

## Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFa)

Susano Lara-Vaca<sup>1\*</sup>, Alejandro Cordero-Cabra<sup>2</sup>, Enrique Martínez-Flores<sup>3</sup> y Pedro Iturralde-Torres<sup>4</sup>  
para el grupo de estudio ReMeFa

<sup>1</sup>Unidad Médica de Alta Especialidad T-1, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Gto.; <sup>2</sup>Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal.; <sup>3</sup>Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.;

<sup>4</sup>Departamento de Electrocardiología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D.F.

### Resumen

**Introducción:** El ReMeFa es el primer registro nacional multicéntrico con seguimiento clínico de un año sobre el tratamiento de la fibrilación auricular (FA) en pacientes recientemente diagnosticados. **Objetivo:** Describir la demografía y modalidades de tratamiento para la estrategia de control del ritmo (CR) o control de la frecuencia cardíaca (CF) en pacientes diagnosticados con FA atendidos por cardiólogos. Además, evaluar de forma prospectiva el estado de la FA según la estrategia elegida; ritmo sinusal para el CR y frecuencia ventricular media (FVM) en reposo de  $\leq 80$  latidos por minuto (lpm) en el CF, y la incidencia de desenlaces clínicos a 12 meses. **Métodos:** ReMeFa fue un estudio multicéntrico, descriptivo y prospectivo. Se incluyeron adultos con FA documentada. Se excluyeron aquellos con FA secundaria a causas reversibles, sometidos a ablación de venas pulmonares, portadores de marcapasos o desfibriladores, con expectativa de vida menor a un año o con impedimentos físicos o mentales para cumplir con los objetivos del protocolo. Se recolectaron datos basales, a 6 y 12 meses. **Resultados:** Se registraron 1,201 sujetos, de los que 1,193 fueron elegibles para la evaluación: al 40% se les inició la estrategia de CR y al 60% de CF. En la estrategia de CR, los fármacos más utilizados fueron los antiarrítmicos clase III (64%),  $\beta$ -bloqueantes (25%) y digoxina (24%). En la estrategia de CF, los fármacos empleados fueron digoxina (69%), antiarrítmicos clase III (59%) y  $\beta$ -bloqueantes (56%). Comparados con el grupo en CF, los pacientes en la estrategia de CR eran más jóvenes ( $64 \pm 14$  años), en ritmo sinusal (55%) y con FA paroxística (60%). Los sujetos en CF eran más añosos ( $68 \pm 13$ ), con FA no paroxística (91%), enfermedad valvular (42%), insuficiencia cardíaca (IC) (35%), disfunción ventricular izquierda (33%) y diabetes (25%). A un año se observó una incidencia del 3% de enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica en la estrategia de CF significativamente más alta que el 1% de CR ( $p = 0.04$ ). **Conclusiones:** Los resultados del registro ReMeFa ofrecen una perspectiva actual y completa acerca de las estrategias de manejo en pacientes mexicanos con FA. La estrategia de CR proporcionó un mejor control de la arritmia en comparación con el CF y se asoció a una menor tasa de EVC isquémica. No obstante, las estrategias actuales de tratamiento de la FA no son satisfactorias.

**PALABRAS CLAVE:** Texto Palabras clave

### Abstract

**Introduction:** The Mexican Registry of Atrial Fibrillation (ReMeFa) is the first national multicenter registry with one-year clinical follow-up on the treatment of atrial fibrillation (AF) in newly diagnosed patients. **Objective:** To describe the demographics and treatment modalities for rhythm control (RC) strategy or heart rate (HR) control in patients with AF treated by cardiologists. A secondary objective was to prospectively evaluate the status of AF according to the chosen strategy; sinus rhythm in RC and mean ventricular rate at rest  $\leq 80$  bpm in HR, as well as the incidence of clinical outcomes at 12 month follow-up. **Methods:** ReMeFa was a multicenter, prospective, descriptive study. We included adults with documented AF. We excluded those with AF secondary to reversible causes, undergoing pulmonary vein ablation, pacemaker or defibrillator users, with a life expectancy of less than one year, or with physical or mental impediments to meet

#### Correspondencia:

\*Susano Lara Vaca

Unidad Médica de Alta Especialidad T-1

Instituto Mexicano del Seguro Social

León, Gto.

Email: susanolara@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 25-02-2014

Fecha de aceptación: 10-04-2014

*the protocol objectives. Data were collected at baseline and at 6 and 12 months. Results: We registered 1,201 subjects and 1,193 were eligible for evaluation: 40% were on RC strategy and 60% on HR control. In the RC strategy, the drugs most commonly used were class III antiarrhythmics (64%), beta-blockers (25%), and digoxin (24%). In HR control strategy, the drugs used were digoxin (69%), class III antiarrhythmics (59%), and beta-blockers (56%). Compared with those on HR control, patients in RC strategy were younger ( $64 \pm 14$  years), in sinus rhythm (55%) and with paroxysmal AF (60%) at baseline. Patients in HR control were older ( $68 \pm 13$  years), with non-paroxysmal AF (91%), valvular disease (42%), heart failure (35%), left ventricular dysfunction (33%), and diabetes (25%). At one year follow-up, a 3% incidence of ischemic stroke was observed in the HR control group, significantly higher than the 1% observed in the RC strategy ( $p = 0.041$ ). Conclusions: ReMeFa registry results offer a current and comprehensive perspective on management strategies in Mexican patients with AF. The RC strategy provided better control of the arrhythmia as compared with the HR control strategy and it was associated with a lower rate of ischemic stroke. Nonetheless, current strategies of treatment of AF are not satisfactory. (Gac Med Mex. 2014;150 Suppl 1:48-59)*

**Corresponding author:** Susano Lara Vaca, susanolara@yahoo.com.mx

**KEY WORDS:** Arrhythmia. Antiarrhythmic. Atrial fibrillation. Mexico. Registry.

## Introducción

La fibrilación auricular es una de las enfermedades cardiovasculares que va en aumento en los países occidentales, con una prevalencia real del 2% en la población general y un incremento con la edad del 0.5% a los 40-50 años hasta del 5-15% a los 80 años<sup>1,2</sup>. La FA no es una enfermedad benigna, incrementa el riesgo de EVC, IC, mortalidad y duplica los costos de hospitalización<sup>3</sup>.

El abordaje terapéutico de la FA engloba dos estrategias de tratamiento: CR y CF. En la primera estrategia el objetivo es recuperar y mantener el ritmo sinusal mediante cardioversión (eléctrica o farmacológica) y/o ablación de la FA. En la segunda estrategia se acepta el trastorno del ritmo y el objetivo es actuar sobre la frecuencia ventricular con el uso de fármacos ( $\beta$ -bloqueantes, calcioantagonistas no dihidropiridínicos y digital) o ablación del nodo auriculoventricular (AV) e implante de marcapasos. Sin embargo, no se han demostrado diferencias en morbilidad y mortalidad con estas estrategias<sup>4-6</sup>. El manejo de la FA ha cambiado en los últimos años por la aparición de nuevos fármacos antiarrítmicos, combinación de antiagregantes plaquetarios, nuevos anticoagulantes y las estrategias en el control permisivo (no estricto) de la frecuencia cardíaca (FC)<sup>1,7,8</sup>.

En México no existen datos epidemiológicos sobre el abordaje terapéutico relativo a la FA, por lo que es indispensable contar con un registro nacional de esta enfermedad que brinde información actual al respecto. El ReMeFA es el primero que pretende aportar datos a esta necesidad. Su principal objetivo es proporcionar información demográfica específica y describir las

opciones de tratamiento empleadas por cardiólogos en México para el manejo de la FA.

El propósito de este artículo es describir los datos globales sobre las decisiones utilizadas en el tratamiento y la incidencia de EVC isquémica a un año de seguimiento, de acuerdo a la estrategia terapéutica preferida.

## Métodos

El diseño del registro, los criterios de inclusión y exclusión, los objetivos, los indicadores clínicos, la metodología, la determinación del tamaño de la muestra y el análisis estadístico fueron publicados previamente<sup>9</sup>. ReMeFA es un estudio nacional, multicéntrico, observacional y prospectivo, sobre el tratamiento de la FA en pacientes mexicanos atendidos por médicos generales o especialistas. El principal objetivo fue describir la proporción de pacientes que recibió tratamiento para el CR (con antiarrítmicos de clase I y III) o tratamiento para el CF (con antiarrítmicos de clase II y IV). Como objetivos secundarios se consideraron evaluar el estado clínico del paciente a los  $12 \pm 3$  meses de seguimiento, de acuerdo a si se encontraba ritmo sinusal registrado durante la visita final para aquellos en la estrategia de CR o si alcanzó una FVM  $\leq 80$  lpm en reposo para aquellos en la estrategia de CF, así como evaluar la incidencia de desenlaces clínicos relevantes (muerte cardiovascular, EVC, isquemia cerebral transitoria [ICT] que provoque hospitalización, infarto de miocardio [IM], hospitalización por cualquier causa, prolongación de la hospitalización debido a episodios de arritmia, proarritmia u otros eventos cardiovasculares) durante el seguimiento.

Se estimó un tamaño de muestra mínimo de 864 pacientes evaluables. Considerando pérdidas durante el seguimiento clínico de hasta el 25% al año, se inició el estudio con la intención de registrar un mínimo de 1,152 pacientes. Los datos se registraron prospectivamente durante una visita basal, una visita de seguimiento a los  $6 \pm 2$  meses y una segunda visita a los  $12 \pm 3$  meses. Los criterios de inclusión fueron pacientes de ambos géneros,  $\geq 18$  años de edad, con diagnóstico de FA (con o sin tratamiento) diagnosticada mediante electrocardiograma (ECG) estándar o monitoreo Holter. En cada centro se seleccionaron los primeros 15 pacientes consecutivos con diagnóstico de FA independientemente del propósito de la visita al consultorio o al hospital. Los criterios de exclusión fueron: FA debida a causa transitoria (tirotoxicosis, intoxicación por alcohol, fase aguda de IM, pericarditis, miocarditis, electrocución, embolismo pulmonar u otra enfermedad pulmonar, trastorno hidroelectrolítico o metabólico, etc.), cirugía cardíaca para FA (últimos tres meses), ablación de venas pulmonares (bien por cateterismo, bien por cirugía), pacientes con expectativa de vida  $< 1$  año, pacientes mentalmente incapaces de entender o firmar el consentimiento bajo información, pacientes incapaces de cumplir con las visitas de seguimiento, pacientes con marcapasos o cardiodesfibrilador, pacientes programados para ablación de venas pulmonares, ablación del nodo AV o implante de marcapasos, pacientes incluidos en algún estudio clínico en el campo de la FA en los tres meses previos, y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

En la visita basal se registró información demográfica sobre comorbilidades, factores de riesgo cardiovascular tradicionales, tratamientos médicos, características de la FA y calidad de vida mediante el uso del cuestionario EQ-5D del estado de salud global y el instrumento AFSS específico para pacientes con FA. En las visitas a  $6 \pm 2$  y  $12 \pm 3$  meses se registró y analizó la proporción de pacientes con FA que pasaron a ritmo sinusal con síntomas o asintomáticos por FA, antiarrítmicos no suspendidos durante el seguimiento clínico, eventos adversos relacionados al tratamiento, necesidad de cardioversión (eléctrica o farmacológica) o ablación, logro de las metas de acuerdo a la estrategia de tratamiento de la FA (ritmo o FC), así como información sobre calidad de vida (cuestionarios EQ-5D y AFSS).

### Análisis estadístico

Se expresaron las frecuencias relativas de variables nominales en la forma de proporciones. Se proporcionaron intervalos de confianza (IC) del 95% para frecuencias

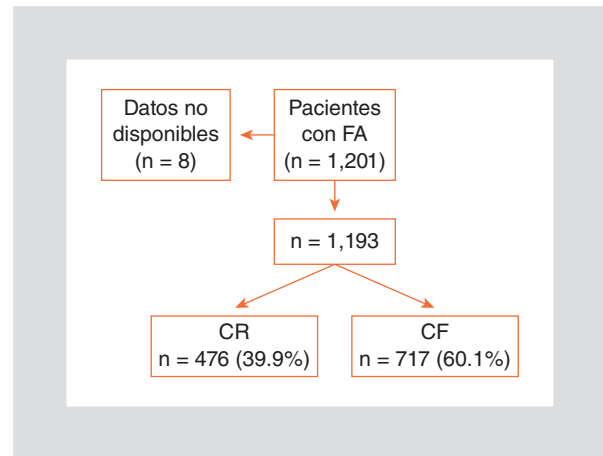


Figura 1. Pacientes incluidos para análisis y tratamiento.

relativas relevantes. La edad se expresó como mediana con percentiles 25 y 75 (rango intercuartilar) o mínimo y máximo, según corresponda. Se usó la prueba  $\chi^2$  de Pearson para la comparación de proporciones entre dos grupos o para evaluar la homogeneidad de la distribución de proporciones entre tres o más grupos. Las medianas de edad entre dos grupos fueron comparadas mediante la prueba U de Mann-Whitney. Se utilizaron modelos de regresión logística binaria para el análisis de los desenlaces clínicos ajustados para las dos estrategias de tratamiento de la FA. El análisis secundario, incluyendo la comparación entre grupos en relación a la frecuencia de eventos cardiovasculares, se realizó con y sin ajuste (análisis uni- o multivariado) sobre las covariables como sexo, género y duración previa de la enfermedad utilizando modelos de regresión logística. La magnitud de las asociaciones de causa-efecto se presentan como razones de momios (*odds ratio* [OR]) sin ajuste y ajustados, con sus respectivos IC del 95%. Todos los valores de p para comparaciones fueron calculados a dos colas y considerados como significativos cuando  $p < 0.05$ . El paquete estadístico *statistical analysis plan* (SAP) fue usado en todos los cálculos.

### Resultados

De 1,201 pacientes incluidos en el estudio, 1,193 (99%) fueron elegibles para la evaluación: a 476 (40%) se les asignó la estrategia de CR y a 717 (60%) la de CF (Fig. 1). De origen hispánico o caucásico fueron 1,186, y de otro origen sólo 15 individuos. Los datos demográficos, las características físicas y los signos vitales se muestran en la tabla 1. La edad promedio

Tabla 1. Datos demográficos basales de la cohorte ReMeFa

Variable	CR	CF	Total	Valor de p
	n = 476	n = 717	n = 1,193	
Edad	64 ± 14 (n = 476)	68 ± 13 (n = 717)	66 ± 13	< 0.001
– Hombres	238 (50%)	296 (25%)	534 (45%) (n = 1,193)	
– Mujeres	238 (50%)	421 (35%)	659 (55%) (n = 1,193)	
Estatura	163 ± 11 (n = 474)	160 ± 11 (n = 713)	162 ± 11 (n = 1,187)	< 0.001
Peso	76 ± 17 (n = 474)	72 ± 17 (n = 715)	74 ± 17 (n = 1,189)	< 0.001
IMC kg/m <sup>2</sup> (media)	28 ± 5 (n = 473)	28 ± 5 (n = 713)	28 ± 5 (n = 1,186)	0.20
CAB (cm)	97 ± 15 (n = 456)	95 ± 16 (n = 672)	96 ± 15 (n = 1,128)	0.017
PAS sentado (mmHg)	125 ± 16 (n = 476)	124 ± 19 (n = 716)	125 ± 18 (n = 1,192)	0.316
PAD sentado (mmHg)	76 ± 11 (n = 476)	76 ± 11 (n = 716)	75 ± 11 (n = 1,192)	0.302
FC en reposo	75 ± 19 (n = 475)	81 ± 18 (n = 712)	78 ± 19 (n = 1,187)	0.227

\* $\chi^2$  de Pearson.

IMC: índice de masa corporal; CAB: circunferencia abdominal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

fue de  $65.9 \pm 13.4$  años. Los pacientes a los que se les asignó la estrategia de CR eran de menor edad ( $64 \pm 14$  años) que los de la estrategia de CF ( $68 \pm 13$  años) ( $p < 0.05$ ). El 55% de los pacientes incluidos eran mujeres. El índice promedio de masa corporal de la población estuvo en el rango de sobrepeso ( $28 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>). La presión arterial sistémica se documentó en rangos de un control adecuado en ambas estrategias con un promedio de 124/75 mmHg. El antecedente de tabaquismo activo se encontró en 61 pacientes (5%) y el antecedente de tabaquismo en 403 pacientes (35%) de 1,150.

En la visita basal se documentaron los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades según la estrategia de tratamiento (Tabla 2). El 63% de los pacientes en ambos grupos eran hipertensos, siendo esta asociación la más prevalente. En promedio, el 32% de todos los pacientes presentaba dislipidemia y enfermedad valvular, convirtiéndose estas dos enfermedades en la segunda comorbilidad asociada a la FA. La enfermedad tiroidea se reportó sólo en el 5.6% de los pacientes en que se consignó este antecedente ( $n = 1,151$ ), asociándose a FA paroxística (9.0%), FA permanente (6%) y FA persistente (4%).

En los pacientes asignados a la estrategia de CF comparados con los asignados a la estrategia de CR, fue más frecuente la historia de enfermedad valvular (42 vs 16%;  $p < 0.001$ ), la diabetes mellitus (15 vs 7%;  $p = 0.003$ ) y la IC (35 vs 18%;  $p < 0.001$ ). Hubo una tendencia a ser más frecuente (sin lograr ser estadísticamente significativa) la clase funcional I-II de la New

York Heart Association (NYHA) en la estrategia de CF (92 vs 85%). De igual manera, la clase funcional III-IV de la NYHA se asoció con mayor frecuencia a la estrategia de CR, pero tampoco con significancia estadística (15 vs 8%). Los antecedentes de EVC e ICT presentaron una clara tendencia a ser más frecuentes en los pacientes asignados a la estrategia de CF, pero no alcanzaron significancia estadística. El único antecedente que fue significativamente más frecuente en la estrategia de CR fue el de otras arritmias diferentes a la FA (12 vs 7%;  $p = 0.004$ ). No hubo diferencias en ambos grupos en el antecedente de enfermedad coronaria, IM y enfermedad arterial periférica con claudicación.

En la visita basal se determinó la historia familiar, clasificación y estado sintomático de la FA y su asociación a disfunción ventricular izquierda medida por ecocardiograma (Tabla 3). Se encontraron 114 pacientes (9.5%) de primer diagnóstico, 332 (29%) con FA paroxística, 593 (52%) con FA persistente y 206 (18%) con FA permanente. La mayoría de los pacientes (80%), sin importar la estrategia elegida, estuvieron sintomáticos ( $n = 954$ ). La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) se determinó en 540 pacientes, el 73% tuvo FEVI normal ( $\geq 50\%$ ), el 27% deteriorada ( $< 50\%$ ) y el 7% muy deteriorada ( $< 35\%$ ). En los pacientes con daño miocárdico ( $FEVI < 50\%$ ) se prefirió el CF: 111 pacientes (32%) versus 38 (19%), respectivamente, ( $p = 0.005$ ).

En los pacientes con FA paroxística se prefirió la estrategia de CR (60%) y en la FA no paroxística el CF

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades según la estrategia de tratamiento en la visita basal

Variable	CR (n = 476)	CF (n = 717)	Total (n = 1,193)	Valor de p
Historia familiar de ECV prematura	80 (17%)	79 (11%)	159 (13%)	0.001*
Historia de:				
– Enfermedad coronaria	61 (13%)	72 (10%)	133 (11%)	0.79
– IM	28 (6%)	54 (8%)	82 (7%)	0.67
– EVC	38 (8%)	86 (12%)	124 (10%)	0.08
– ICT	20 (4%)	48 (7%)	68 (6%)	0.090
– EAP con claudicación	16 (3%)	29 (4%)	45 (4%)	0.90
– Estenosis carotídea	3 (0.6%)	5 (0.7%)	8 (0.7%)	0.92
– Diabetes <i>mellitus</i>	86 (18%)	181 (25%)	267 (22%)	0.003
– Hipertensión arterial	301 (63%)	450 (63%)	751 (63%)	0.97
– IC	n = 85 (18%)	n = 252 (35%)	n = 337 (28%)	< 0.001
• Clase funcional I-II NYHA	72 (85%)	231 (92%)	303 (25%)	0.093
• Clase funcional III-IV NYHA	13 (15%)	21 (8%)	35 (3%)	0.093
– Dislipidemia	156 (33%)	222 (31%)	378 (32%)	0.59
– Enfermedad valvular	77 (16%)	302 (42%)	379 (32%)	< 0.001
– Otras arritmias diferentes a FA	58 (12%)	51 (7%)	109 (9%)	0.004

\*Prueba exacta de Fisher.

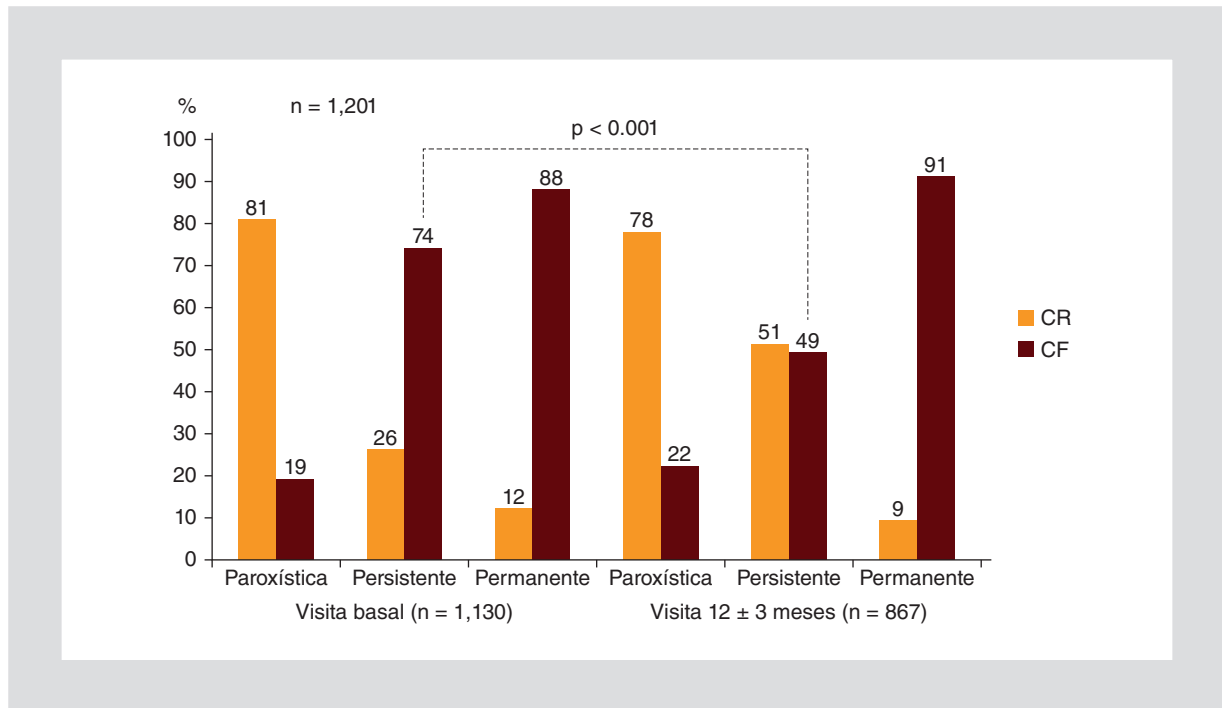
ECV: enfermedad cardiovascular; EAP: enfermedad arterial periférica.

Tabla 3. Historia de riesgo cardiovascular, clasificación y estado de la FA en visita basal

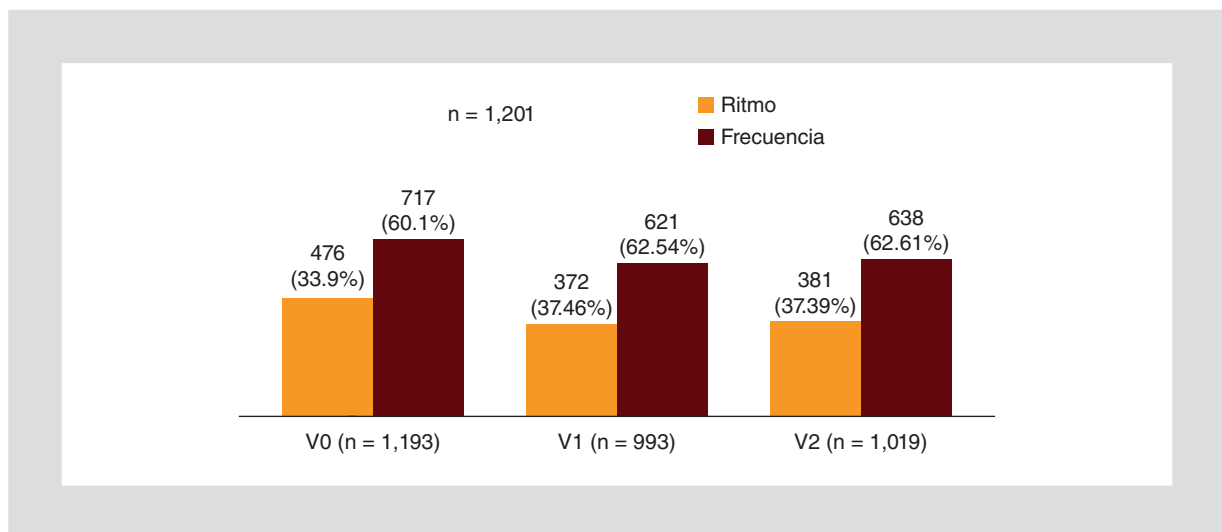
Variable	CR (n = 476)	CF (n = 717)	Total (n = 1,193)	Valor de p
Historia familiar de FA	61 (13%)	72 (10%)	133 (11%)	0.13
Clasificación				
– Primer diagnóstico	61 (13%) n = 475	53 (7%) n = 716	114 (10%)	0.0024
– Diagnóstico previo al año	n = 448 (40%)	n = 682 (60%)	Total (n = 1,130)	
• Paroxística	270 (60%)	62 (9%)	332 (29%)	0.00001
• Persistente	153 (34%)	440 (65%)	593 (53%)	0.00001
• Permanente	25 (6%)	180 (26%)	205 (18%)	0.00001
Asintomática	78 (17%) n = 474	155 (22%) n = 713	233 (20%)	0.0253
Sintomática	396 (84%) n = 474	558 (78%) n = 713	954 (80%)	0.0253
Estado del ritmo (ECG)				
• Ritmo sinusal	260 (55%) n = 475	38 (5%) n = 713	298 (25%)	0.00001
• FA	212 (45%) n = 471	668 (93%) n = 716	880 (74%)	0.00001
FE*	n = 196 (41%)	n = 344 (48%)	Total n = 540 (45%)	0.0055
• ≤ 30%	1 (0.5%)	15 (4%)	16 (3%)	
• 30-35%	8 (4%)	16 (5%)	24 (4%)	
• 36-40%	7 (4%)	16 (5%)	23 (4%)	
• 41-50%	22 (11%)	64 (19%)	86 (16%)	
• ≥ 50%	158 (81%)	233 (68%)	391 (72%)	

\*Si estaba disponible en ≤ 12 meses.

Prueba exacta de Fisher.



**Figura 2.** Distribución de la estrategia de tratamiento según la FA clínica (%) en la visita basal y al año de seguimiento.



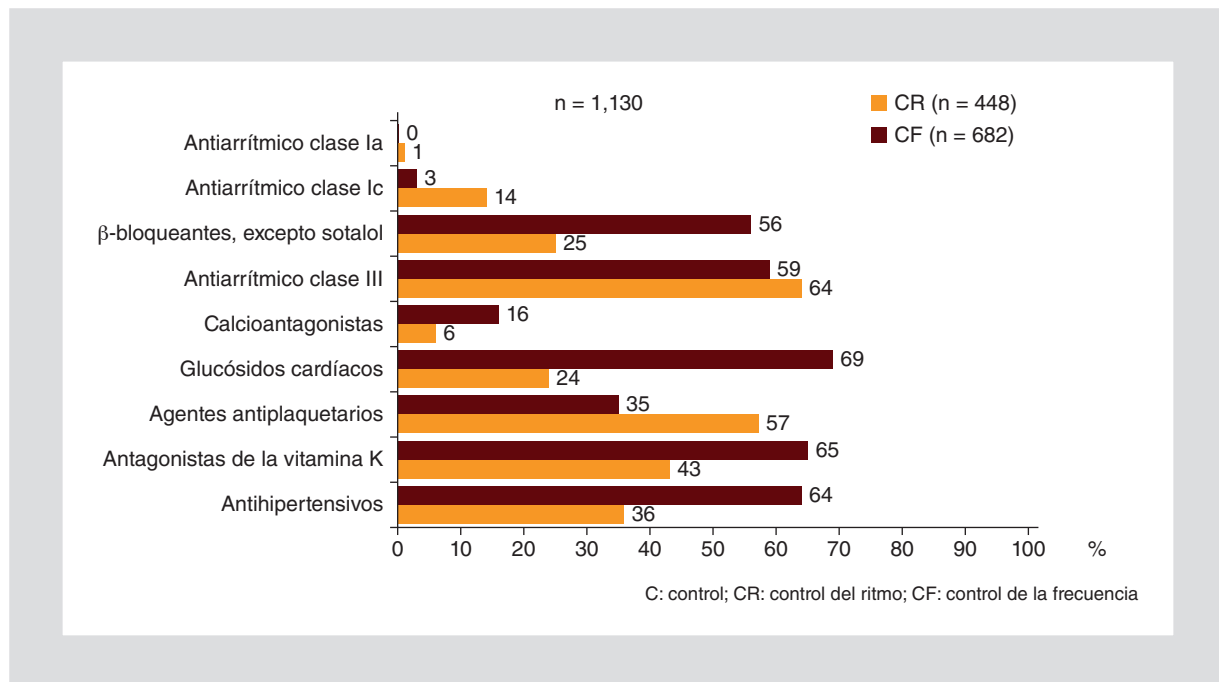
**Figura 3.** Estrategia de tratamiento asignado por visita.

(persistente 64.5% y permanente 26%). Esta tendencia en la elección de la estrategia se mantuvo en la FA paroxística y permanente durante el año de seguimiento desde la visita basal, a los 6 y 12 meses. En contraste, en la FA persistente el perfil de elección de la estrategia cambió de forma significativa a los 12 meses ( $p < 0.00$ ) (Fig. 2).

La estrategia de tratamiento preferida o asignada en cada visita no cambió de manera significativa, como se puede observar en la figura 3.

El tratamiento específico prescrito en la visita basal según la estrategia terapéutica asignada se describe en la figura 4. En general, los antiarrítmicos clase III se prescribieron en 698 pacientes (61%), digoxina en 579 (51%) y  $\beta$ -bloqueantes en 494 (44%). En la estrategia de CR los más utilizados fueron los antiarrítmicos clase III amiodarona y sotalol en 287 pacientes (64%),  $\beta$ -bloqueantes en 112 (25%) y digoxina en 108 (24%). Los antiarrítmicos clase 1-C propafenona se utilizaron en 63 pacientes





**Figura 4.** Tratamiento prescrito en la visita basal según la estrategia terapéutica asignada.

(14%). En la estrategia de CF los fármacos empleados fueron digoxina en 471 pacientes (69%), antiarrítmicos clase III en 402 (59%) y β-bloqueantes en 382 (56%).

Los agentes antiplaquetarios se prescribieron más frecuentemente en la estrategia de CR en 255 de 448 pacientes (57%) *versus* la estrategia de CF en 239 de 682 pacientes (35%). La terapia anticoagulante con antagonistas de la vitamina K fue utilizada más frecuentemente en el grupo de CF en 443 (66%) de 682 pacientes *versus* CR en 193 (43%) de 448 pacientes. El tratamiento antihipertensivo se usó en 597 (79.5%) de los 751 pacientes hipertensos (77%), y de éstos, 161 (36%) y 436 (64%) fueron en las estrategias de CR *versus* CF, respectivamente. En general, los fármacos más utilizados fueron los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en 149 pacientes (25%), diuréticos en 107 (18%) y la combinación de ambos en 197 (33%). Los hipolipemiantes fueron empleados en 289 (25.5%) de 1,130 pacientes, siendo las estatinas las más utilizadas (87%).

La evolución de la FA de la visita basal a las visitas a 6 y 12 meses fue como sigue: la proporción de pacientes con FA permanente se incrementó en forma progresiva de la visita basal (206 [18%]), a los seis meses (574 [64%]) y al año (584 [66%]) de seguimiento; en cambio, los que tenían FA persistente disminuyeron significativamente de la visita basal (598 [53%]), a la primera (94 [10.5%]) y segunda visita (77 [9%]). El mismo

contexto fue observado en el grupo con FA paroxística, donde se documentó una disminución de la visita basal (333 [29%]) a los seis meses (231 [26%]) y al año (221 [25%]) de seguimiento (Fig. 5).

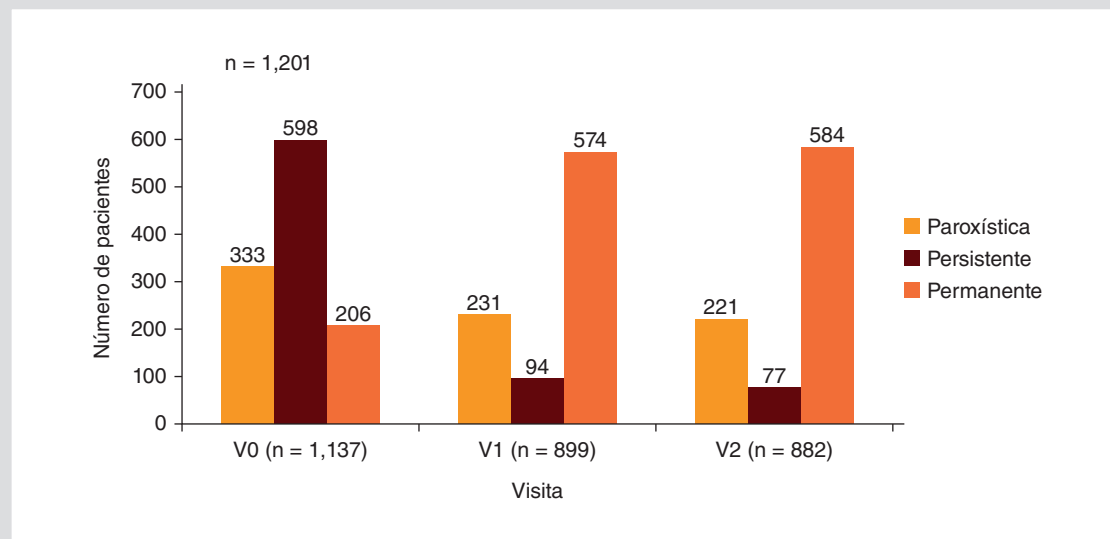
El éxito terapéutico fue valorado al final del estudio observando si el paciente se encontraba en ritmo sinusal en la estrategia de CR o si alcanzó la meta en la estrategia de CF en reposo con una FVM ≤ 80 lpm en ausencia de síntomas de FA, tomando el mismo tratamiento de la visita basal, ausencia de eventos adversos, de indicadores clínicos, de cardioversión eléctrica o farmacológica y no sometidos a ablación. La posibilidad de alcanzar la meta del ritmo sinusal de acuerdo a la permanencia de los pacientes en la estrategia inicial (n = 767), es decir, sin entrecruzamiento, fue 1.7 veces mayor que la estrategia de CF (81 vs 70%; p = 0.0027). Sin embargo, considerando el cambio de estrategia entre grupos (n = 1,014 pacientes), es decir, con entrecruzamiento entre una u otra, la probabilidad de conseguir la meta terapéutica fue similar entre ambas estrategias de CR y CF (69 vs 70%; p = 0.76). En contraste, la probabilidad de mantenerse en la estrategia de CF fue 2.8 mayor que la estrategia de CR (91 vs 77%; p < 0.001). En general, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la presencia o incidencia de desenlaces clínicos de los objetivos secundarios (9 vs 10%; p = 0.55) (Tabla 4). Al analizar

**Tabla 4. Éxito terapéutico. Seguimiento 12 ± 3 meses considerando la permanencia y el cambio de estrategia entre grupos (n = 767 y n = 1,014, respectivamente)**

Variable	CR	CF	OR ajustado (IC 95%)	Valor de p
	n = 284* y n = 406†	n = 483* y n = 608†		
Ritmo sinusal o FC ≤ 80 lpm*	230 (81%)	338 (70%)	1.7 (1.2-2.5)	0.003
Ritmo sinusal o FC ≤ 80 lpm†	281 (69%)	424 (70%)	1.0 (0.7-1.3)	0.761
Incidencia de indicadores clínicos†	35 (9%)	59 (10%)	0.9 (0.6-1.4)	0.551
Cambio de estrategia†	313 (77%)	551 (91%)	2.8 (1.9-4.2)	< 0.001

\*De acuerdo a la permanencia de los pacientes en la estrategia inicial.

†Considerando el cambio de estrategia entre grupos.

**Figura 5. Proporción de pacientes con FA por vista realizada.**

VO: visita basal; V1: visita de los 6 ± 2 meses; V2: visita de los 12 ± 3 meses.

los desenlaces clínicos a los 12 meses considerando el cambio de estrategia entre grupos hubo diferencias estadísticamente significativas en los pacientes hospitalizados por EVC con mayor tendencia en la estrategia de CF (3%), en comparación con el CR (1.0%) ( $p = 0.041$ ) (Tabla 5). En el resto de los desenlaces clínicos no hubo diferencias estadísticamente significativas.

## Discusión

El estudio ReMeFA es el primer registro nacional, multicéntrico, observacional y prospectivo sobre el tratamiento de la FA en pacientes atendidos por médicos

especialistas. Los resultados de este registro son comparables a los datos epidemiológicos de otros estudios sobre FA. En el estudio RecordAF (*REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation*) y en ReMeFa los pacientes evaluados tenían edades similares,  $66 \pm 11$  versus  $66 \pm 13$  años, a diferencia del estudio REALISE-AF (*Real-life global Survey evaluating patients with Atrial Fibrillation*), donde eran más longevos (72 años), y del estudio ATRIA de Anticoagulación y Factores de Riesgo en FA (77 años)<sup>9-12</sup>. En el RecordAF, en comparación con el ReMeFa, había más historia de hipertensión arterial (68 vs 63%) y enfermedad coronaria (18 vs 11%), pero menos de



Tabla 5. Desenlaces clínicos a los 12 ± 3 meses considerando el cambio de estrategia entre grupos (n = 1,014)

Variable	CR	CF	OR ajustado (IC 95%)	Valor de p
	n = 406 (39%)	n = 608 (58%)		
Muerte por causa cardiovascular	0 (0%)	1 (0.16%)	0.0	0.954
IM	2 (0.5%)	1 (0.2%)	3.7 (0.2-54.3)	0.343
Hospitalización por:				
– EVC	4 (1%)	17 (3%)	0.3 (0.1-1.0)	0.041
– ICT	6 (2%)	3 (0.5%)	2.9 (0.7-12.3)	0.152
– Arritmia o proarritmia	11 (3%)	13 (2%)	1.3 (0.6-3.1)	0.523
– Complicaciones por ablación	3 (1%)	3 (0.5%)	1.5 (0.3-7.9)	0.639
– Otros eventos cardiovasculares	18 (4%)	38 (6%)	0.7 (0.4-1.3)	0.314
Logran MT y asintomáticos	231 (57%)	352 (58%)	1.0 (0.7-1.4)	0.894
Ausencia de eventos adversos cardiovasculares	360 (89%)	550 (91%)	0.9 (0.6-1.3)	0.495
Nuevas arritmias diferentes a FA	20 (5%)	24 (4%)	1.4 (0.7-2.5)	0.352
Hospitalización por:				
– Causa no cardiovascular	8 (2%)	22 (4%)	0.5 (0.2-1.1)	0.072
– IM	0%	0%	0.0	1.000
– ICC	8 (2%)	15 (3%)	0.9 (0.4-2.3)	0.849
– EVC/ICT	0%	1 (0.2%)	0.0	0.952

MT: meta terapéutica.

enfermedad valvular (19 vs 32%). Sin embargo, conviene mencionar que en el registro RecordAF no fue incluida basalmente la FA permanente. En el REALISE-AF, el 72% de los pacientes eran hipertensos. La clasificación de la FA ha evolucionado según el planteamiento de la estrategia de tratamiento. En el estudio Olmsted Country Minnesota, el 25% fue clasificado en FA silente y el 74% como FA paroxística<sup>13</sup>. En el estudio prospectivo ALFA (*Etude en Activité Libérale sur Fibrillation Auriculaire*), conducido en Francia, se documentó FA paroxística en el 22%, crónica en el 51% y de reciente diagnóstico en el 26%<sup>14</sup>. En el RecordAF, al igual que en el ReMeFa, se incluyeron pacientes como primer diagnóstico, FA paroxística y FA persistente; además, en el ReMeFa se agregó la FA permanente. En ambos estudios se demostró que los pacientes con FA paroxística eran más jóvenes y fueron tratados en mayor proporción en la estrategia de CR (68 vs 60%) versus CF (34 vs 9%). Una nueva clasificación (aun cuando no fue utilizada en nuestro registro) ha incluido la FA de larga duración de más de un año pero con la posibilidad de retornar a ritmo sinusal (si se decide adoptar una estrategia de CR) a diferencia de la FA permanente, donde la FA generalmente es aceptada por el paciente y el médico. Por lo tanto, las

intervenciones de CR no son, por definición, un objetivo en pacientes con FA permanente<sup>1</sup>.

En el ReMeFa, en la estrategia de CR los pacientes eran más jóvenes (64 años), con más FA paroxística (60%) y estaban en ritmo sinusal (55%). En la estrategia de CF, los pacientes fueron: FA persistente (65%), permanente (26%), con historia de enfermedad valvular (42%), IC (35%) o disfunción ventricular fracción de expulsión (FE) ≤ 50% (27%). Estos hallazgos son consistentes con la guías para el tratamiento de la FA. Las guías recomiendan ambas estrategias, de preferencia por el CR como primera línea de tratamiento, especialmente en pacientes jóvenes con FA paroxística<sup>1,7,8</sup>.

En los pacientes sintomáticos, la estrategia de CR es la más utilizada. Precisamente, así quedó demostrado en el estudio *Euro Heart Survey* (67%)<sup>15</sup> y en el *Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation* (53%)<sup>16</sup>. En este último, la estrategia de CR se incrementó (en los pacientes con FA persistente) según el número de episodios sintomáticos: 41% si no había síntomas, 50% con la presencia de un síntoma y 61% con cinco síntomas. En otro estudio de tratamiento de la FA, el CR fue propuesto en el 47% de los pacientes sintomáticos<sup>17</sup>. En el ReMeFa, la estrategia preferida en pacientes sintomáticos fue el CR (84%) y

el CF (78%) ( $p = 0.025$ ). Al final del estudio se confirmó que los pacientes fueron igualmente sintomáticos en ambas estrategias: CR 43 *versus* CF 42%. Así, todo parece indicar que la carga sintomática es importante para elegir la estrategia de tratamiento; a mayor número de episodios sintomáticos, la tendencia general se inclina a favor de la estrategia de CR.

En la FA paroxística, en el *Canadian Registry Of Atrial Fibrillation* el 25% de los pacientes recibió sotalol, el 12% propafenona y el 56% no recibió fármacos antiarrítmicos. En el subgrupo con FA recurrente, el uso de los fármacos se incrementó al 33.5% con sotalol y el 17% con propafenona<sup>18</sup>. En el estudio RecordAF, los pacientes con la estrategia de CR recibieron  $\beta$ -bloqueantes (25%) (excepto sotalol) y antiarrítmicos clase III (45%) (amiodarona, sotalol, dofetilide), y en la estrategia de CF,  $\beta$ -bloqueantes (72%) (excepto sotalol) y digital (34%). En el ReMeFa, en la estrategia de CR los antiarrítmicos clase III fueron prescritos en el 64% de los pacientes, los  $\beta$ -bloqueantes en el 25% (excepto sotalol) y digital en el 24% de alguna manera justificada por la proporción de pacientes en IC (18%). En la estrategia de CF, la digital se utilizó en el 69% de los casos, los  $\beta$ -bloqueantes en el 56% (excepto sotalol), pero también antiarrítmicos clase III en el 59%, lo que no es acorde con las guías de tratamiento. Para mantener el ritmo sinusal, las guías recomiendan amiodarona como terapia de primera línea en pacientes con FA e IC y de segunda línea para pacientes con FA y enfermedad coronaria, FA con hipertensión y FA solitaria<sup>8</sup>. Para el CF en pacientes con FA persistente y permanente, las guías recomiendan  $\beta$ -bloqueantes y calcioantagonistas no dihidropiridínicos. La digoxina se recomienda en pacientes con FA e IC, disfunción ventricular, EPOC o en individuos sedentarios<sup>1,7,8</sup>. Aunque no se utilizó en este estudio, la dronedarona puede ser considerada no sólo para el CR y CF, sino también para reducir la mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones cardiovasculares en pacientes con FA paroxística y persistente en enfermos con o sin cardiopatía. No está indicada en FA permanente, pero tampoco en FA paroxística y persistente en aquellos pacientes con IC que se encuentren en clase funcional III-IV de la NYHA o en clase funcional II cuando la descompensación ocurrió dentro del mes previo<sup>1</sup>.

Los factores de riesgo para una EVC isquémica o embolismo sistémico en pacientes con FA no valvular son una historia de IC/disfunción ventricular izquierda, hipertensión arterial, edad  $\geq 75$  años, diabetes *mellitus*, EVC/ICT/tromboembolia, enfermedad vascular, edad entre 65 y 75 años asociado con categoría del sexo (es decir, sexo femenino)<sup>1</sup>. En el estudio REACH

(*REduction of Atherothrombosis for Continued Health*), que comparó pacientes con y sin FA, el análisis del *score* de CHADS2 en pacientes con FA demostró que los eventos cardiovasculares, especialmente EVC no fatal y la combinación de muerte cardiovascular/IM/EVC, se incrementaron de manera lineal según el *score* de CHADS2. A mayor puntaje, mayores desenlaces. La tasa de muerte cardiovascular/IM/EVC varió del 4% con *score* CHADS2 de 0 puntos al 12% con *score* CHADS2 de 6 puntos<sup>19</sup>. En el RecordAF, el 6% tenía historia de EVC, el 4% de ICT, el 23% diabetes, el 68% historia de hipertensión, el 26% historia de IC y el promedio de edad era de 66 años. En el ReMeFa, un 10% tenía EVC, un 6% ICT, un 23% diabetes *mellitus*, un 63% hipertensión arterial, un 28% IC y la edad promedio fue de 66 años. Como podemos observar, la presencia de factores de riesgo y los desenlaces clínicos son muy parecidos en ambos registros, existiendo un riesgo incrementado de embolismo cerebral y sistémico; mas, sin embargo, como examinamos a continuación, la terapia antiplaquetaria y anticoagulante fue subutilizada. De manera general, en el estudio RecordAF *versus* ReMeFa la terapia antiplaquetaria fue prescrita en el 42 *versus* 44% de los pacientes y la terapia anticoagulante con antagonistas de la vitamina K en el 60 *versus* 56% de los pacientes.

En objetivo primario en el tratamiento de la FA es la terapia anticoagulante<sup>20,21</sup>, y secundariamente, pero no menos importante, las estrategias de CR y CF<sup>22</sup>. Durante mucho tiempo se había considerado la estrategia de CR como la más importante, hasta la aparición de los estudios AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow up Investigation of Rhythm Management*), RACE (*Rate Control Versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation*), PIAF (*Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation*), STAF (*Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation*) y AF-CHF (*Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure*), los cuales no demostraron diferencias significativas en mortalidad entre ambas estrategias de tratamiento<sup>4-6,23,24</sup>. Sin embargo, estos resultados no aplican para todos los pacientes con FA, particularmente pacientes muy sintomáticos, jóvenes, en los que falló la estrategia de CF y en pacientes con FA paroxística. Estas afirmaciones quedaron de manifiesto por el entrecruzamiento considerable del 32% observado en el ReMeFa entre una y otra estrategia de tratamiento (23% para CR y 9% para CF) y la probabilidad de alcanzar la meta del ritmo sinusal de 1.7 veces mayor que la estrategia de CF con diferencias estadísticamente significativas. Podemos refrendar, como ya otros documentaron<sup>24-26</sup>, que no es lo mismo

permanecer en FA o en ritmo sinusal según lo señalado en los estudios tipo AFFIRM; el problema principal radica en los efectos adversos de los fármacos antiarrítmicos, los cuales pueden estar ocultando sus ventajas verdaderas; con nuevos antiarrítmicos quizá podríamos contrarrestar estos efectos secundarios. Si existiera un método eficaz para mantener el ritmo sinusal con menos efectos adversos, éste podría ser de utilidad. Así pues, la evidencia actual no pretende erradicar de la práctica clínica la estrategia de CR, sino que propone la estrategia de CF como una alternativa tan eficaz como la anterior.

## Conclusión

Este registro pone de manifiesto un panorama ya conocido a nivel mundial. La FA es una enfermedad progresiva que debemos atender, identificando y manejando las comorbilidades no cardiovasculares asociadas para su mantenimiento y controlando los factores de riesgo cardiovascular. Confirmamos que no es una enfermedad benigna, favorece la aparición de complicaciones por el uso subóptimo de la terapia antiagregante y anticoagulante. La estrategia de CF sigue siendo la más utilizada; sin embargo, ambas estrategias (CR y CF) son tratadas de manera errática en contra de lo estipulado en los lineamientos de la guías de tratamiento: en algunos casos el uso de fármacos antiarrítmicos para el CF y la terapia no antiarrítmica (digital,  $\beta$ -bloqueantes y calcioantagonistas) para el CR. Prepondera, como lo han mencionado otros registros, la necesidad insatisfecha de nuevos fármacos (antiarrítmicos o antitrombóticos) tolerables y eficaces para mejorar o abatir en su conjunto, con educación de los pacientes y de los médicos, los síntomas en la FA y los desenlaces cardiovasculares.

## Agradecimientos

Los autores agradecen la entusiasta colaboración de todos los investigadores para el reclutamiento de los pacientes incluidos. Los autores desean manifestar, además, su agradecimiento por la enorme colaboración y entusiasmo de Judith Díaz, María Félix Rodríguez, Alma Ramos, Daniel Hernández, Claudia Rivas Peña, Cyrenia Sánchez Flores y Alejandra Gómez.

## Declaración de conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses que competa al contenido de esta contribución.

## Fuentes de financiamiento

Sanofi Aventis de México S.A. de C.V. proporcionó financiamiento para el desarrollo de la presente investigación y la preparación del escrito; sin embargo, no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, en la recolección de datos, en el análisis e interpretación de la información y en la decisión para envío a publicación.

## Investigadores ReMeFa

Aguascalientes: Barrón Rivera JL, González Martín FJ, Jiménez Serrano JA, Llamas Esperón GA, Ramírez Ruvalcaba JC, Rodríguez Reyes H; Baja California: Flores Galaviz AAO, Guerra López A; Campeche: Rosado Matos JM; Coahuila: Fernández Barros CL, Ficker García G; Chiapas: Moscoso Maza JA; Distrito Federal: Abundes Velasco A, Acevedo Zepeda CG, Álvarez Mosquera JB, Antezana Castro J F, Arriaga Nava R, Behmaras Hernández CM, Borrayo Sánchez G, Chapela Villalpando MR, Colín Lizalde LJ, Cruz Díaz A, Escudero Cañedo X, Fabregat Ramírez JR, García Hernández N, García Méndez R, González Hermosillo JA, Hernández Santamaría I, Iturralde Torres P, López Cuellar J, López Torres H, Macedo Calvillo L, Magaña Serrano JA, Martínez Flores JE, Meaney Martínez A, Mendoza González CA, Merino Rajme JA, Molina Fernández de Lara LG, Naranjo Ricoy GL, Nava Townsend S, Pavia López A, Portos Silva JM, Ramos Corrales MA, Ramos García MA, Robledo Nolasco R, Rodríguez Díez G, Vargas Peñafiel J, Zacarías Martín JL; Guanajuato: Guerrero Martínez FJ, Lara Vaca S, Ortiz Alcalá F; Jalisco: Álvarez López H, Cardona Muñoz EG, Cordeiro Cabra JA, Hinojosa Pineda PA, López Cuellar AB, Martín de la Torre FJ, Ortiz Galván F, Reyes Cisneros FA, Robles Torres FJ, Zúñiga Sedano JG; Michoacán: Moreno Álvarez M; Nuevo León: Azpiri López JR, Benavides González MA, González Aceves EN, González Camid FJ, Pozas Garza GE, Sánchez Díaz CJ, Siller Rodríguez J; Puebla: Galicia Reyes A, Pérez Alva JC; Querétaro: Alcocer Gamba MA, Alfaro Ledesma Y; San Luis Potosí: Carrillo Calvillo J, Leyva Pons JL, López Quijano JM, Rodríguez Briones I; Sonora: Cortés Lawrenz J; Yucatán: Barrera Bustillos MR, Millán Gómez F.

## Bibliografía

1. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, et al. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010;31(19):2369-429.

2. Greenlee RT, Vidaillet H. Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20(1):7-14.
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
4. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1690-6.
5. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1834-40.
6. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-33.
7. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation*. 2006;114(7):e257-354.
8. WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327.
9. Iturralde-Torres P, Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, et al. Diseño de un registro multicéntrico para evaluar control de ritmo contra control de la frecuencia en fibrilación auricular: Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFa). *Arch Cardiol Mex*. 2011;81(1):13-7.
10. Le Heuzey JY, Breithardt G, Camm J, et al. The REGistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation (RecordAF Study): Design, Baseline Data, and Profile of Patients According to Chosen Treatment Strategy for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010;105(5):687-93.
11. Alam M, Bandea SJ, Shahzad SA, Lakkis N. Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(3):283-91.
12. Go AS, Hylek EM, Phillips KA. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications of rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
13. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119-25.
14. Lévy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *Circulation*. 1999;99(23):3028-35.
15. Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2422-34.
16. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11(4):423-34.
17. Meilitz A, Zimmermann M, Urban P, Bloch A. Atrial fibrillation management by practice cardiologists: a prospective survey on the adherence to guidelines in the real world. *Europace*. 2008;10(6):674-80.
18. Kerr C, Boone J, Connolly S, et al. Follow-up of atrial fibrillation: the initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 1996;17 Suppl C:48-51.
19. Goto S, Bhatt DL, Röther J, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with thrombosis. *Am Heart J*. 2008;156(5):855-63, 863.e2.
20. Hohnloser SH, Kuck KH, Lillienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9244):1789-94.
21. Barinagarrementeria Aldatz F. Actualidades en prevención secundaria de infarto cerebral por fibrilación auricular. *Gac Med Mex*. 2012;148(3):248-56.
22. Vargas Ruiz AG, Ramírez López AN, Medina Viramontes ME. Nuevos anticoagulantes: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. *Gac Med Mex*. 2012;148:257-64.
23. Márquez MF, Iturralde-Torres P, Colín-Lizalde L, et al. Estudio electrofisiológico y ablación de actividad eléctrica anormal en venas pulmonares de pacientes con fibrilación auricular paroxística idiopática. *Gac Med Mex*. 2006;142(1):43-7.
24. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al.; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure (AF-CHF). *N Engl J Med*. 2008;358:2667-77.
25. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Køber L, Torp-Pedersen C. Efficacy of Dofetilide in the Treatment of Atrial Fibrillation-Flutter in Patients With Reduced Left Ventricular Function: A Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide (DIAMOND) Substudy. *Circulation*. 2001;104(3):292-6.
26. The AFFIRM Investigator. Relationships Between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109(12):1509-13.