

Cox-maze III versus Cox-maze IV. Resultados a largo plazo

Ovidio A. García-Villarreal

Departamento de Cirugía Cardíaca Adultos, Hospital de Cardiología UMAE 34, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

Objetivo. Comparar la eficacia del procedimiento de Cox-maze III mediante corte-y-sutura con el procedimiento de Cox-maze IV aplicando radiofrecuencia intraoperatoria con una pinza bipolar.

Material. De enero del 2011 a Octubre del 2014, se operaron 50 pacientes de cirugía para fibrilación auricular. Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía valvular mitral como enfermedad predominante, y secundariamente se les realizó un procedimiento quirúrgico para eliminar la fibrilación atrial. Se dividieron en dos grupos. Grupo I (Cox-maze III, corte-y-sutura) y Grupo II (Cox-maze IV, radiofrecuencia bipolar). El Grupo I constó de 36 pacientes, y el Grupo II de 14 pacientes. Todos los casos tenían fibrilación auricular de más de 1 año de evolución. El punto final del estudio fue la ausencia de fibrilación auricular.

Resultados. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las características basales ni operatorias de ambos grupos. La mortalidad operatoria fue de 2 casos para el Grupo I vs 0 en el Grupo II ($p = 0.9$). En un seguimiento de 5 años a 12 meses, media = 29 meses (2 años 5 meses) 92%, 89%, 86%, 83.3% y 80.5% del Grupo I estuvieron en ritmo sinusal a los 5, 4, 3, 2 y 1 año, contra 50%, 50%, 42.8%, 35.7%, y 28.5% respectivamente del Grupo II ($p < 0.001$).

Conclusiones. El procedimiento de Cox-maze III clásico de corte-y-sutura mostró superioridad para eliminar la fibrilación auricular sobre el Cox-maze IV con pinza bipolar de radiofrecuencia en pacientes con enfermedad valvular mitral y fibrilación auricular concomitante.

Palabras Clave: Aurícula; Arritmia; Cox-maze, Fibrilación auricular; Procedimientos quirúrgicos cardíacos

Aim. To compare the efficacy of the Cox-maze III procedure by cut-and-sew versus the Cox-maze IV procedure by means of an intraoperative bipolar clamp radiofrequency ablation.

Material. From January 2011 to October 2014, 50 patients with atrial fibrillation were operated on. All cases were undertaken mitral valve surgery as principal disease. In addition, a surgical procedure was performed as treatment for atrial fibrillation. All cases were divided into two groups. Group I (Cox-maze III, cut-and-sew) and Group II (Cox-maze IV, intraoperative radiofrequency ablation). Thirty six patients were in Group I, and 14 in Group II. All patients had persistent long-standing longer than one year. Final end-point was freedom of atrial fibrillation.

Results. There was no statistically significant difference in pre-operative characteristics between both groups. Operative mortality was 2 cases in Group I vs no cases in Group II ($p = 0.9$). At a large follow-up from 5 year to 12 months, mean = 29 months (2 year with 5 months) 92%, 89%, 86%, 83.3% and 80.5% in Group I were free of atrial fibrillation at 5, 4, 3, 2 and 1 year, versus 50%, 50%, 42.8%, 35.7%, and 28.5% respectively in Group II ($p < 0.001$).

Conclusions. The standard Cox-maze III procedure cut-and-sew showed superiority over the Cox-maze IV procedure by radiofrequent bipolar clamp in order to eliminate atrial fibrillation in patients with mitral valve disease.

Key Words: Auricula; Arrhythmia; Atrial fibrillation; Cox-maze; Cardiac surgical procedures

(Cir Card Mex 2016; 1(4): 119-123)

© 2016 por la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardíaca, A.C.



La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en el mundo entero [1] cuya complicación más temida es la embolia. De hecho, es una enfermedad que causa la muerte por trombo-embolismo. La FA es respon-

sable del 25% de todos los accidentes vasculares cerebrales isquémicos trombóticos [2], los cuales son más letales comparados con otros de diferente etiología [3]. Según el estudio Framingham, el riesgo de un evento cardio-embólico aumenta hasta 5 veces con la presencia de FA [4]. Hasta el 90% de los trombos potencialmente embólicos se forman en la oreja izquierda (OI) [5,6], la cual es eliminada como parte del

Autor responsable: Dr. Ovidio A. García-Villarreal
Correio electrónico: ovidiocardiotor@gmail.com

procedimiento de Cox-maze [7]. Independientemente de su origen, la sola presencia de FA puede ser motivo para anticoagulación oral a largo plazo. Dada la complejidad en el manejo de los anticoagulantes orales, cuando el INR sobrepasa la cifra de 3.0, la posibilidad de hemorragia intracranial es de 1 a 2.5% anual [8, 9], especialmente en pacientes mayores a 65 años de edad [10]. Por otra parte, los nuevos anticoagulantes orales no han probado tener efectividad en los pacientes con FA de origen valvular [11]. En nuestra experiencia, 48% de los pacientes con enfermedad valvular mitral con indicación quirúrgica exhiben FA crónica. La experiencia inicial con el procedimiento de Cox-maze III para eliminar la FA crónica (persistente de larga evolución) asociada a enfermedad valvular mitral (VM) ha sido previamente reportada por nosotros [12], siendo comparable con los reportados inicialmente por Cox et al. [13] en este tipo específico de pacientes. En este artículo se reportan los resultados a largo plazo del procedimiento de Cox-maze III en este mismo rubro de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre Enero del 2011 y Octubre del 2014, se operaron 50 pacientes de cirugía valvular mitral y procedimiento de Cox-maze III ó IV. Se dividieron en dos grupos según el procedimiento de Cox-maze realizado; Grupo I (Cox-maze III estándar de corte-y-sutura) con 36 casos, y Grupo II (Cox-maze IV con aplicación intraoperatoria de radiofrecuencia bipolar) con 14 casos. Las características basales preoperatorias de ambos grupos se muestra en la **Tabla 1**. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. La duración preoperatoria de la FA en todos los casos fue superior a 1 año de evolución. Todos los pacientes se sometieron a cirugía valvular mitral como procedimiento primario por enfermedad mitral reumática. Como punto final a analizar se consideró la ausencia de FA. El rastreo del ritmo cardíaco se realizó mediante estudio holter de 24 horas. El seguimiento de ambos grupos fue de 5 años a 12 meses, media = 29 meses (2 años 5 meses).

Todos los casos se realizaron bajo el modelo estándar de cirugía valvular mitral vía esternotomía media y en derivación cardiopulmonar. En los casos del Grupo I se realizó un procedimiento de Cox-maze III clásico estándar de corte-y-sutura exclusivamente, siguiendo un patrón completo y bi-atrial de las incisiones quirúrgicas, según ha sido descrito por Cox et al [7]. En los casos del Grupo II, se utilizó una pinza bipolar para la aplicación de radiofrecuencia intraoperatoria al tiempo de la cirugía mitral.

La prueba de Chi cuadrada se utilizó para la asociación entre dos variables categóricas. Finalmente, se utilizó un paquete estadístico SSPS (versión 15.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Los resultados de ambos grupos se resumen en la **Tabla 2**. Hubo 2 casos de mortalidad operatoria, ambos en el grupo I (1 caso por hipotensión sostenida y choque cardiogénico después de la administración intravenosa de amiodarona en quirófano, y 1 caso por respuesta hepatotóxica fulminante a la administración de amiodarona intravenosa en UCI) [14]. Hubo 3 casos de reoperación por sangrado, 2 en el Grupo I y

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.

VARIABLE	Grupo I	Grupo II	Valor de p
Tipo Cox-maze	III (corte-y-sutura)	IV (RF)	NA
Total pacientes	36	14	0.313
Edad (años)	51.7 ± 8.4	56 ± 6.5	0.365
Mujeres	26	9	0.582
Hombres	10	5	0.582
CF (NYHA)	2.4 ± 0.5	2.1 ± 0.4	0.297
Mitral	36	14	0.333
Stroke	4	3	0.283
Duración FA (años)	4.9 ± 2.1	3.1 ± 1.3	0.279
Tamaño AI (cm)*	6.1x7.4x6.2	5.8x7.2x5.9	0.306
Trombo AI*	8	1	0.223
FEVI	53.5 ± 6	51.4 ± 7	0.309
PSAP (mm Hg)	50 ± 16	61 ± 13	0.421
Antiarrítmicos (≥2)	36	14	0.313
Síntomas FA	36	14	0.313
Diabetes	5	3	0.308
Hipertensión	7	5	0.256

El tamaño de la aurícula izquierda es obtenido en centímetros por ETT bidimensional como diámetros supero-inferior x anteroposterior x transverso.

AI= aurícula izquierda, FEVI= fracción de eyección del ventrículo izquierdo, PSAP= presión sistólica de la arteria pulmonar, RF= Radiofrecuencia bipolar intraoperatoria.

1 en el Grupo II (p=0.652). Los tiempo de circulación extracorpórea como los de pinzado aórtico fueron más largos en el Grupo I (175 ± 22 min, y 135 ± 28 min, respectivamente) que en el Grupo II (142 ± 31 min, y 106 ± 22 min, respectivamente). Sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa (p=0.399, y p=0.371, respectivamente). Se observó una fuerte tendencia hacia la colocación de bioprótesis mitral en el Grupo I (28 casos) que en el Grupo II (2 casos), con un valor de p < 0.001. En el análisis del punto final, en un seguimiento de 5 años a 12 meses, media = 29 meses (2 años 5 meses), 33 (92%), 32 (89%), 31 (86%), 30 (83.3%) y 29 (80.5%) pacientes del Grupo I estuvieron libres de FA a los 1, 2, 3, 4 y 5 años, contra 7 (50%), 7 (50%), 6 (42.8%), 5 (35.7%), y 4 (28.5%) respectivamente del Grupo II (p<0.05 en todos los rubros) (Figura 1). En cuanto a la libertad de anticoagulación oral, 27 (75%), 27(50%), 26(72%), 25(69%), y 24 (67%) pacientes del Grupo I, contra 3(21%), 3(21%), 2(14%), 2 (14%), y 2(14%) pacientes del Grupo II estuvieron libres de anticoagulación oral a largo plazo (p < 0.05 en todos los casos). Para el rubro de medicamentos antiarrítmicos, 33(92%), 30(83%), 29(81%), 27(75%), y 25(69%) en el Grupo I contra 7(50%), 7(50%), 4(29%), 3(21%), y 3(21%) del Grupo II estaban libres de cualquier medicamento antiarrítmico a largo plazo (p<0.05 en todas las categorías) (**Tabla 3**). En cuanto a la instalación de macapaso definitivo, se observó que esto fue necesario en 3 casos del Grupo I (8.8%) y en ningún caso en el Grupo II, manteniéndose la misma cifra durante

Tabla 2. Resultados en ambos grupos de pacientes.

VARIABLE	Grupo I	Grupo II	Valor de p
Tipo Cox-maze	III (corte-y-sutura)	IV (RF)	NA
Mitral	36	14	0.313
Reparación mitral	2	3	0.308
Bioprótesis mitral	28	2	< 0.001
Prótesis mecánica	6	9	0.297
Otros (adicional a mitral)	5	2	0.265
DCP (min)	175 ± 22	142 ± 31	0.399
Pinzado Aórtico (min)	135 ± 28	106 ± 22	0.371
Sangrado postopera- torio (mL)	555 ± 218	666 ± 222	0.462
Reoperación por sangrado	2	1	0.652
Stroke	0	1	0.744
Estancia UCI	4 ± 2	3 ± 2	0.283
Estancia piso	8 ± 6	9 ± 2	0.268
Mortalidad operatoria	2	0	0.923
Libres de FA	33 (92%)	7 (53%)	< 0.001

todo el seguimiento. Sin embargo, esto no tuvo significancia estadística (p=0.30).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados confirman que la mejor opción de tratamiento quirúrgico para la FA sigue siendo el procedimiento de Cox-maze III estándar mediante corte- y-sutura, aún para pacientes pertenecientes al grupo de enfermedad valvular mitral reumática. Los resultados reportados por diversos autores acerca del éxito obtenido empleando el procedimiento de Cox-maze III varía desde el 76% al 99% con ausencia de FA [15-17].

El procedimiento de Cox-maze se diseñó para eliminar todo tipo de FA y de flutter auricular. El primer procedimiento quirúrgico que se utilizó para eliminar la FA en un ser hu-

mano fue la trans-sección auricular el 13 de octubre de 1986 [18]. Desde su aparición inicial como Cox-maze I el 25 de septiembre de 1987 [18], este procedimiento ha sufrido diversas modificaciones. A partir abril de 1992 se empezó a utilizar el Cox-maze III mediante la técnica de corte-y-sutura, tal como lo conocemos hasta nuestros días [19].

Inicialmente, de acuerdo a la teoría de Allesie [20], se había pensado exclusivamente que la FA sucede en base a marco circuitos de re-entrada localizados en ambas aurículas. Consecuentemente, el procedimiento de Cox- maze fue diseñado en base a varias incisiones quirúrgicas realizadas en las aurículas en un intento por evitar que las aurículas fibrilen [21]. Actualmente es sabido que la génesis de la FA sucede en base a triggers ó gatillos disparadores localizados habitualmente en las venas pulmonares y atrio de la aurícula izquierda que las contiene [22]. El mantenimiento de la misma está regulada por la existencia de uno ó varios macro circuitos de re-entrada en una ó en ambas aurículas [23].

Uno de los puntos fundamentales a considerar en el marco teórico del desarrollo del procedimiento de Cox-maze es que el fibrocito no puede conducir estímulo eléctrico alguno. Así, la creación de incisiones quirúrgicas con la consecuente formación de fibrocitos permite que éstas actúen como barreras eléctricas que impiden la propagación del estímulo eléctrico. Cox descubrió que ha sido los macro-circuitos de re-entrada que mantienen la FA son mayores a 5 cm de diámetro. Esta es la base del diseño del procedimiento original de Cox-maze III [24].

Desde su creación, el Cox-maze III ha sido severamente criticado debido a su alto grado de complejidad e invasividad. Es una cirugía que se realiza en circulación extracorpórea. Además, en una escala de 1 al 10 en grado de dificultad, esta operación ha sido evaluada en 9.5 [25]. Las fuentes de energía ha surgido como alternativa a las incisiones quirúrgicas en base a la quemadura, dado que éstas también generan fibrocitos. La radiofrecuencia y la cryo-lesión son las más utilizadas [26]. La radiofrecuencia bipolar ha probado ser superior a la unipolar. Cuando se utiliza radiofrecuencia unipolar no se puede garantizar la transmuralidad ni la uniformidad de la quemadura linear [27]. Todos nuestros casos del Grupo II fueron realizados utilizando RF bipolar. Existen detalles técnicos que pudieran explicar la superioridad del corte-y-sutura sobre la radiofrecuencia bipolar. Primero, en el corte y sutura no hay duda, se corta y se sutura. La división del tejido es inmediata, mientras que con la aplicación de radiofrecuen-

Tabla 3. Seguimiento a largo plazo en ambos grupos de pacientes.

	Libres de Fibrilación Auricular			Libres de AVK			Libres de Antiarrítmicos		
3 meses	33(92%)	7(50%)	0.0009	27(75%)	3(21%)	0.0005	33(92%)	7(50%)	0.0009
6 meses	33(92%)	7(50%)	0.0009	27(75%)	3(21%)	0.0005	33(92%)	7(50%)	0.0009
1 año	33(92%)	7(50%)	0.0009	27(75%)	3(21%)	0.0005	33(92%)	7(50%)	0.0009
2 años	32(89%)	7(50%)	0.0028	27(75%)	3(21%)	0.0005	30(83%)	7(50%)	0.0158
3 años	31(86%)	6(43%)	0.0017	26(72%)	2(14%)	0.0002	29(81%)	4(29%)	0.0004
4 años	30(83%)	5(36%)	0.0009	25(69%)	2(14%)	0.0004	27(75%)	3(21%)	0.0005
5 años	29(81%)	4(29%)	0.0004	24(67%)	2(14%)	0.0008	25(69%)	3(21%)	0.0021

Los valores en números decimales en la tercera columna de cada rubro indica el valor de p.

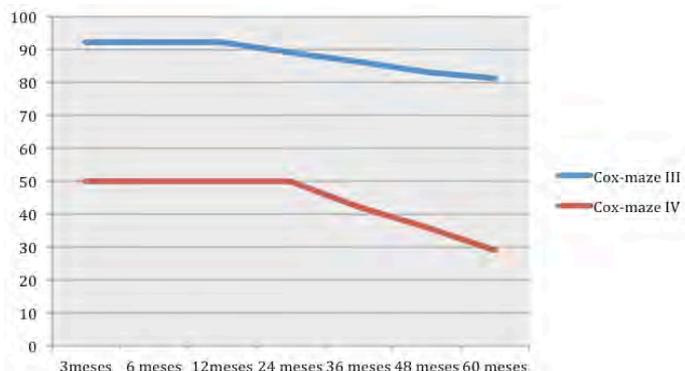


Figura 1. Distribución de los pacientes según el ritmo cardíaco al momento del seguimiento.

cia el bloqueo conductivo de los macrocircuitos de re-entrada está confinada a la fibrosis generada por la quemadura, la cual no siempre es inmediata. Segundo, el “planchado” para extender a la perfección la aurícula izquierda puede llegar a ser de difícil acceso. Tercero, la línea de quemadura pudiera tener un efecto aislante del estímulo eléctrico casi inmediato. Sin embargo, se ha comprobado que casi el 40% del área de la quemadura está dada por edema, en lugar de necrosis tisular. Estas áreas de edema al resolverse y desaparecer, pudieran generar hendiduras eléctricas en las mismas líneas de quemadura que pueden originar recidivas de la FA por re-entradas en esos niveles [28]. La casuística presentada en nuestro artículo ha demostrado una amplia superioridad del corte-y-sutura sobre la aplicación de radiofrecuencia bipolar para eliminar la FA persistente de larga evolución en los casos de enfermedad mitral concomitante. Estos resultados no sólo son superiores eliminando la FA en un seguimiento a mediano plazo (6 meses, 33[92%] vs 7[50%]; $p < 0.001$), sino que se mantienen en un seguimiento a largo plazo (29[81%] vs 4[29%]; $p < 0.001$).

Nuestro protocolo marca que después del tercer mes postoperatorio los medicamentos antiarrítmicos son suspendidos en ausencia de FA. Se ha tomado este tiempo debido a que es el tiempo que tardan las incisiones ó líneas de quemadura en resolverse del edema. De hecho, el edema como tal puede ser una fuente de generación de micro circuitos de re-entrada los cuales motivan la aparición de focos ectópicos disparadores de FA. Además, el edema tisular contribuye a hacer más corto el período refractario efectivo de las aurículas, lo cual es un factor predisponente para la aparición de FA. El período refractario efectivo se hace más pequeño, y la masa crítica necesaria para la formación de un macro circuito de re-entrada también [20]. Nosotros tuvimos sólo 3 casos (8%) en el Grupo I con necesidad de continuar el tratamiento con amiodarona más allá del tercer mes postoperatorio, y 7 casos (50%) en el Grupo II ($p < 0.001$). Quizá la explicación para este fenómeno es que el edema es más intenso en los casos de Cox-maze IV debido a la quemadura por radiofrecuencia bipolar. En un seguimiento a más largo plazo (5 años a 12 meses, media = 29 meses [2 años con 5 meses]) observamos que esta diferencia fue aún más marcada [33(92%), 30(83%),

29(81%), 27(75%) y 25(69%) en el Grupo I versus 7(50%), 7(50%), 4(29%), 3(21%) y 3(21%) en el Grupo II, a 1, 2, 3, 4, y 5 años respectivamente. Con excepción del segundo año de seguimiento ($p=0.0158$), todas las demás categorías mostraron una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Aunque existen reportes acerca de la no utilización de cryolesión en el procedimiento de Cox-maze [29], tradicionalmente la cryoablación ha sido considerado como parte complementaria en la ejecución del procedimiento de Cox-maze III ó IV. En nuestro grupo de pacientes operados tanto de Cox-maze III como de Cox-maze IV no utilizamos cryoablación debido a que no contamos con dicha tecnología en nuestras instalaciones hospitalarias. La alternativa sugerida por el Dr. James L. Cox fue realizar incisiones quirúrgicas directas dividiendo cada una de las fibras musculares bajo visión directa hasta alcanzar los anillos mitral y tricuspídeo en el istmo mitral y counter-lesions tricuspídeas, respectivamente. Independientemente de los buenos resultados obtenidos en este artículo, la opinión del autor es utilizar la cryolesión rutinariamente en todo procedimiento de Cox-maze.

La asociación entre FA y enfermedad del seno enfermo es bien conocida [30, 31]. Tradicionalmente se ha mencionado que la alta incidencia de colocación de marcapaso definitivo en el Cox-maze III pudiera estar relacionada con una enfermedad del seno subyacente previa a la cirugía y enmascarada por la FA. Así, cuando la FA se elimina la enfermedad del seno enfermo es reconocida. Al revisar la técnica operatoria del Cox-maze III, no existe ninguna razón de peso para pensar en que alguna de las incisiones quirúrgicas pudiera lesionar al nodo sinusal ó al atrio-ventricular. Otra de las explicaciones es que pudiera tener relación con el gran edema que se forma como resultado de la tracción sobre el plano auricular ejercida en el momento de la cirugía. La exposición necesaria para llevar a cabo el Cox-maze III es mucho mayor que para el Cox-maze IV. En nuestra serie, se observó que la implantación de marcapaso definitivo fue necesario en 3 casos del Grupo I (8%) y en ningún caso en el Grupo II ($p=0.30$). Cabe mencionar que los 3 casos de implante de marcapaso definitivo fueron debido a bradicardia sinusal inferior a 50 latidos por minuto acompañados por sintomatología clínica de bajo gasto cardíaco.

Uno de los objetivos finales más importantes que soportan la decisión de realizar un procedimiento de Cox-maze es evitar el uso de anticoagulantes orales a largo plazo. Nuestro protocolo indica el uso rutinario de anticoagulación oral formal (INR entre 2.0 a 3.5) durante los primeros tres meses postoperatorios, tiempo necesario para la evaluación a priori del ritmo cardíaco. Esto está fundamentado en que éste es el tiempo después del cual el edema de las incisiones quirúrgicas y líneas de quemadura ha desaparecido. Respecto a este punto, observamos una fuerte tendencia para la colocación de bioprótesis mitral cuando se realiza un procedimiento de Cox-maze III y cirugía valvular mitral ($p < 0.001$; 95% OR= 21 [95%CI, 3.87-113.88]). Creemos que la explicación para este fenómeno está fundamentado en dos situaciones en particular. La primera es que dado el gran margen de seguridad que representa el Cox-maze III para eliminar la FA, es bastante congruente que la elección del cirujano sea hacia un procedimiento que evite la anticoagulación oral. La bioprótesis mitral y la reparación valvular mitral representan esa opción. Sin embargo, dada la baja incidencia de reparación valvular mitral que se presenta en el paciente reumático (todos los casos fueron reumáticos), es preferible instalar una bioprótesis en este rubro de pacientes. De hecho, en esta serie, 28 casos en el grupo I y 2 en el Grupo II ($p < 0.001$) fueron bioprótesis mitrales. Cuando se conjuntaron todos estos factores, encontramos que la anticoagulación oral a largo plazo se pudo evitar en 27(75%), 27(75%), 26(72%), 25 (69%) y 24 (67%) pacientes del Grupo I versus 3(21%), 3(21%), 2(14%), 2(14%) y 2 (14%) pacientes del Grupo II a 1, 2, 3, 4 y 5 años, respectivamente ($p < 0.001$ para todos los casos).

En conclusión, los resultados mostrados en este estudio han probado que el procedimiento de Cox-maze III estándar de corte-y-sutura sigue siendo la mejor opción para tratar quirúrgicamente la FA. Debe remarcar que todos los pacientes operados en este estudio presentaban FA de larga evolución asociada a enfermedad valvular mitral, el cual es un sustrato muy difícil de tratar debido a la gran fibrosis tisular que actúa en forma diferente a la FA no valvular en cuanto la génesis de esta arritmia.

Limitaciones

Una de las principales limitaciones observadas en este estudio fue la falta de utilización de cryoablación en áreas críticas anteriormente mencionadas. También se debe considerar que la experiencia quirúrgica del autor fue mejorando a medida que se avanzaba en el tiempo. Esto pudiera representar una ventaja del Cox-maze III sobre el Cox-maze IV, dado que la gran mayoría de los casos en la parte final del estudio fueron Cox-maze III. Otra posible limitación es que este estudio se realizó en forma retrospectiva. Se necesitarán estudios comparativos en forma prospectiva y aleatorios para corroborar estos resultados.

FINANCIAMIENTO: Ninguno.

DECLARACIONES: El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Wyndham CRC. Atrial fibrillation. The most common arrhythmia. *Tex Heart Inst J* 2000; 27: 257-67.
2. Petersen P, Godtfredsen J. Risk factors for stroke in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1988; 9: 291-4.
3. Fisher CM. Reducing risk of cerebral embolism. *Geriatrics* 1979; 34: 59-66.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
5. Madden JL. Resection of the left auricular appendix; a prophylaxis for recurrent arterial emboli. *J Am Med Assoc* 1949; 140: 769-72.
6. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 755-9.
7. Vázquez E, Martín A, Pousibet H, Lozano C, Guzmán M, Tarabini A, et al. Utilización del tratamiento anticoagulante en los pacientes con fibrilación auricular no reumática. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:200-4.
8. Cox JL, Jaquiss RD, Schuessler RB, Boineau JP. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation: II. surgical technique of the maze III procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:485-95.
9. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. *Stroke*. 1995;26:1471-7. Facts and hypotheses.
10. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115:2689-96
11. Di Pascale G, Zagnoni S, Riva L. Novel oral anticoagulants and valvular atrial fibrillation: are they always contraindicated? *Intern Emerg Med* 2015; 10: 21-4.
12. Garcia-Villarreal OA. Procedimiento de Cox-maze III para eliminar la fibrilación auricular. Resultados preliminares. *Rev Mex Cir Card* 2015; 1: 45-50.
13. Ad N, Cox JL. Combined mitral valve surgery and the maze III procedure. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2002; 14: 206-9.
14. Garcia-Villarreal OA. Reacción hepatotóxica fulminante después de terapia con amiodarona intravenosa. *Rev Mex Cir Card* 2015; 1: 35-8.
15. Stulak JM, Sundt TM 3rd, Dearani JA, Daly RC, Orsulak TA, Schaff HV. Ten-year experience with the Cox-maze procedure for atrial fibrillation: how do we define success? *Ann Thorac Surg* 2007;83:1319-24.
16. Stulak JM, Suri RM, Burkhardt HM, Daly RC, Dearani JA, Greason KL, et al. Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades: are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1478-86
17. Khargi K, Hutten BA, Lemke B, Deneke T. Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:258-65.
18. Cox JL. The first Maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1093-7.
19. Cox JL. Comunicación personal. 2014.
20. Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke IM, Hollen J. Intra-atrial re-entry as a mechanism for atrial flutter induced by acetylcholine and rapid pacing in the dog. *Circulation* 1984;70:123-35.
21. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Kater KM, Ferguson Jr TB, Cain ME, et al. The electrophysiologic basis, surgical development and clinical results of the Maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. *The indian journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1994; 10:9-38.
22. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
23. Cox JL. Atrial fibrillation I: a new classification system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1686-92.
24. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Kater KM, Lappas DM. Five-year experience with the Maze Procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 814-24.
25. Cox JL. Atrial fibrillation II. Rationale for surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1822-8.
26. Garcia-Villarreal OA. Garcia-Villarreal OA. eComment. Alternative energy sources in surgery for atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15:128.
27. Bugge E, Nicholson IA, Thomas SP. Comparison of bipolar and unipolar radiofrequency ablation in an in vivo experimental model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:76- 82.
28. Arujuna A, Caulfield D, Karim R, Knowles B, Rhode K, Schaeffter T, et al. Acute pulmonary vein isolation is achieved by a combination of reversible and irreversible atrial injury after catheter ablation: evidence from magnetic resonance imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 691-700.
29. Gregori F Jr, Cordeiro CO, Couto WJ, da Silva SS, de Aquino WK, Nechar A Jr. Cox maze operation without cryoablation for the treatment of chronic atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:361-3.
30. Wolf RM, Glynn P, Hashemi S, Zarei K, Mitchell CC, Anderson ME, et al. Atrial fibrillation and sinus node dysfunction in human ankyrin-B syndrome: a computational analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 304: H1253-66.
31. Monfredi O, Boyett MR. Sick sinus syndrome and atrial fibrillation in older persons - A view from the sinoatrial nodal myocyte. *J Mol Cell Cardiol*. 2015; 83: 88-100.