca, esa decisión es muchas veces individual y respaldada por la práctica clínica. Múltiples autores han documentado que la estimulación unicameral ventricular altera la sincronía aurículo ventricular (AV), llevando a regurgitación mitral y tricuspídea. causa síndrome de marcapaso y podría generar disfunción sistólica (2,3). Preservando la sincronía AV, la estimulación bicameral AV, ha mostrado mejorar la presión de llenado, la presión arterial sistémica y el débito cardiaco (4), sin embargo este modo de estimulación resulta ser mas caro, mas complicado de implantar y programar y tiene una mayor tasa de complicaciones (5).

De otro lado los beneficios hemodinámicos de la estimulación bicameral, fue pensado que podría llevar a reducción de la incidencia de síndrome de marcapaso (6), de fibrilación atrial (7), embolismo cerebral, insuficiencia cardiaca (8) y mortalidad; sin embargo los resultados de estudios clínicos grandes randomizados han cuestionado estos beneficios.

A continuación revisaremos brevemente algunos estudios clínicos de estimulación cardiaca fundamentalmente en disfunción del nodo sinusal, discutiremos sus resultados y conclusiones, presentaremos brevemente algunos ejemplos clínicos

y finalmente daremos nuestra opinión acerca de cual modo de estimulación es de mayor beneficio en este grupo de pacientes.

Estudios retrospectivos de selección del modo de estimulación

El estudio mas grande, reportó los resultados de cerca 36,000 pacientes, donde el tipo de marcapaso fue seleccionado por el médico tratante de manera no randomizada y el tipo de estimulación ventricular unicameral era más común que la bicameral. Los pacientes estimulados a doble cámara tuvieron una mortalidad anual más baja comparada con aquellos con estimulación unicameral ventricular (13.7% vs 18.3% $p < 0.001$). Sin embargo como sucede con este tipo de estudios, existió grandes diferencias demográficas y clínicas entre los pacientes y los resultados de estudios diseñados de manera randomizada cuestionó estos hallazgos iniciales.

Estudios randomizados pequeños de selección del modo de estimulación

The Danish Trial (DANISH)

Este es el primer estudio randomizado comparando estimulación atrial unicameral (modo AAI) con estimulación unicameral ventricular (modo VVI), en 225 pacientes (edad media de 76 años), con disfunción del nodo sinusal, QRS angosto y conducción AV normal. Este estudio tuvo un reporte inicial (9) y encontró que después de un seguimiento promedio de 3.3 años, la estimulación atrial fue asociada significativamente con menos fibrilación atrial (FA) y tromboembolismo; mientras no hubo diferencia significativa en mortalidad e insuficiencia cardiaca entre los dos grupos. Este estudio continuó en un seguimiento más prolongado de 8 años para encontrar si el efecto

(*): Sector de Electrofisiología Intervencionista
Departamento de Cardiología - INCOR - Seguro Social del Peru

beneficioso de la estimulación atrial se mantiene en un seguimiento mas prolongado y si la falta de beneficio en mortalidad e insuficiencia cardiaca podria haberse debido a un numero bajo de eventos en un periodo de seguimiento corto. Los resultados (10) mostraron que mas pacientes en el modo AAI permanecieron libres de FA crónica ($p=0.004$) o de FA paroxística ($p=0.012$), con una disminuci3n en la mortalidad cardiovascular ($p=0.0065$) y en la mortalidad total ($p=0.045$), cuando se compar3 con el grupo de estimulación ventricular. Eventos tromboemb3licos ocurri3 en 13 pts. del grupo atrial y en 26 del grupo ventricular (0.47 (0.24-0.92), $p=0.023$) e insuficiencia cardiaca fue menos severa en el grupo AAI que en el grupo ventricular ($p<0.05$).

Bloqueo AV ocurri3 en 4 pts. del grupo atrial (dos de los cuales tenian bloqueo de rama derecha en el momento de la randomizaci3n) lo que equivale a un riesgo anual de 0.6%.

Los autores en una interpretaci3n de los resultados concluyeron que el beneficio del pacing atrial encontrado en el estudio inicial, es incrementado sustancialmente en el tiempo y que los pts. con s3ndrome del seno enfermo deberian ser tratados con estimulación atrial (modo AAI) en vez de ventricular (modo VVI), debido a que despu3s de un seguimiento m3s prolongado, la estimulación atrial es asociado con una sobrevivencia significativamente m3s alta, menos FA, menos eventos tromboemb3licos, menos insuficiencia cardiaca y un bajo riesgo de bloqueo AV.

Surge ahora la pregunta si estos pts. con s3ndrome del seno enfermo, conducci3n AV normal y conducci3n intraventricular normal, deberian ser tratados con estimulación unicameral atrial o doble c3mara.

La potencial ventaja del sistema doble c3mara, es que podria proteger en caso de una bradiarritmia por deterioro de la conducci3n AV en el seguimiento, sin embargo como se ha descrito, esto es sumamente bajo. Otro argumento para una estimulación doble c3mara, es que un 10-20% de pts. desarrollan FA cronica y podr3an necesitar estimulación en caso de bradiarritmia ventricular como consecuencia ahora de un potencial deterioro de la conducci3n AV, sin embargo esto no sucedi3 en ning3n paciente en el presente estudio.

Un an3lisis ecocardiogr3fico subsecuente (11), mostr3 una reducci3n significativa de la fracci3n de acortamiento ventricular izquierda en el grupo de estimulación ventricular y no en el grupo atrial.

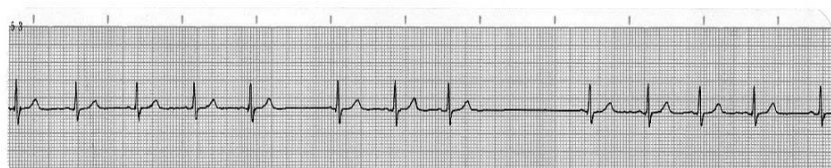
The Pacemaker Selection in the Ederly trial (PASE)

Dise3ado (12) para evaluar la calidad de vida en pacientes con bradiarritmia e indicaci3n de marcapaso. Este estudio randomis3 407 pts. con edad de 65 a3os o mayores (edad media 76a3os), a marcapaso doble c3mara programado en modo DDDR (rate-modulated dual-chamber pacing) o a marcapaso unicameral en ventr3culo con modo VVIR (rate-modulated ventricular pacing).

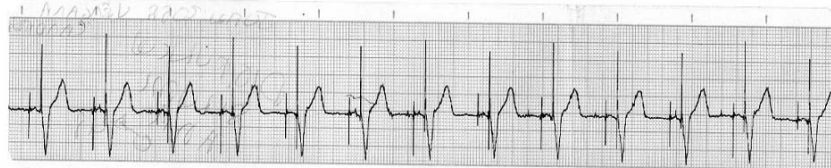
Los resultados no mostraron diferencias en la calidad de vida entre los dos grupos de tratamiento, excepto en el subgrupo de pts. con disfunci3n sinusal. No hubo diferencias significativas en insuficiencia cardiaca y mortalidad entre los dos grupos.

En el grupo con modo DDDR, el subset de pts. con disfunci3n sinusal demostraron una reducci3n estad3sticamente significativa de FA en un an3lisis de tipo multivariable.

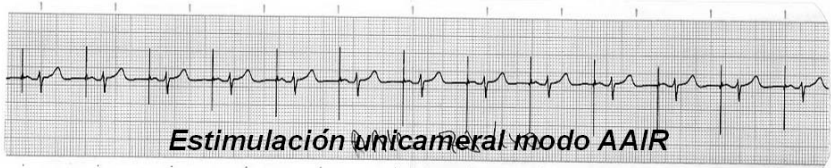
Asi, mientras la evidencia proveniente de varias series de casos y de estudios retrospectivos sugieren un beneficio en el pacing basado en estimulación atrial (atrial-based pacing), estudios randomizados pequenos como el PASE no demuestran consistentemente estos beneficios, sin embargo este ultimo compar3 estimulación doble c3mara versus estimulación ventricular, lo que fue diferente del DANISH en el que hubo un grupo con s3lo estimulación atrial



Bradiarritmia por disfunci3n sinusal



Estimulaci3n bicameral modo DDDR



Estimulaci3n unicameral modo AAIR

Figura N3 1. Muestra en su parte superior el trazado electrocardiogr3fico de un paciente con disfunci3n sinusal. En la parte media se observa la estimulaci3n bicameral y en la parte inferior la estimulaci3n unicameral con modo AAIR.

versus estimulación ventricular y además fueron pts. sólo con disfunción sinusal.

Estudios grandes randomizados

Canadian Trial of Physiologic Pacing (CTOPP)

Este estudio randomizó 2568 pts. con bradiarritmia sintomática e indicación de marcapaso (13·) a estimulación ventricular (modo VVI o VVIR) o basada en estimulación atrial (modo DDD, DDDR, AAI, AAIR). El objetivo final primario fue combinado, de muerte cardiovascular o stroke y no fue significativamente diferente entre los dos grupos (4.9 vs 5.5%, $p=0.33$). En un seguimiento promedio de 36 meses no hubo diferencia significativa en los objetivos finales secundarios (mortalidad total, stroke, hospitalización por insuficiencia cardiaca). La proporción anual de FA fue menor en el grupo de estimulación basada atrialmente (5.3 vs 6.6%, $p=0.05$, RRR: 18%). Un análisis subsecuente (14) demostró un 27.1% de reducción en el riesgo relativo en la proporción anual de FA crónica (mayor de una semana) en el grupo de estimulación basada atrialmente comparado con el grupo de estimulación unicameral en ventrículo. Un subestudio de calidad de vida realizado al inicio y a los 6 meses post implante, no mostró diferencias entre los dos grupos. La ocurrencia de síndrome de marcapaso atribuible a pacing ventricular, fue rara. Si embargo es necesario hacer notar que en el presente estudios muy pocos pacientes recibieron un dispositivo atrial.

The Mode Selection Trial in sinus node dysfunction (MOST)

Este estudio (15) randomizó 2010 pts. con una edad media de 74 años con disfunción sinusal e indicación de marcapaso, a sistema de estimulación doble cámara con modo DDDR ($n=1014$) o marcapaso unicameral con modo de estimulación VVIR ($n=996$). El seguimiento promedio fue 2.7 años. Los resultados mostraron que no hubo diferencia significativa en el objetivo final primario que fue muerte de causa alguna o stroke no fatal (ventricular 23% vs doble cámara 21.5%, $p=0.32$).

Objetivos finales secundarios incluyeron, muerte de alguna causa (ventricular 20.5% vs doble cámara 19.7%, $p=0.64$), stroke (ventricular 4.9% vs doble cámara 4.0%, $p=0.33$), muerte de causa cardiovascular (ventricular 9.2% vs doble cámara 8.5%, $p=0.37$) y un objetivo final

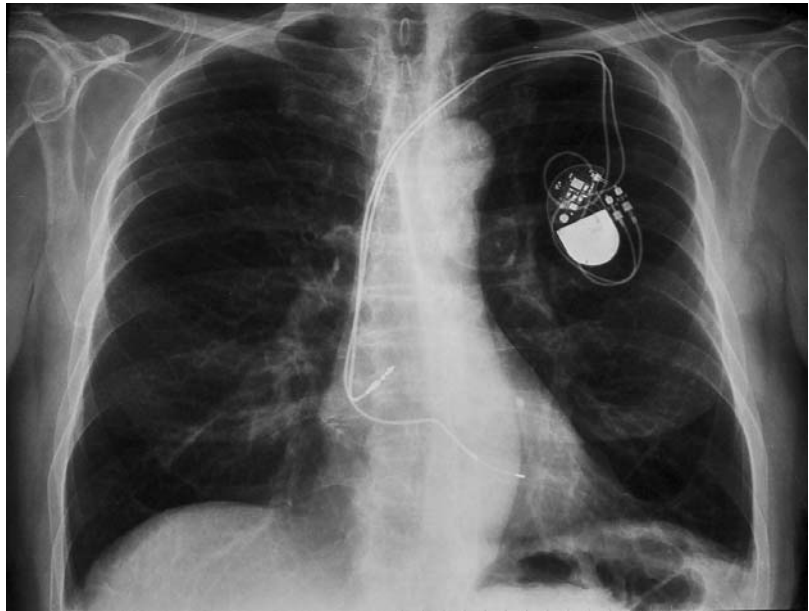


Figura Nº 2. Muestra la radiografía de un paciente con disfunción sinusal y un marcapaso implantado doble cámara.

secundario combinado de insuficiencia cardiaca, hospitalización, stroke no fatal o muerte de alguna causa (ventricular 29.9% vs doble cámara 27.6%, $p=0.05$). En esencia este último beneficio se debió a una reducción en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (ventricular 12.3% vs doble cámara 10.3%, $p=0.02$). Adicionalmente hubo una reducción en los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca ($p<0.001$).

Al igual que el estudio CTOPP y algunos estudios pequeños randomizados, hubo una reducción en Fibrilación atrial por parte del grupo doble cámara (ventricular 27.1% vs doble cámara 21.4%, $p=0.004$). Esta reducción fue mayor en los pts. enrolados sin una historia previa de FA. Además, en 487 que presentaron FA después de la randomización, 26.7% del grupo ventricular y 15.2% del grupo doble cámara desarrollaron FA permanente ($p<0.001$).

Los tests para evaluación de calidad de vida fueron en su gran mayoría ligeramente pero de manera significativa mejor en el grupo doble cámara.

Durante el curso del estudio, 31.4% de pts. asignados al sistema ventricular, tuvieron su dispositivo reprogramado de manera permanente a modo doble cámara, lo que se debió en 48.9% de los casos a síndrome de marcapaso. Así el síndrome de marcapaso, definido como signos y síntomas de hipotensión o de presión de llenado elevada derecha o izquierda con estimulación ventricular, ocurrió en el 18.3% de pts. asignados al grupo unicameral ventricular. Esto resulta ser mayor de lo reportado por el DANISH trial (2 pts. del grupo ventricular), CTOPP

(5%), pero sin embargo de acuerdo con lo reportado por el PASE trial (26%).

Gribbin y McComb (16) sugirieron que la simplicidad de reprogramación del dispositivo en una randomización por el modo de estimulación (software randomization), como opuesto a una randomización por generador (hardware randomization), podría sobreestimar la verdadera incidencia de intolerancia a la estimulación ventricular unicameral.

Así, CTOPP y MOST demostraron que el marcapaso doble cámara no mejora la supervivencia o previene stroke cuando es comparado con estimulación unicameral ventricular. Sin embargo reduce la incidencia de FA y en el subset de pts. con disfunción sinusal, hay una reducción de síntomas

por insuficiencia cardiaca y hospitalizaciones por la misma. La calidad de vida es mejorada por la implantación de un marcapaso independiente del modo de estimulación, sin embargo en un seguimiento más prolongado se demuestra un pequeño beneficio a favor del sistema doble cámara.

Un análisis posterior (17) del CTOPP demostró que los pts. con dependencia de marcapaso con una frecuencia menor o igual de 60 lpm, se beneficiaron mejor de un sistema doble cámara tanto en los objetivos finales primario (reducción del riesgo relativo de 35.5% en UHR \leq 60 lpm versus 1.9% para una UHR $>$ 60 lpm) como en mortalidad cardiovascular y mortalidad total y este beneficio se hace evidente después del año de seguimiento.

Finalmente, aunque la real incidencia del síndrome de marcapaso permanece controversial, el estudio MOST concluyó que cerca de 20% pts. con un sistema unicameral ventricular desarrollaron síndrome de marcapaso lo suficientemente severo para llevar a una reprogramación a estimulación doble cámara.

Implicancias clínicas y fisiológicas de los estudios randomizados de estimulación cardiaca

CTOPP y MOST randomizaron cerca de 5000 pts. y sus resultados sugieren reevaluar la denominación de pacing fisiológico atribuido al sistema doble cámara. Esto

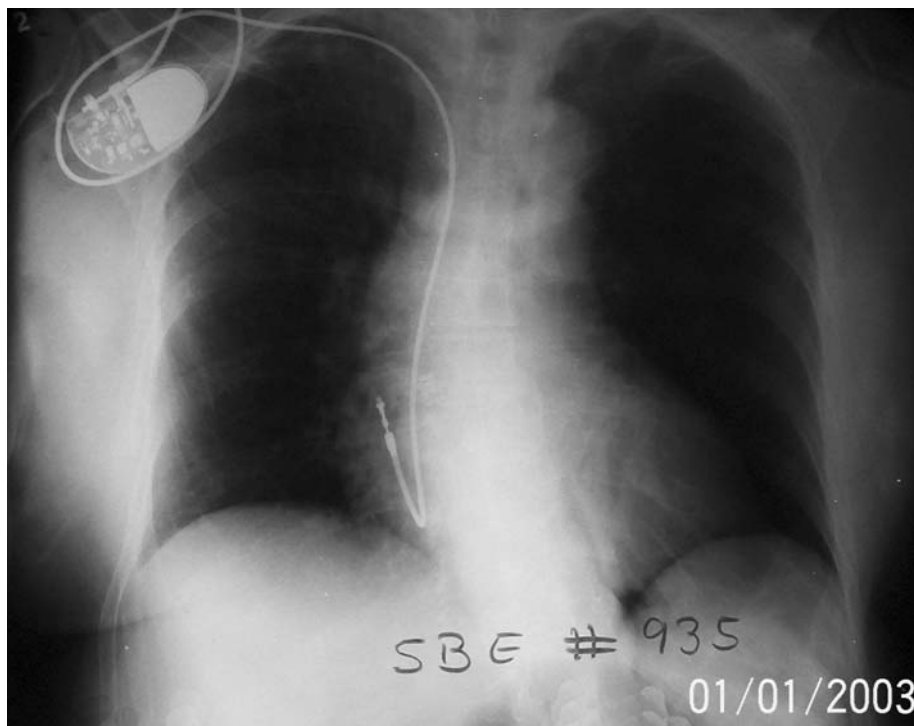


Figura Nº 3. Muestra la radiografía de una paciente con síndrome bradicardia-taquicardia y marcapaso unicameral atrial con modo AAIR.

debido a que como consecuencia de una estimulación apical derecha, hay una contracción asincrónica como resultado de una activación eléctrica a través de tejido miocárdico que es de conducción lenta en vez del sistema His Purkinje que es de conducción rápida. Esto en esencia semeja el efecto de un bloqueo de rama izquierda que crea una asincronía V-V (ventrículo derecho-ventrículo izquierdo).

Rosenqvist y cols. (18) midieron la fracción de eyección global y regional durante estimulación atrial con un QRS conducido, estimulación doble cámara con captura ventricular y estimulación unicameral ventricular.

La fracción de eyección global fue más baja durante estimulación ventricular, intermedio durante estimulación secuencial AV (doble cámara) y más alta durante estimulación atrial. Además ha sido identificado como un resultado de la estimulación ventricular asincrónica, regurgitación mitral (19) y cambios estructurales en el miocardio que incluyen diferencias regionales en el flujo sanguíneo miocárdico, anomalías en la motilidad de pared, del metabolismo de glucosa, del consumo de oxígeno y cambios en corrientes iónicas y expresión proteica (20, 21).

Un análisis meticuloso de los datos del estudio MOST, sugiere que la desincronía V-V, podría neutralizar los beneficios de la sincronía AV. Sweeney y cols. (21) analizó los pts. con un QRS basal pre implante con

una duración < 120 milisegundos y estableció la relación entre eventos clínicos y el porcentaje de estimulación ventricular evaluado de los contadores del dispositivo. Los pts. del grupo con estimulación doble cámara tuvieron un porcentaje de estimulación ventricular medio acumulado del 90%.

El porcentaje de estimulación ventricular fue un predictor independiente de hospitalización por insuficiencia cardiaca.

En los pts. con insuficiencia cardiaca la sincronía V-V resulta importante y es bastante claro, lo cual resulta opuesto en los pts. con bradiarritmias ya que estos teniendo un QRS basal normal pre estimulación, resultan con un QRS ancho, con bloqueo de rama izquierda y desincronía V-V.

The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial (22), randomizo 506 pts. con terapia médica óptima con indicación primaria o secundaria de cardiodesfibrilador y sin indicación de estimulación cardiaca, a una programación del dispositivo doble cámara, a modo DDDR con frecuencia inferior de 70 lpm o modo VVI a 40 lpm. A los 18 meses de seguimiento, los pacientes asignados al grupo DDR-70 tuvieron un incremento del 60% de la probabilidad de hospitalización por insuficiencia cardiaca o muerte, comparado con el grupo VVI-40 (26.7% vs 16.1%, $p < 0.003$).

Aunque estos pts. no requerían estimulación por bradicardia, la estimulación estuvo presente en un 58.9% de latidos del grupo DDDR-70, comparado con solo 3.5% de latidos del grupo VVI-40 ($p < 0.001$), resultando en insuficiencia cardiaca descompensada y una tendencia a un incremento de la mortalidad.

CONCLUSIÓN

Aunque la sincronía AV demuestra una mejoría del gasto cardiaco y de la presión ventricular, estos efectos hemodinámicos favorables podrían ser atenuados o neutralizados por efecto de la desincronía ventricular ocasionada por la estimulación apical ventricular derecha. Este concepto podría explicar los resultados discrepantes entre el estudio DANISH y los del CTOPP y MOST.

El grupo de estimulación atrial del DANISH solo lo hace en el atrio, debido a que el dispositivo implantado era unicameral atrial, lo cual contrasta al CTOPP y MOST en que el dispositivo implantado fue doble cámara con estimulación en el apex del ventrículo derecho, dependiendo de la presencia o no de conducción AV espontánea o del retardo AV programado.

En el momento dos estudios están en desarrollo, evaluando los beneficios de reducir la estimulación ventricular en pts. con un QRS basal normal. El Danish multicenter Randomized Study (DANPACE) está evaluando 2000 pts. con disfunción sinusal (23) y compara estimulación atrial unicameral (modo AA1) con estimulación doble cámara (modo DDD) programado con un retardo AV corto con captura ventricular obligatoria. El objetivo final primario es mortalidad total con un seguimiento promedio de 5.5 años.

En diciembre del 2004 (comunicación personal del Dr. Henning Rud Andersen, principal investigador) fue randomizado el paciente número 1000. En el momento 1020 pacientes han sido randomizados y de éstos 984 han entrado en la base de datos DANPACE. La edad media es de 75 años, 633 (64%) son mujeres, 469 (48%) tienen historia de síncope, 732 (90%) tiene tracción de eyección ventricular izquierda mayor del 50%, 444 (45%) tienen síndrome bradicardia - taquicardia y 119 (14%) tienen tratamiento con warfariina previo a la randomización. Es planeado que el último paciente incluido será seguido por lo menos dos años y estamos al presente en espera de sus resultados.

Otro estudio es el SAVE-PACE el cual está evaluando si la programabilidad del intervalo AV extensible hasta 350 milisegundos, podría reducir el porcentaje de estimulación ventricular lo que llevaría a una reducción de FA, insuficiencia cardiaca y del remodelamiento ventricular izquierdo.

En nuestra opinión y a la luz de la presente revisión, los pts. con disfunción sinusal, con un QRS normal y sin signos de deterioro de la conducción AV, lo que podría ser evaluado durante el implante, deberían ser tratados con estimulación atrial unicameral (modo AAIR), en vez de estimulación unicameral ventricular (modo VVIR) o estimulación doble cámara (modo DDDR). Esto debido a que el modo AAIR se asocia con más baja mortalidad, menos FA, accidente tromboembólico e insuficiencia cardiaca así como también a un bajo riesgo de bloqueo AV en el seguimiento.

En consecuencia en nuestro hospital esta es nuestra principal aproximación en este grupo de pts. y en aquellos que tienen ya implantado un sistema ventricular, podría en el momento del reemplazo electivo colocarse un sistema doble cámara con implante de un catéter atrial y programarse en modo AAIR o DDD con un intervalo AV lo suficientemente prolongado para evitar captura ventricular obligada.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Elmqvist R, Senning A. Implantable pacemaker for the Herat. In: Smyth CN, ed. Medical Electronics: Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics. Paris 24-27 June 1959. London UK: Iliffe & Sons; 1960:253-254. Abstract
- 2.- Karpawich PP, Justice CD, Chang CH y cols. Septal ventricular pacing in the immature canine heart: a new perspective. *Am Heart J* 1991;121:827-833
- 3.- Lee MA, Dae MW, Langberg JJ y cols. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:225-232
- 4.- Boon NA, Frew AJ, Johnston JA, Cobbe SM. A comparison of symptoms and intra-arterial ambulatory blood pressure during long term dual chamber atrio-ventricular synchronous (DDD) and ventricular demand (VVI) pacing. *Br Heart J* 1987;58:34-39
- 5.- Connolly SJ, Kerr CR, Gent M y cols. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2000;342:1385-1391
- 6.- Tang CY, Kerr CR, Connolly SJ. Clinical trials of pacing mode selection. *Cardiol Clin* 2000;18:1-23
- 7.- Reimold SC, Lamas GA, Cantillon CO y cols. Risk factors for the development of recurrent atrial fibrillation: role of pacing and clinical variables. *Am Heart J* 1995;129:1127-1132
- 8.- Nielsen JC, Andersen HR, Thomsen PE y cols. Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome randomised to single-chamber atrial or ventricular pacing. *Circulation* 1998;97:987-995
- 9.- Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP y cols. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet* 1994;344:1523-1528
- 10.- Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE y cols. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210-1216
- 11.- Nielsen JC, Andersen HR, Thomsen PE y cols. Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick-sinus syndrome randomized to single chamber atrial or ventricular pacing. *Circulation* 1998;97:987-995
- 12.- Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS y cols. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. N Engl J Med* 1998;338:1097-1104
- 13.- Connolly SJ, Kerr CR, Gent M y cols. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. N Engl J Med* 2000;342:1385-1391
- 14.- Skanes AC, Krahn AD, Yee R y cols. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian trial of Physiologic Pacing Investigators. *CTOPP Investigators. J Am Coll Cardiol* 2001;38:167-172
- 15.- Lamas GA, Lee KL, Sweeney M y cols. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854-1862
- 16.- Gribbin GM, McComb JM. Pacemakers trials: software or hardware randomization? *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1503-1507
- 17.- Tang ASL, Gillis AM, Connolly SJ y cols. Relationship between pacemaker dependency and the effect of pacing mode on cardiovascular outcomes. *Circulation* 2001;103:3081-3085.
- 18.- Rosenqvist M, Isaaq K, Botvinick EM y cols. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. *Am J Cardiol* 1991;67:148-156
- 19.- Mark JB, Chetham PM. Ventricular pacing can induce hemodynamically significant mitral valve regurgitation. *Anesthesiology* 1991;74:375-377
- 20.- Prinzen PW, Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:484-488.
- 21.- Sweeney MO, Helkamp AS, Ellenbogen KA y cols. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932-2937.
- 22.- Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE y cols. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual-Chamber and VVI implantable defibrillator (DAVID) trial. *JAMA* 2002;288:3116-3123.
- 23.- Andersen HR, Nielsen JC. Pacing in sick sinus syndrome: need for a prospective randomized trial compared atrial with dual chamber pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1175-1179