



INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Diseño de un registro multicéntrico para evaluar control de ritmo contra control de la frecuencia en fibrilación auricular: Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFA)

Pedro Iturralde-Torres,¹ Susano Lara-Vaca,² Alejandro Cordero-Cabra,³ Santiago Nava-Townsend,¹ Celso Mendoza,¹ Manlio F. Márquez,¹ Néstor Saucedo-Sánchez,⁴ Enrique Martínez-Flores⁵

¹ Departamento de Electrocardiología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

² Unidad Médica de Alta Especialidad T-1, IMSS

³ Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS

⁴ Área Médica Trombosis, Sanofi-Aventis, México

⁵ Instituto Mexicano del Seguro Social

Recibido el 22 de marzo de 2010; aceptado el 22 de septiembre del 2010.

PALABRAS CLAVE

Fibrilación auricular;
Registro; Arritmias;
Antiarrítmicos; México.

Resumen

La fibrilación auricular es una arritmia muy frecuente y afecta predominantemente a individuos mayores de 70 años. Se dispone de poca información sobre su manejo en México por lo que se diseñó el Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFA).

Método: Se trata de un estudio multicéntrico, observacional, prospectivo sobre el tratamiento de la fibrilación auricular. Se incluyeron sujetos de ambos géneros, mayores de 18 años de edad, con fibrilación auricular documentada. Se excluyeron aquellos con fibrilación auricular secundaria a una causa reversible, sometidos a ablación de venas pulmonares (quirúrgica o por catéter), portadores de marcapasos o desfibriladores, aquellos con expectativa de vida menor a un año o incapacitados física o mentalmente para cumplir con los requisitos del protocolo. Se recolectaron datos clínicos y demográficos en forma basal y en visitas programadas a los seis y doce meses. Especialmente, se recabó información acerca del tratamiento farmacológico para control del ritmo o de la frecuencia. **Resultados preliminares:** Entre el ocho de diciembre y el 29 de julio de 2009 se incluyeron 1201 pacientes provenientes de 79 centros, con diagnóstico de fibrilación auricular.

Conclusión: El registro proporcionará información valiosa sobre las estrategias actualmente empleadas en la República Mexicana para el tratamiento de la fibrilación auricular, sea mediante control del ritmo o control de la frecuencia.

Correspondencia: Pedro Iturralde Torres. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Departamento de Electrocardiología. Juan Badiano N°1 Col. Sección XVI, Tlalpan, CP. 14080. Teléfono: 5513-3740.
Correo electrónico: pedroi@yahoo.com

KEYWORDS

Atrial fibrillation;
Mexican Registry;
Cardiac arrhythmias;
Antiarrhythmic drugs;
Mexico.

Design of a multicenter registry to evaluate rhythm versus rate control in atrial fibrillation: Atrial Fibrillation Mexican Registry (ReMeFA)
Abstract

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia, predominantly affecting individuals older than 70 years of age. There is little information about its management in Mexico, for this purpose the Mexican Registry of Atrial Fibrillation (ReMeFA) was designed.

Methods: ReMeFA is a prospective multicentric, observational registry concerning the treatment of atrial fibrillation in Mexico. It includes patients 18 years and older, from both genders, with documented atrial fibrillation. Patients with secondary atrial fibrillation from a reversible cause, previous treatment with pulmonary vein ablation (percutaneous or surgical), pacemakers or defibrillators, and with a life expectancy of less than one year, physically or mentally impaired for completing the protocol were excluded. Clinical and demographic data were collected at enrollment and in two scheduled visits at 6 and 12 months. Information about pharmacologic treatment for rhythm or rate control was particularly obtained.

Preliminary results: Between December 2008 to July 2009, 1201 patients from 79 centers were enrolled.

Conclusion: This registry will provide valuable information about the strategy chosen by physicians in Mexico for the treatment of atrial fibrillation.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) constituye una epidemia que va en aumento en los países occidentales, con una prevalencia estimada de 3.8% en la población de más de 60 años de edad, y del 9% en las personas de más de 80 años.^{1,2} Esta prevalencia conlleva importantes repercusiones económicas en todos los países. En estudios epidemiológicos realizados en los Estados Unidos de América, se ha observado que más de 2.2 millones de individuos padecen FA.^{3,4} En México no existen datos epidemiológicos sobre la prevalencia de la FA, por lo que se hace indispensable contar con un registro nacional de esta enfermedad. El Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFA) es el primer registro nacional que pretende cubrir esta necesidad. Su objetivo será proporcionar información sobre las estrategias actualmente empleadas en México para el manejo de la FA, sea control del ritmo o de la frecuencia.

Diseño del Registro

El ReMeFA es un estudio nacional, multicéntrico, observacional y prospectivo, sobre el tratamiento de la FA en pacientes atendidos por médicos generales o especializados. Los datos se registrarán prospectivamente durante una visita basal, una visita de seguimiento a los seis \pm dos meses y una segunda visita de seguimiento a los doce \pm tres meses. La información será recolectada en un formato de reporte de caso (FRC). Este registro nos permitirá evaluar las estrategias de control de la FA durante un año, determinar la asociación entre tratamientos farmacológicos y el control de la FA; la asociación entre control de la FA (logro de la meta del control del ritmo sinusal o del control de la frecuencia) y los indicadores clínicos (Tabla 1) obtenidos. Recolectar información sobre reacciones adversas ligadas al tratamiento prescrito para FA. Comparar los indicadores clínicos resultantes cuando se emplea la estrategia del control del ritmo *versus* la estrategia del control de la frecuencia.

Criterios de inclusión: Serán candidatos a ingresar al registro pacientes de ambos géneros, ≥ 18 años de edad, con diagnóstico de FA (con o sin tratamiento), diagnosticada mediante ECG estándar o mediante monitoreo Holter. Los pacientes sin tratamiento deberán ser candidatos a recibir tratamiento farmacológico para FA. En cada centro se seleccionarán los primeros 15 pacientes consecutivos con diagnóstico de FA o que están siendo tratados por FA, cualquiera que haya sido el propósito de la visita al consultorio o al hospital. Con este reclutamiento consecutivo se pretende limitar el sesgo en la selección de pacientes. Cada centro mantendrá un registro anónimo de los pacientes seleccionados.

Criterios de exclusión: Pacientes con FA debido a una causa transitoria (tirotoxicosis, intoxicación por alcohol, fase aguda de infarto del miocardio, pericarditis, miocarditis, electrocución, embolismo pulmonar u otra enfermedad pulmonar, desorden hidroelectrolítico, desorden metabólico, etcétera); cirugía poscardiaca para FA (menos de tres meses) pacientes sometidos a ablación de venas pulmonares (sea por cateterismo o por cirugía); pacientes con expectativa de vida menor de un año; pacientes mentalmente discapacitados incapaces de entender o firmar el consentimiento informado por escrito; 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 marcapaso; paciente incluido en algún estudio clínico en el campo de la FA en los tres meses previos a su inclusión; mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Objetivos

El principal es describir la proporción de pacientes que reciban tratamiento para el control del ritmo (con antiarrítmicos de las clases I y III) o tratamiento para el control de la frecuencia (con antiarrítmicos de las clases II y IV).

Tabla 1. Indicadores clínicos evaluados en el Registro Mexicano de Fibrilación Auricular.

- Muerte por causa cardiovascular
- Enfermedad cerebrovascular
- Enfermedad cerebrovascular isquémico que provoque hospitalización
- Infarto del miocardio
- Hospitalización
- Prolongación de la hospitalización debido a episodios de arritmia, proarritmia u otros eventos cardiovasculares.

Los objetivos secundarios son: evaluar el estado clínico del paciente a los doce \pm tres meses de seguimiento, evaluando si se encuentra en ritmo sinusal (registrado durante la visita final) para aquellos en control del ritmo o si alcanzó la meta de control de la frecuencia ($FVM \leq 80$ lpm en reposo), así como evaluar la incidencia de indicadores clínicos (Tabla 1) durante el seguimiento.

Información a obtener: Al año de seguimiento obtendrá la siguiente información:

1. *La proporción de pacientes con FA en ritmo sinusal* (registrado durante la visita final) con ausencia de síntomas de FA, tomando todavía el mismo medicamento de la visita basal (antiarrítmico), sin informe de eventos adversos relacionados al tratamiento o de indicadores clínicos, así como que tampoco hayan sido sometidos a cardioversión (eléctrica o farmacológica) o ablación.
2. *La proporción de pacientes con FA en la meta de control de frecuencia* ($FVM < 80$ lpm en reposo) sin síntomas de FA, tomando todavía el mismo medicamento de la visita basal (fármaco de control de frecuencia), sin reporte de eventos adversos relacionados al tratamiento o de indicadores clínicos, así como que tampoco hayan sido sometidos a cardioversión (eléctrica o farmacológica) o ablación.
3. *La proporción de pacientes en ritmo sinusal de acuerdo con la clase de fármaco.*
4. *Análisis de calidad de vida.* Una valoración de la calidad de vida será parte del análisis principal: los pacientes contestarán el cuestionario EQ-5D al inicio y al final del estudio (visita basal y a los 12 meses). La calidad de vida también se evaluará en un subestudio utilizando el cuestionario AFSS específico para FA, aplicado también en la visita basal y a los 12 meses.⁵⁻⁷
5. *Análisis Secundario.* El análisis secundario, incluyendo comparación entre grupos en relación al índice de eventos cardiovasculares se realizará con y sin ajuste sobre las covariables como sexo, género, y duración previa de la enfermedad utilizando modelos de regresión logística. Una lista exhaustiva de las covariables utilizadas se presentará en la versión final de SAP (*statistical analysis plan*). Los resultados se presentarán con porcentajes sin ajuste y ajustados, e índice de probabilidades O.R. (Odds ratio) sin ajuste y ajustado.

Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico: De acuerdo al estudio de registro de alteración del

ritmo cardíaco en la fibrilación auricular RECORDAF, y con el fin de obtener un índice de éxito (definido en la evaluación primaria) de 50% a un año y con una precisión de 3% para 95% de intervalo de confianza, se calculó un tamaño de muestra de 864 pacientes evaluables. Contemplando un porcentaje de pérdida de 25% a un año de seguimiento, se calculó incluir un mínimo de 1152 pacientes.

Información descriptiva (incluyendo demografía, antecedentes médicos, naturaleza, duración y severidad de la enfermedad, comorbilidades, tratamiento actual o ausencia de tratamiento) se resumirá dentro del conteo de datos disponibles, promedio, desviación estándar, mínimo, máximo, mediana, intervalo de confianza de 95% del promedio para variables cuantitativas y recuentos y porcentajes con intervalo de confianza de 95%, de la población para datos categóricos. Se utilizarán modelos de regresión logística para el análisis de los datos controlando para las dos estrategias de tratamiento de la FA.

Estado actual del Registro

Actualmente el ReMeFA ha cerrado su reclutamiento con la inclusión de 1205 pacientes, quienes fueron seleccionados por 80 Electrofisiólogos, Cardiólogos e Internistas distribuidos a lo largo de la República Mexicana. Se incluyeron en promedio 15 pacientes por centro. Se seleccionaron 1201 pacientes con FA. El estado de la República que incluyó mayor número de casos fue el Distrito Federal.

Discusión

En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez del trabajo prospectivo de arritmias en urgencias del 1° de enero al 30 de junio de 2007, de 5083 pacientes que acudieron al servicio de urgencias, hubo 561 pacientes (11%) cuyo motivo de consulta, fue algún tipo de arritmias; de éstos, 126 (22.45%) tuvieron FA crónica y 29 (5%) FA de reciente inicio. En el mismo Instituto la frecuencia de FA en la consulta de la clínica de arritmias representa 6.3% de los pacientes y esta incluido como diagnóstico en 14% de los pacientes que egresan del hospital, ya sea como diagnóstico primario o asociado a algún tipo de cardiopatía.^{8,9} La FA está asociada significativamente con síntomas de morbilidad y con una reducción en la calidad de vida, así como un aumento en el riesgo de complicaciones embólicas, tales como accidente cerebrovascular (15% a 25% de los accidentes isquémicos se considera que ocurren como consecuencia de FA y muerte).¹⁰ Una frecuencia ventricular rápida, de largo plazo, puede resultar en una miocardiopatía inducida por taquicardia.^{11,12} Por contraparte, también una frecuencia ventricular lenta es causante de morbimortalidad.¹³ La FA es la causa más común de hospitalización por arritmias y, un motivo frecuente de cardioversión eléctrica en los servicios de urgencias.¹⁴ Al ir aumentando los índices de hospitalización por FA,¹⁵ un manejo óptimo de esta creciente población de pacientes representa un desafío terapéutico importante.¹⁶

Dadas las limitaciones de los fármacos antiarrítmicos disponibles actualmente, el tratamiento crónico de la FA sigue siendo difícil tanto para el paciente, como para el médico. Las guías clínicas de tratamiento ACC/AHA/ESC¹⁷ reflejan el hecho de que, hasta el momento, no existen

agentes antiarrítmicos verdaderamente seguros y efectivos para la prevención de FA que sean apropiados para la mayoría de los pacientes. Mientras que las estrategias iniciales se enfocaron principalmente en la restauración y mantenimiento del ritmo sinusal,¹⁷ han avanzado ahora hacia el control de la frecuencia y la anticoagulación, con el control del ritmo reservado para pacientes altamente sintomáticos.¹⁸ En el estudio de Investigación de "Seguimiento de la fibrilación auricular con manejo del ritmo", el mayor de los estudios de evaluación de tratamientos de ritmo *versus* frecuencia, no se observó una diferencia significativa entre las estrategias de tratamiento con respecto a la mortalidad general (criterio principal de valoración) o el criterio secundario de valoración compuesto de mortalidad total, accidente cerebrovascular discapacitante o encefalopatía anóxica, sangrado mayor o paro cardíaco.¹⁹ Los resultados del estudio "Control de frecuencia *versus* cardioversión eléctrica para fibrilación auricular persistente (RACE)" apoyó estos hallazgos,²⁰ al igual que lo hicieron los estudios de Intervención farmacológica en fibrilación auricular (PIAF)²¹ y Estrategias de tratamiento para fibrilación auricular (STAF).²²

En ambos estudios, AFFIRM¹⁹⁻²³ y RACE²⁰ ocurrió que los pacientes en el grupo de control del ritmo presentaron una tasa más alta de hospitalización así como una tendencia de mayor mortalidad a través del tiempo.

Por otra parte, los fármacos antiarrítmicos disponibles actualmente tienen limitaciones, frecuentemente por su falta de eficacia o sus efectos secundarios.²⁴ Por ejemplo, los fármacos antiarrítmicos de clase I son apropiados para el tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con una cardiopatía estructural mínima o inexistente. Sin embargo, en los pacientes con una cardiopatía subyacente significativa, en especial si se trata de una enfermedad coronaria, estos fármacos no pueden utilizarse debido a sus posibles efectos proarrítmicos. Las guías de tratamiento actuales desaconsejan también su empleo en los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda. En cambio, la amiodarona es muy eficaz para mantener el ritmo sinusal después de la cardioversión. Sin embargo, el empleo de este fármaco se asocia con frecuencia a la aparición de efectos secundarios no cardíacos (efectos adversos tiroideos, pulmonares o cutáneo) que limitan su empleo en muchos pacientes. La dronedarona es uno de estos nuevos compuestos desarrollados para el tratamiento de la FA.^{25,26} Es un nuevo derivado sintético de la amiodarona, no yodado con una sulfonamida en el anillo benzofurano (antiarrítmico clase III) y posee algunas características de las cuatro clases de antiarrítmicos de la clasificación de Vaughan Williams.

Conclusión

El Registro Mexicano de FA permitirá por primera vez contar con información de más de 1201 pacientes mexicanos con FA. Ello dará a conocer el estado actual del tratamiento de estos pacientes en nuestro país.

Agradecimiento

Este registro recibe fondos irrestrictos de Sanofi-Aventis México. Agradecemos la entusiasta colaboración de todos

los investigadores para el reclutamiento de los pacientes incluidos. Agradecemos la enorme colaboración y entusiasmo del grupo Sanofi-Aventis México, muy especialmente a la Dra. Judith Díaz, María Félix Rodríguez, Alma Ramos, Claudia Rivas Peña, Cyrenia Sánchez Flores y Alejandra Gómez.

Médicos Participantes:

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, Cordero 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:** Cortes Lawrenz J; **Yucatán:** Barrera Bustillos MR, Millán Gómez F.

Referencias

1. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, et al. American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology Board ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. 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 and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-1266.
2. Greenlee RT, Vidaillet H. Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:7-14.
3. 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;285:2370-2375.
4. 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: 119-125.

5. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQoL Group. *Ann Med* 2001;33:337-343.
6. Kind P, Dolan P, Gudex C. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ* 1998;316:736-741.
7. Dorian P, Paquette M, Newman D, et al. Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Ame Heart J* 2002;143:984-990.
8. Márquez MF, González Hermosillo JA, Cárdenas M. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. *Arch Cardiol Mex* 2006;76:231-236.
9. Miranda Malpica E, Peña Duque MA, Castellanos J, et al. Predictors of mortality and adverse outcome in elderly high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiol Mex* 2007;77:194-199.
10. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980-1998. *Am J Epidemiol* 2002;155:819-826.
11. Constante Sotelo JL, Méndez Domínguez A. Cardiopatía reumática: Causa de enfermedad vascular cerebral en el instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. *Arch Cardiol Mex* 2006;76:47-51.
12. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: a 20-year follow-up of the Renfrew-Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-354.
13. Cosío FG, Richman HG. Fibrilación y flutter auricular con frecuencia ventricular lenta. *Arch Inst Cardiol Mex* 1976;46:213-221.
14. Sánchez Díaz CJ, González Carmona VM, Ruesga Zamora E, et al. Cardioversión eléctrica en el servicio de urgencias experiencia de 1000 casos. *Arch Inst Cardiol Mex* 1987;57:387-394.
15. Lasses, Ojeda LA. Arritmias cardíacas en los ancianos. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:S106-110.
16. Vidaillet H, Greenlee RT. Rate control versus rhythm control. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20:15-20.
17. 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: Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:257-354.
18. Snow V, Weiss KB, Le Fevre M. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2003;139:1009-1017.
19. Wyse DG, Waldo AL, Dimarco JP. For the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
20. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-1840.
21. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet* 2000;9244:1789-1794.
22. 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 (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-1696.
23. The AFFIRM first antiarrhythmic drug substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:20-29.
24. Rivera Rodríguez L. Fibrilación atrial: control del ritmo vs control de la frecuencia. *Arch Cardiol Mex* 2006;76:S193-195.
25. Hohnloser SH, Crijns HJGM, Van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360: 678-688.
26. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedrone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-999.