

Fibrilación auricular y miocardiopatía auricular en 2025: una visión actualizada de su fisiopatología, diagnóstico y opciones terapéuticas

DOI: 10.5281/zenodo.15828618

Cerón-López, J.A. Vásquez-López, J.A. Cuadrado-Guevara, R.A.
Molina-Almeida, J.D. López-Garzón, N.A.

"Fibrilación Auricular y Miocardiopatía Auricular en 2025: una visión actualizada de su fisiopatología, diagnóstico y opciones terapéuticas"

SANUM 2025, 9(3) 76-87

AUTORES

Jonathan Alexander Cerón López M.D- Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. <https://orcid.org/0009-0004-8244-4031>

Jairo Alfonso Vásquez López - MD; M. Sc Magister en Ciencias Básicas Médicas, Facultad de Medicina, Universidad del Cauca. Popayán (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-3463-8024>

Robert Alexander Cuadrado Guevara M.D- Universidad Tecnológica de Pereira- Departamento de Medicina Interna- Clínica de los Rosales, Pereira, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-6599-7225>

Juan David Molina Almeida M.D- Universidad De Nariño, Nariño, Colombia.

Nelson Adolfo López Garzón M.D- Ph. D- Especialista en Cardiología, Universidad del Cauca, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-9816-684X>

Resumen

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente y se asocia estrechamente con la miocardiopatía auricular (MA), proceso patológico que altera tanto la estructura como la función de las aurículas. Factores como la hipertensión y la obesidad desempeñan roles fundamentales en el desarrollo de la MA y en la perpetuación de la FA, al favorecer el estiramiento auricular y activar respuestas neurohumorales. Además, la inflamación crónica y la fibrosis auricular constituyen ejes centrales en la progresión de estas condiciones, al alterar la homeostasis del calcio, promover el estrés oxidativo y activar el inflammasoma NLRP3. Una revisión bibliográfica realizada en bases de datos como PubMed, Scopus, Nature, ScienceDirect y Scielo permitió seleccionar 71 fuentes de 215 consultadas, evidenciando que la fibrosis interfiere con la conducción eléctrica, estabilizando circuitos de reentrada y perpetuando la arritmia. Herramientas diagnósticas, como la resonancia magnética cardíaca y el ratio CTx/PIIINP, resultan esenciales para evaluar la progresión y eficacia de tratamientos, incluyendo la ablación con catéter. Comprender mecanismos resulta crucial para optimizar estrategias preventivas y terapéuticas, fomentando intervenciones que modulen la inflamación y fibrosis auricular.

Palabras clave:

Fibrilación Auricular;
Miocardiopatías;
Inflammasomas;
Ablación por Catéter.

Atrial fibrillation and atrial cardiomyopathy in 2025: an updated overview of their pathophysiology, diagnosis, and therapeutic options

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia and is closely associated with atrial cardiomyopathy (AC), a pathological process that alters both the structure and function of the atria. Factors such as hypertension and obesity play fundamental roles in the development of AC and the perpetuation of AF by promoting atrial stretching and activating neurohumoral responses. Moreover, chronic inflammation and atrial fibrosis constitute central elements in the progression of these conditions by disrupting calcium homeostasis, promoting oxidative stress, and activating the NLRP3 inflammasome. A bibliographic review conducted using databases such as PubMed, Scopus, Nature, ScienceDirect, and SciELO allowed the selection of 71 sources from 215 consulted, demonstrating that fibrosis interferes with electrical conduction by stabilizing reentrant circuits and perpetuating the arrhythmia. Diagnostic tools, including cardiac magnetic resonance imaging and the CTx/PIIINP ratio, are essential for assessing the progression and efficacy of treatments, such as catheter ablation. Understanding these mechanisms is crucial for optimizing preventive and therapeutic strategies, fostering interventions that modulate atrial inflammation and fibrosis.

Key words:

Atrial Fibrillation;
Cardiomyopathies;
Inflammasomes;
Catheter Ablation.

Autor de Correspondencia:

Nelson Adolfo López Garzón.

nlmart99@hotmail.com

Tipo de artículo:

Artículo de revisión

Sección:

Medicina General.
Cardiología

F. recepción: 07-04-2025

F. aceptación: 12-06-2025

DOI: [10.5281/zenodo.15828618](https://doi.org/10.5281/zenodo.15828618)

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente, caracterizada por impulsos eléctricos anormales que sobrepasan el marcapasos natural del corazón y provocan contracciones irregulares y rápidas de las aurículas, lo que se traduce en síntomas como palpitaciones, disnea y fatiga (1,2,3). Su clasificación se basa en la persistencia del episodio, abarcando desde formas paroxísticas hasta la FA permanente, siendo más común en personas de edad avanzada y en aquellas que presentan condiciones asociadas como hipertensión, diabetes y obesidad, además de otros desencadenantes como el consumo excesivo de alcohol o el estrés (2,3,4). La gestión de la FA resulta desafiante, pues a pesar de que las opciones terapéuticas incluyen la ablación por catéter y la farmacoterapia, el tratamiento se ve limitado por la incompleta comprensión de su etiología.

En paralelo, la miocardiopatía auricular (MA) se define como un proceso patológico específico que afecta principalmente las aurículas, diferenciándose de otras miocardiopatías que comprometen la totalidad del corazón (4,5,6). Inicialmente descrita en 1972 para referirse a una condición hereditaria exclusiva de las aurículas, su concepto se ha ampliado para enfatizar su estrecha relación con la FA (5,6,7). La MA no solo se erige como una causa independiente de la FA, sino que también incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular asociado a esta arritmia, contribuyendo significativamente a su progresión mediante procesos fibrosantes que alteran la estructura y función auricular, favoreciendo el remodelado y la aparición de arritmias (7,8).

La interconexión entre la FA y la MA radica en que esta última actúa como un sustrato patológico subyacente que propicia el desarrollo de la arritmia. La MA se caracteriza por cambios estructurales, arquitectónicos y electrofisiológicos en las aurículas, creando un entorno que facilita tanto el inicio como la progresión de la FA (9,10,11,12). Además, la presencia de MA está asociada a peores resultados en procedimientos de ablación, ya sean realizados por catéter o quirúrgicamente, lo cual resalta la importancia de identificar y estudiar sus características para optimizar el manejo clínico de la FA (10,11,12).

Diversos factores de riesgo influyen en el desarrollo de la FA, algunos modificables y otros no. Entre los no modificables se destacan la edad avanzada, el género masculino, la predisposición genética y la etnia. Sin embargo, los factores modificables abren importantes oportunidades para la prevención, siendo la hipertensión arterial el factor de riesgo más prevalente, dado que incluso leves incrementos en la presión arterial elevan la probabilidad de aparición

de la FA. La obesidad, por su parte, también desempeña un papel determinante, ya que cada incremento de cinco unidades en el índice de masa corporal aumenta significativamente el riesgo de su aparición y recurrencia. La insuficiencia cardíaca y las enfermedades coronarias y vasculares, mediante mecanismos como el remodelado auricular y la hipercoagulabilidad, agravan el pronóstico de esta arritmia (12,13,14). Así, la implementación temprana de intervenciones basadas en cambios en el estilo de vida, tratamientos médicos y programas de rehabilitación cardíaca integral es esencial para reducir la incidencia de la FA y mejorar los resultados en salud cardiovascular (13,14,15).

El propósito de la presente revisión es ofrecer una visión integral sobre la fibrilación auricular y su asociación con la miocardiopatía auricular, haciendo hincapié en su impacto en la función cardiovascular y el pronóstico de los pacientes. Se abordan los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que incluyen alteraciones en la homeostasis del calcio, estrés oxidativo y la activación del inflammasoma NLRP3, procesos que se relacionan directamente con la aparición y progresión de la FA (9,10). Asimismo, se revisan las estrategias de manejo farmacológico y los avances recientes en técnicas de ablación con catéter, tales como la radiofrecuencia, el crioballoon y la ablación por campo pulsado, que han mejorado los resultados terapéuticos al abordar directamente las alteraciones estructurales y eléctricas de las aurículas (3,4,7).

Este proceso fibrosante, junto con la inflamación crónica y la senescencia celular, constituye un eje central en la progresión tanto de la FA como de la MA, impactando negativamente en la eficacia de las intervenciones terapéuticas (9,10,11,12).

La importancia del control de factores de riesgo, en particular la hipertensión y la obesidad, se destaca no solo por su contribución directa al desarrollo de la FA, sino también por su influencia en la progresión de la MA. La intervención temprana en estos factores modificables puede disminuir significativamente la incidencia de arritmias y mejorar la respuesta a tratamientos, reduciendo la morbilidad y la mortalidad asociadas a las complicaciones cardiovasculares (12,13,14).

Además, el uso de herramientas diagnósticas avanzadas, como la resonancia magnética cardíaca y la determinación de biomarcadores específicos, el ratio CTx/PIIINP, resulta esencial para evaluar la progresión de la enfermedad y el éxito de los tratamientos, incluida la ablación con catéter (7,8). Estas técnicas permiten identificar de manera temprana las alteraciones en la estructura auricular, facilitando la implementación de estrategias personalizadas de manejo.

Metodología

El propósito de esta revisión es ofrecer una visión integral sobre la fibrilación auricular (FA) y la miocardiopatía auricular (MA), explorando mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo y estrategias terapéuticas eficaces. Se hizo énfasis en tratamientos emergentes, como la ablación por catéter, y en un enfoque multidisciplinario que involucre cardiología y nutrición. Se analizaron estudios publicados entre enero de 2000 y enero de 2025, consultando bases de datos como PubMed, Scopus, Nature, ScienceDirect, Google Scholar y SciELO, en inglés y español. Los criterios de inclusión abarcaban artículos que discutían la relación entre FA, MA, complicaciones cardiovasculares y tratamientos disponibles, como la ablación de venas pulmonares y la farmacoterapia. Se revisaron ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas, prestando atención a la hipertensión, la obesidad y la fibrosis auricular. El análisis identificó patrones comunes, como áreas de bajo voltaje y progresión de la fibrosis, que incrementan el riesgo de insuficiencia cardíaca y accidentes cerebrovasculares. Los resultados subrayan la necesidad de un manejo integral para reducir complicaciones en pacientes con FA y MA.

Resultados

A lo largo de las últimas décadas, la comprensión de la fibrilación auricular (FA) y la miocardiopatía auricular ha avanzado notablemente, revelando una compleja red de interacciones moleculares y estructurales que subyacen en la enfermedad. La fisiopatología de la FA se caracteriza por una remodelación estructural que afecta tanto la anatomía como la función de las aurículas. En este contexto, la taquicardia auricular en FA eleva la carga intracelular de calcio (Ca^{2+}), lo que activa mecanismos protectores como la inactivación de los canales de Ca^{2+} tipo L, reduciendo de forma notable la duración del potencial de acción y el período refractario efectivo, condiciones que facilitan la formación de circuitos de reentrada (16,17,18). Este desequilibrio iónico provoca la alteración de las proteínas reguladoras del Ca^{2+} , lo que perpetúa la disfunción y, a su vez, activa proteasas como la calpaína, encargada de degradar tanto los canales de Ca^{2+} como las proteínas de acoplamiento excitación-contracción. Dichos procesos, aunque pueden parecer propios de una novela de ciencia ficción, son tan reales y complejos como el intrincado laberinto de un castillo encantado, donde cada puerta abierta a un nuevo mecanismo puede desencadenar eventos inesperados en el entramado celular.

Simultáneamente, la insuficiencia cardíaca (IC) y las enfermedades valvulares contribuyen al estiramiento de la pared auricular debido al incremento de presión

y volumen, lo que desencadena la fibrosis intersticial. Este fenómeno se relaciona directamente con el aumento de angiotensina II y TGF- β 1, dos moléculas fundamentales en la activación de vías fibroproliferativas que alteran la matriz extracelular y crean barreras para la conducción eléctrica, facilitando así los circuitos de reentrada (19,20,21). Además, la sobrecarga de Ca^{2+} no se queda atrás, pues activa proteasas y, a la par, el estrés oxidativo y la inflamación contribuyen a la degradación y alteración de las proteínas estructurales y funcionales. La remodelación de las conexinas, esenciales para la transmisión eléctrica, se ve comprometida, y la apoptosis de miocitos, exacerbada por la IC, agrava el adelgazamiento auricular y la fibrosis, formando un círculo vicioso que dificulta la reversión de la arritmia. Es casi como si el corazón, en un intento desesperado por mantenerse en pie, se autoconstruyera un entramado defectuoso que, a pesar de sus esfuerzos, resulta en un caos electrificante.

La inflamación crónica y el estrés oxidativo juegan un papel protagónico en el desarrollo de la miocardiopatía auricular, integrándose de manera casi teatral en el escenario del envejecimiento. Las citocinas proinflamatorias, como IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α , se erigen como los actores principales que alteran la homeostasis tisular del corazón (22,23,24,25). Estos mediadores, liberados en el contexto de la activación del inflammasoma Nlrp3, inducen daño celular al promover la disfunción mitocondrial y aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), lo que a su vez intensifica la respuesta inflamatoria. En un entorno donde cada molécula parece tener su propio drama, la activación del Nlrp3 se convierte en el catalizador que agrava el daño cardíaco y potencia la respuesta inflamatoria, demostrando que el corazón también puede tener sus momentos de rebelión contra el orden establecido.

Por otro lado, la senescencia celular y el fenotipo secretor asociado a la senescencia (FSAS) contribuyen a la generación de un microambiente inflamatorio que afecta de manera negativa a las células endoteliales y la función de los progenitores endoteliales (22,23,25). Este proceso, que recuerda a la acumulación de sabiduría (o de arrugas) en el organismo, favorece la aparición de una disfunción vascular que, en conjunto con la disbiosis de la microbiota intestinal, potencia la inflamación sistémica. La alteración de la barrera intestinal permite la translocación bacteriana, lo que incrementa los niveles de citocinas inflamatorias y crea un estado procoagulante, poniendo en jaque la integridad del sistema cardiovascular. Así, el envejecimiento y sus consecuencias moleculares se convierten en el telón de fondo de una patogenia que, aunque trágica en su avance, ofrece múltiples puntos de intervención terapéutica.

La remodelación auricular en la FA y la miocardiopatía auricular es un proceso multifacético que abarca tanto alteraciones eléctricas como estructurales. La

remodelación eléctrica, inducida por tasas auriculares persistentemente elevadas, conduce a un acortamiento del período refractario, lo que favorece la perpetuación de la arritmia (27,28,29). Este fenómeno, característico de la FA paroxística, puede evolucionar hacia formas más persistentes incluso en ausencia de una enfermedad cardíaca subyacente significativa (28,29,30). Paralelamente, la remodelación estructural se manifiesta en cambios en las dimensiones auriculares, alteraciones en la contractilidad y modificaciones a nivel ultraestructural, a menudo desencadenadas por condiciones como la hipertensión o la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). El estiramiento auricular y la activación neurohumoral no solo propician un ambiente propicio para la aparición de arritmias, sino que la propia FA, al generar sobrecarga hemodinámica, agrava esta remodelación, confirmando la interdependencia de estos procesos.

La fibrosis auricular se erige como uno de los elementos fundamentales en la persistencia de la FA, y su papel en la alteración de la electrofisiología cardíaca es innegable. Desde 1999, diversos estudios han evidenciado que el depósito excesivo de matriz extracelular interrumpe la continuidad de los haces musculares y, sumado a la proliferación de fibroblastos y su transformación en miofibroblastos, crea un sustrato apto para la formación de disparos ectópicos y circuitos de reentrada (30,31,32,33). Los modelos computacionales basados en imágenes por resonancia magnética (MRI) han aportado luz sobre la localización preferente de estos circuitos reentrantes en zonas con fibrosis parcial, donde se intercalan tejidos fibróticos y no fibróticos (30,31,35,36). La densidad y disposición heterogénea de la fibrosis en estas áreas se correlaciona con la estabilización de los circuitos, abriendo la puerta a terapias personalizadas que, mediante ablación guiada por modelos específicos del paciente, podrían revolucionar el manejo clínico de la FA (30,31,37). Esta compleja interacción, en la que la fibrosis no es simplemente un espectador sino un protagonista activo, destaca la importancia de abordar la enfermedad desde múltiples ángulos.

El diagnóstico de la FA y la miocardiopatía auricular se fundamenta en una serie de herramientas clínicas y tecnológicas que, al combinarse, ofrecen una visión integral de la condición. La palpación del pulso arterial y el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones siguen siendo pilares fundamentales para identificar irregularidades rítmicas en pacientes con síntomas como disnea, palpitaciones, síncope o dolor torácico (37,38,39). En situaciones en las que la FA es paroxística y el ECG estándar no logra capturar el episodio, se recurre a registros ambulatorios de ECG de 24 horas o dispositivos de monitoreo prolongado, lo que incrementa la sensibilidad diagnóstica. Además, el ratio CTx/PIIINP se presenta como un indicador crucial del equilibrio entre la degradación y la síntesis del colágeno en el tejido cardíaco (40,41,42,43). CTx, liberado durante la degradación del

colágeno tipo I, y PIIINP, marcador de síntesis activa del colágeno tipo III, permiten evaluar el recambio estructural y detectar un ambiente pro-fibrótico que podría favorecer alteraciones en la conducción eléctrica (41,44,45). La integración de estos biomarcadores con técnicas avanzadas de imagen, como la resonancia magnética cardíaca con realce tardío de gadolinio, proporciona una herramienta diagnóstica robusta y complementaria.

En la era de la medicina personalizada, emergen nuevos biomarcadores que permiten la detección temprana y la estratificación del riesgo en la miocardiopatía auricular. Las citoquinas de la familia de la interleucina-6, incluyendo IL-6, IL-11 y Oncostatin M, han captado la atención por su participación en procesos inflamatorios y fibróticos (46,47,48). IL-6, en particular, ejerce efectos duales al estimular la diferenciación de linfocitos Th17 y, al mismo tiempo, inhibir la formación de células T reguladoras, creando así un entorno proinflamatorio que puede desencadenar fibrosis (46,49). A este complejo entramado se suma el papel del microARN miR-21, un pequeño regulador génico cuya expresión se altera significativamente tras una lesión cardíaca (52,53,54). El miR-21, con su capacidad de modular la apoptosis y la fibrosis, se erige no solo como un marcador diagnóstico, sino también como un posible objetivo terapéutico, evidenciando la naturaleza dual de los procesos de protección y deterioro en el tejido cardíaco. Esta convergencia de marcadores moleculares abre nuevas vías para intervenciones terapéuticas precoces y personalizadas, brindando al clínico herramientas más precisas para anticipar y mitigar la progresión de la enfermedad.

El NT-proBNP se ha consolidado como un biomarcador esencial en el diagnóstico y la predicción de complicaciones en pacientes con FA e IC. Este péptido, liberado en respuesta al estrés hemodinámico, muestra niveles considerablemente elevados en la presencia de FA, diferenciándose de otras afecciones cardíacas y señalando la coexistencia de procesos patológicos cuando se asocia a la insuficiencia cardíaca (55,56,57). Su utilidad no se limita al diagnóstico, en el seguimiento de los pacientes, el NT-proBNP ha demostrado ser un predictor fiable de la aparición y progresión de la FA. En cuanto al tratamiento, la estrategia farmacológica continúa siendo la primera línea de abordaje, con el uso de fármacos antiarrítmicos que buscan restaurar y mantener el ritmo sinusal. Fármacos como la flecainida, propafenona, y los bloqueadores del canal de potasio IKr, a pesar de sus limitaciones y riesgos, siguen desempeñando un papel relevante en el manejo de la FA (58,59,60,61). La amiodarona, pese a su eficacia, es una espada de doble filo debido a su toxicidad multiorgánica. Frente a estos desafíos, las investigaciones recientes se han enfocado en el desarrollo de terapias específicas que ataquen exclusivamente los canales iónicos atriales, ofreciendo la promesa de un control del ritmo sin comprometer la seguridad del paciente. La ablación con catéter, en sus diversas modalidades

–incluyendo la radiofrecuencia (RF), la crioballoon (CBA) y la novedosa ablación por campo pulsado (PFA)– se erige como un avance revolucionario, proporcionando tasas de éxito superiores y tiempos de procedimiento reducidos (62,63,64).

La prevención de la miocardiopatía auricular no puede desvincularse del control de factores de riesgo como la hipertensión y la obesidad, condiciones que se han relacionado de manera ineludible con la disfunción cardiovascular (65,66,70,71). La obesidad, al inducir un estado inflamatorio crónico, desencadena una cascada de disfunciones vasculares, trombóticas y metabólicas, mientras que la hipertensión ejerce su influencia a través del aumento de la presión arterial y el estiramiento auricular (65,66,67). La pérdida de peso, incluso modesta, ha demostrado tener un impacto significativo en la reducción de las comorbilidades y en la mejora de la función cardiovascular. De forma casi poética, el control de estos factores no solo mitiga el riesgo de desarrollar FA y miocardiopatía auricular, sino que también puede revertir, en cierta medida, el daño estructural inducido por el exceso de presión y volumen, ofreciendo una ventana terapéutica en la que la intervención oportuna se traduce en una mejor calidad de vida (68,69,70,71).

El pronóstico en la miocardiopatía auricular se ve profundamente influenciado por la extensión de la fibrosis auricular, evidenciada por la presencia de áreas de bajo voltaje (LVA) en la aurícula izquierda. Estudios han demostrado que los pacientes con LVAs extensos (≥ 20 cm²) presentan un riesgo significativamente mayor de eventos adversos, tales como muerte, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular (ACV) (68). La asociación independiente entre la presencia de LVAs y estos eventos compuestos subraya la importancia de evaluar

el grado de fibrosis como un indicador pronóstico crucial, sin que la recurrencia de la FA en sí misma pueda explicar completamente estos desenlaces adversos. En este sentido, la miocardiopatía auricular se consolida como un factor determinante del mal pronóstico a largo plazo, y la cuantificación precisa de las LVAs se convierte en una herramienta invaluable para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas.

Finalmente, las complicaciones cardiovasculares asociadas a la miocardiopatía auricular y la FA se presentan como un desafío clínico mayúsculo, ya que su coexistencia incrementa significativamente el riesgo de mortalidad, hospitalización e insuficiencia cardíaca. Los pacientes con miocardiopatía dilatada o hipertrófica que desarrollan FA muestran tasas de mortalidad y eventos adversos superiores a las de sus contrapartes sin FA (69,70). En particular, la miocardiopatía restrictiva y la FA se asocian con un riesgo incrementado en un 79% de sufrir un ACV, lo que evidencia la urgente necesidad de estrategias terapéuticas integrales. La ablación por catéter, al restaurar el ritmo sinusal y mejorar la función ventricular, se destaca como un tratamiento prometedor que, además de mitigar los síntomas, puede reducir la mortalidad y mejorar el pronóstico a largo plazo (69,70,71). En este entramado de interacciones y complicaciones, el manejo adecuado de la FA y la miocardiopatía auricular requiere un enfoque multidisciplinario que abarque desde la prevención y el diagnóstico temprano hasta intervenciones terapéuticas personalizadas, recordándonos con un guiño a la ironía de la medicina que, a pesar de la complejidad del corazón, cada latido nos invita a descubrir nuevos caminos en la búsqueda de la salud (68,69,70,71). **Ver Figura No.1.**

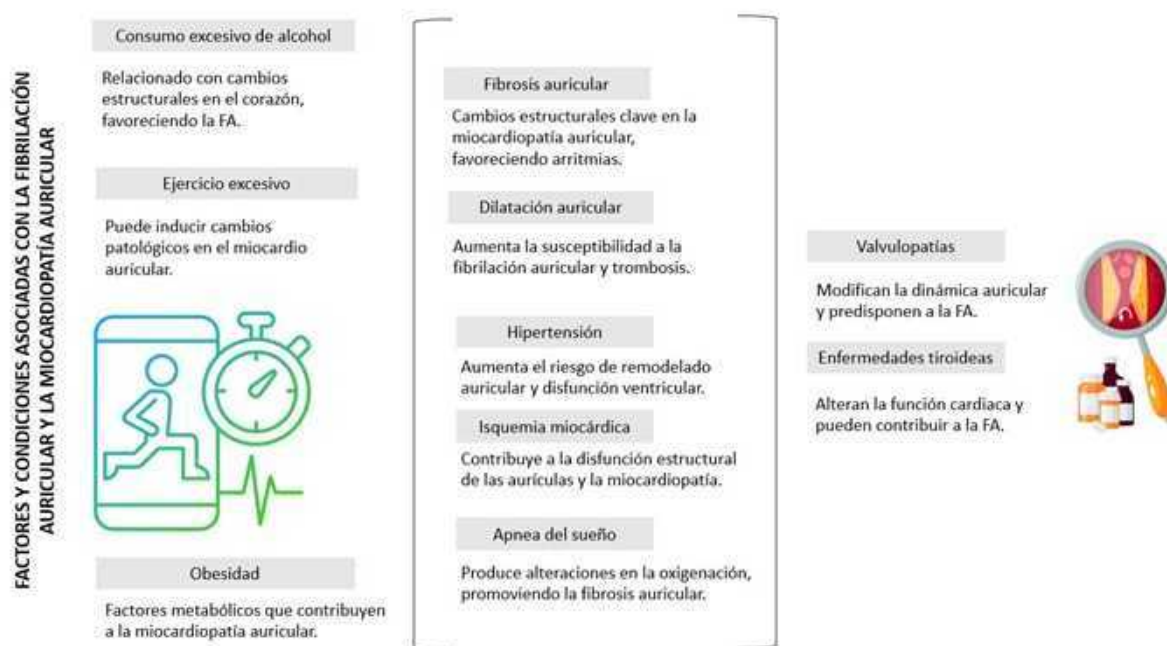


Figura No.1: Factores y condiciones asociadas con la fibrilación auricular y la miocardiopatía auricular. (Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas -(28,29,30, 65,66,67,69,70,71).

Discusión

La gestión de la FA y la MA sigue siendo un reto clínico, dada la complejidad de su diagnóstico y tratamiento. Si bien los tratamientos farmacológicos son fundamentales, los avances en la ablación con catéter ofrecen nuevas oportunidades terapéuticas, especialmente en pacientes con FA persistente o sintomática. La ablación, en particular el aislamiento de venas pulmonares, ha demostrado ser más efectiva que los medicamentos antiarrítmicos tradicionales, con mejoras significativas en términos de tasas de éxito y reducción de complicaciones. A pesar de estos avances, la implementación de tratamientos más selectivos y menos invasivos sigue siendo un área de investigación activa. Además, los estudios que evidencian la correlación entre la hipertensión, la obesidad y el desarrollo de FA y MA refuerzan la necesidad de un enfoque preventivo en la atención cardiovascular. En este contexto, la pérdida de peso y el control de la hipertensión se posicionan como estrategias clave para mejorar la salud cardiovascular. Por otro lado, la presencia de fibrosis en la aurícula izquierda, a través de áreas de bajo voltaje, resalta la importancia de la monitorización constante en pacientes con FA para prevenir complicaciones graves como insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular.

Discussion

Managing AF and AC remains a clinical challenge given the complexity of their diagnosis and treatment. While pharmacological treatments are fundamental, advances in catheter ablation provide new therapeutic opportunities, especially for patients with persistent or symptomatic AF. Pulmonary vein isolation, in particular, has demonstrated superior efficacy compared to traditional antiarrhythmic drugs, significantly improving success rates and reducing complications. Despite these advances, the development of more selective and less invasive treatments continues to be an active area of research. Studies demonstrating the correlation between hypertension, obesity, and the development of AF and AC underscore the need for a preventive approach in cardiovascular care. In this context, weight loss and blood pressure control are key strategies to improve overall cardiovascular health. Furthermore, the presence of fibrosis in the left atrium, evidenced by low-voltage areas, highlights the importance of continuous monitoring in AF patients to anticipate severe complications such as heart failure and stroke.

Conclusión

La FA y la MA son patologías interrelacionadas que impactan significativamente la salud cardiovascular, especialmente en poblaciones envejecidas. La FA, a pesar de ser uno de los trastornos cardíacos más comunes, sigue siendo un desafío debido a sus complicaciones y la variabilidad en su respuesta al tratamiento. Aunque el control farmacológico es el enfoque principal, los avances recientes en la ablación con catéter, como el aislamiento de venas pulmonares, y técnicas innovadoras como la ablación por radiofrecuencia y la criobalón, han mejorado la eficacia y la seguridad de los procedimientos. Además, el control adecuado de factores de riesgo como la hipertensión y la obesidad juega un papel crucial en la prevención de complicaciones graves, como la miocardiopatía auricular y el accidente cerebrovascular. La presencia de áreas de bajo voltaje en la aurícula izquierda, asociadas a fibrosis, representa un factor importante de pronóstico desfavorable. Por lo tanto, un enfoque integral y personalizado en el manejo de la FA y MA es esencial para mejorar los resultados a largo plazo de los pacientes. Recomendaciones para médicos. (28,29,30, 65,66,67,69,70,71).

1. Implementar un enfoque multidisciplinario en el manejo de la FA y MA, integrando cardiología, endocrinología y nutrición para abordar factores de riesgo subyacentes.
2. Considerar la ablación con catéter, particularmente el aislamiento de venas pulmonares, como opción de tratamiento en pacientes con FA persistente o sintomática que no responden a la farmacoterapia.
3. Priorizar la evaluación de la función cardíaca mediante electrocardiografía y ecocardiografía en pacientes con FA para identificar posibles áreas de bajo voltaje y fibrosis.
4. Realizar un manejo integral de la hipertensión y obesidad, promoviendo la pérdida de peso como estrategia clave para reducir el riesgo de progresión a miocardiopatía auricular.
5. Vigilar de cerca los efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos, especialmente en pacientes con enfermedades cardíacas estructurales, para evitar complicaciones adicionales.
6. Promover la educación al paciente sobre la importancia del control de la FA, la adherencia al tratamiento y la modificación de estilo de vida para prevenir complicaciones a largo plazo.
7. Participar activamente en la investigación de nuevas tecnologías, como la ablación por campo pulsado, que podrían ofrecer alternativas más seguras y eficaces en el tratamiento de la FA y MA.

Conclusion

Atrial fibrillation (AF) and atrial cardiomyopathy (AC) are interrelated pathologies that significantly impact cardiovascular health, particularly in the elderly. Despite being one of the most common cardiac disorders, AF remains challenging due to its complications and variable treatment responses. Although pharmacological management is the primary approach, recent advances in catheter ablation—such as pulmonary vein isolation, radio-frequency ablation, and cryoballoon techniques—have enhanced both efficacy and safety. Effective control of risk factors, notably hypertension and obesity, is crucial in preventing severe complications, including AC and stroke. The presence of low-voltage areas in the left atrium, associated with fibrosis, serves as an important unfavorable prognostic factor. Therefore, an integrated and personalized management approach for AF and AC is essential to improve long-term patient outcomes. Recommendations for Clinicians:

- 1. Implement a multidisciplinary approach that integrates cardiology, endocrinology, and nutrition to address underlying risk factors.*
- 2. Consider catheter ablation, particularly pulmonary vein isolation, for patients with persistent or symptomatic AF unresponsive to pharmacotherapy.*
- 3. Prioritize cardiac function evaluation through electrocardiography and echocardiography to detect low-voltage areas and fibrosis.*
- 4. Manage hypertension and obesity comprehensively, promoting weight loss as a key strategy to reduce progression to AC.*
- 5. Closely monitor pharmacological treatment side effects, especially in patients with structural heart disease.*
- 6. Educate patients on AF management, treatment adherence, and lifestyle modifications to prevent long-term complications.*
- 7. Actively participate in research on emerging technologies, such as pulsed field ablation, which may offer safer and more effective alternatives for treating AF and AC.*

Publicación

Este artículo no ha sido presentado en forma de comunicación oral o escrita en ningún congreso o jornada científica.

Financiación

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes con la revista SANUM científico-sanitaria.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Declaración sobre Inteligencias Artificial Generativa

Los autores declaran que no se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial generativa durante la concepción, redacción, análisis o edición de este manuscrito. Todo el contenido, incluyendo el desarrollo conceptual, la estructura editorial y la redacción final, fue elaborado exclusivamente por los autores humanos. Esta declaración se realiza en cumplimiento con las directrices establecidas por Nature, Elsevier, Springer, ICMJE y COPE.

Declaración de contribuciones de autoría

JACL: Revisión bibliográfica especializada, curación de datos, redacción del borrador original, integración de fuentes sobre remodelado auricular, fisiopatología e innovaciones diagnósticas en fibrilación auricular, edición y estructuración del manuscrito.

JAVL: Validación metodológica, análisis fisiopatológico detallado, contextualización de los hallazgos en ciencias básicas médicas, contribución en la elaboración del marco conceptual y revisión crítica del contenido.

RACG: Aporte clínico desde la medicina interna, análisis de implicaciones terapéuticas, revisión de guías actuales, participación en redacción de la sección terapéutica y ajuste de criterios clínicos aplicables a 2025.

JDMA: Apoyo en la recolección y síntesis de literatura clínica, colaboración en la sección de diagnóstico por imagen y biomarcadores, edición preliminar del manuscrito.

NALG: Supervisión académica general, integración del enfoque cardiológico, análisis crítico de las opciones terapéuticas contemporáneas, validación del contenido final y edición técnica especializada del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017 Apr 28;120(9):1501-1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732. PMID: 28450367; PMCID: PMC5500874.
2. Bizhanov KA, Abzaliev KB, Baimbetov AK, Sarsenbayeva AB, Lyan E. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023 Jan;34(1):153-165. doi: 10.1111/jce.15759. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36434795.
3. Brundel, B.J.J.M., Ai, X., Hills, M.T. et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers* 8, 21 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00347-9>
4. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, Kallergis EM, Ketikoglou DG. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol*. 2015 Nov;66(5):361-9. doi: 10.1016/j.jcc.2015.04.002. Epub 2015 May 7. PMID: 25959929.
5. Guichard JB, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy: A Useful Notion in Cardiac Disease Management or a Passing Fad? *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 8;70(6):756-765. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.033. PMID: 28774383.
6. Shoureshi P, Tan AY, Koneru J, Ellenbogen KA, Kaszala K, Huizar JF. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jun 4;83(22):2214-2232. doi: 10.1016/j.jacc.2024.03.416. PMID: 38811098.
7. Kittipibul V, Laufer-Perl M, Balakumaran K, Costanzo MR, Marwick TH, Alenezi F, Mohan RC, Thohan V, Bhatt K, Friedmann RH, Smart F, Eckman PM, Saraon T, Biegus J, Paitazoglou C, Hamid N, Amin R, Tong A, Fudim M. Atrial Mechanics, Atrial Cardiomyopathy and Impact of Atrial Interventions. *J Card Fail*. 2024 Oct;30(10):1355-1366. doi: 10.1016/j.cardfail.2024.06.017. PMID: 39389746.
8. Kariki O, Vlachos K, Dragasis S, Tsetika EG, Perlepe K, Saplaouras A, Nyktari E, Efremidis M, Letsas KP. Atrial cardiomyopathy: Diagnosis, clinical implications and unresolved issues in anticoagulation therapy. *J Electrocardiol*. 2023 Jan-Feb;76:1-10. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.012. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36370545.
9. Baman JR, Cox JL, McCarthy PM, Kim D, Patel RB, Passman RS, Wilcox JE. Atrial fibrillation and atrial cardiomyopathies. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021 Oct;32(10):2845-2853. doi: 10.1111/jce.15083. Epub 2021 Jul 16. PMID: 33993617; PMCID: PMC9008743.
10. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S; Document Reviewers: EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016 Oct;18(10):1455-1490. doi: 10.1093/europace/euw161. Epub 2016 Jul 8. PMID: 27402624; PMCID: PMC6392440.
11. Herraiz-Martínez A, Llach A, Tarifa C, Gandía J, Jiménez-Sabado V, Lozano-Velasco E, Serra SA, Vallmitjana A, Vázquez Ruiz de Castroviejo E, Benítez R, Aranega A, Muñoz-Guijosa C, Franco D, Cinca J, Hove-Madsen L. The 4q25 variant rs13143308T links risk of atrial fibrillation to defective calcium homeostasis. *Cardiovasc Res*. 2019 Mar 1;115(3):578-589. doi: 10.1093/cvr/cvy215. PMID: 30219899; PMCID: PMC6383060.
12. Kirchhof P, Kahr PC, Kaese S, Piccini I, Vokshi I, Scheld HH, Roterling H, Fortmueller L, Laakmann S, Verheule S, Schotten U, Fabritz L, Brown NA. PITX2c is expressed in the adult left atrium, and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011 Apr;4(2):123-33. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.958058. Epub 2011 Jan 31. PMID: 21282332.
13. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 6;63(17):1715-23. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.023. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24530673; PMCID: PMC4008692.
14. Brandes A, Smit MD, Nguyen BO, Rienstra M, Van Gelder IC. Risk Factor Management in Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018 Jun;7(2):118-127. doi: 10.15420/aer.2018.18.2. PMID: 29967684; PMCID: PMC6020195.
15. Gallagher C, Hendriks JM, Mahajan R, Middeldorp ME, Elliott AD, Pathak RK, Sanders P, Lau DH. Lifestyle management to prevent and treat atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016 Jul;14(7):799-809. doi: 10.1080/14779072.2016.1179581. Epub 2016 May 3. PMID: 27112903.
16. Jacob L. Nurse-led clinics for atrial fibrillation: managing risk factors. *Br J Nurs*. 2017 Dec 14;26(22):1245-1248. doi: 10.12968/bjon.2017.26.22.1245. PMID: 29240471.
17. Corradi D, Callegari S, Maestri R, et al. Structural remodeling in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 5, 782-796 (2008). <https://doi.org/10.1038/npcardio1370>
18. Ohkusa T, Ueyama T, Yamada J, Yano M, Fujumura Y, Esato K, Matsuzaki M. Alterations in cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ regulatory proteins in the atrial tissue of patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jul;34(1):255-63. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00169-2. PMID: 10400019.
19. Schoonderwoerd BA, Ausma J, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Blaauw EH, Van Gelder IC. Atrial ultrastructural changes during experimental atrial tachycardia depend on high ventricular rate. *J Car-*

- diovasc Electrophysiol. 2004 Oct;15(10):1167-74. doi: 10.1046/j.1540-8167.2004.03693.x. PMID: 15485442.
20. Suzuki K, Imajoh S, Emori Y, Kawasaki H, Minami Y, Ohno S. Calcium-activated neutral protease and its endogenous inhibitor. Activation at the cell membrane and biological function. FEBS Lett. 1987 Aug 17;220(2):271-7. doi: 10.1016/0014-5793(87)80828-1. PMID: 3038617.
21. Brundel BJ, Henning RH, Kampinga HH, Van Gelder IC, Crijns HJ. Molecular mechanisms of remodeling in human atrial fibrillation. Cardiovasc Res. 2002 May;54(2):315-24. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00222-5. PMID: 12062337.
22. Karakasis P, Theofilis P, Vlachakis PK, Korantzopoulos P, Patoulas D, Antoniadis AP, Fragakis N. Atrial Fibrrosis in Atrial Fibrillation: Mechanistic Insights, Diagnostic Challenges, and Emerging Therapeutic Targets. Int J Mol Sci. 2024 Dec 30;26(1):209. doi: 10.3390/ijms26010209. PMID: 39796066; PMCID: PMC11720255.
23. de Almeida AJPO, de Almeida Rezende MS, Dantas SH, de Lima Silva S, de Oliveira JCPL, de Lourdes Assunção Araújo de Azevedo F, Alves RMFR, de Menezes GMS, Dos Santos PF, Gonçalves TAF, Schini-Kerth VB, de Medeiros IA. Unveiling the Role of Inflammation and Oxidative Stress on Age-Related Cardiovascular Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2020 May 8;2020:1954398. doi: 10.1155/2020/1954398. PMID: 32454933; PMCID: PMC7232723.
24. Kumar M, Babaei P, Ji B, Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. Nutr Healthy Aging. 2016 Oct 27;4(1):3-16. doi: 10.3233/NHA-150002. PMID: 28035338; PMCID: PMC5166512.
25. Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. Blood. 1995 Jun 1;85(11):3144-9. PMID: 7756646.
26. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, Cesari M, Nourhashemi F. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. J Am Med Dir Assoc. 2013 Dec;14(12):877-82. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.009. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23792036.
27. McHugh D, Gil J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. J Cell Biol. 2018 Jan 2;217(1):65-77. doi: 10.1083/jcb.201708092. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29114066; PMCID: PMC5748990.
28. Murakata Y, Yamagami F, Murakoshi N, Xu D, Song Z, Li S, Okabe Y, Aonuma K, Yuan Z, Mori H, Aonuma K, Tajiri K, Ieda M. Electrical, structural, and autonomic atrial remodeling underlies atrial fibrillation in inflammatory atrial cardiomyopathy. Front Cardiovasc Med. 2023 Jan 19;9:1075358. doi: 10.3389/fcvm.2022.1075358. PMID: 36741841; PMCID: PMC9892626.
29. Schoonderwoerd BA, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, Crijns HJ. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. Prog Cardiovasc Dis. 2005 Nov-Dec;48(3):153-68. doi: 10.1016/j.pcad.2005.06.014. PMID: 16271942.
30. Beyer C, Tokarska L, Stühlinger M, Feuchtnner G, Hintringer F, Honold S, Fiedler L, Schönbauer MS, Schönbauer R, Plank F. Structural Cardiac Remodeling in Atrial Fibrillation. JACC Cardiovasc Imaging. 2021 Nov;14(11):2199-2208. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.04.027. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34147453.
31. Nattel S. How does fibrosis promote atrial fibrillation persistence: in silico findings, clinical observations, and experimental data. Cardiovasc Res. 2016 Jun 1;110(3):295-7. doi: 10.1093/cvr/cvw092. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27131507; PMCID: PMC4872882.
32. ue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. Cardiovasc Res. 2011 Mar 1;89(4):744-53. doi: 10.1093/cvr/cvq329. Epub 2010 Oct 20. PMID: 20962103; PMCID: PMC3039247.
33. lochiver S, Muñoz V, Vikstrom KL, Taffet SM, Berenfeld O, Jalife J. Electrotonic myofibroblast-to-myocyte coupling increases propensity to reentrant arrhythmias in two-dimensional cardiac monolayers. Biophys J. 2008 Nov 1;95(9):4469-80. doi: 10.1529/biophysj.108.136473. Epub 2008 Jul 25. PMID: 18658226; PMCID: PMC2567962.
34. Miragoli M, Salvarani N, Rohr S. Myofibroblasts induce ectopic activity in cardiac tissue. Circ Res. 2007 Oct 12;101(8):755-8. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.160549. Epub 2007 Sep 13. Erratum in: Circ Res. 2007 Nov 9;101(10):e114. PMID: 17872460.
35. McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K, Wilson B, Cates J, Harrison A, Ranjan R, Burgon NS, Greene T, Kim D, Dibella EV, Parker D, Macleod RS, Marrouche NF. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014 Feb;7(1):23-30. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000689. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24363354; PMCID: PMC4086672.
36. Allesie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, Crijns HJ. Electrophysiological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010 Dec;3(6):606-15. doi: 10.1161/CIRCEP.109.910125. Epub 2010 Aug 18. PMID: 20719881.
37. Anbalagan, T., Nath, M.K. & Anbalagan, A. Detection of Atrial Fibrillation from ECG Signal Using Efficient Feature Selection and Classification. Circuits Syst Signal Process 43, 5782–5808 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00034-024-02727-w>
38. Atrial fibrillation: diagnosis and management. Lon-

- don: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 30. (NICE Guideline, No. 196.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571337/>
39. National Guideline Centre (UK). Effectiveness of tests for detection: Atrial fibrillation: diagnosis and management: Evidence review A. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Apr. (NICE Guideline, No. 196.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571334/>
40. Ionin VA, Baranova EI, Zaslavskaya EL, Petrishcheva EY, Morozov AN, Shlyakhto EV. Galectin-3, N-terminal Propeptides of Type I and III Procollagen in Patients with Atrial Fibrillation and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 8;21(16):5689. doi: 10.3390/ijms21165689. PMID: 32784491; PMCID: PMC7461109.
41. Dupuy AM, Kuster N, Curinier C, Huet F, Plawewski M, Solecki K, Roubille F, Cristol JP. Exploring collagen remodeling and regulation as prognosis biomarkers in stable heart failure. *Clin Chim Acta*. 2019 Mar;490:167-171. doi: 10.1016/j.cca.2018.08.042. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30179616.
42. Ding Y, Wang Y, Zhang W, Jia Q, Wang X, Li Y, Lv S, Zhang J. Roles of Biomarkers in Myocardial Fibrosis. *Aging Dis*. 2020 Oct 1;11(5):1157-1174. doi: 10.14336/AD.2020.0604. PMID: 33014530; PMCID: PMC7505259.
43. Kuster N, Huet F, Dupuy AM, Akodad M, Battistella P, Agullo A, Leclercq F, Kalmanovich E, Meilhac A, Aguilhon S, Cristol JP, Roubille F. Multimarker approach including CRP, sST2 and GDF-15 for prognostic stratification in stable heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020 Oct;7(5):2230-2239. doi: 10.1002/ehf2.12680. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32649062; PMCID: PMC7524044.
44. Sokal A, Lenarczyk R, Kowalski O, Mitrega K, Pluta S, Stabryla-Deska J, Streb W, Urbanik Z, Krzeminski TF, Kalarus Z. Prognostic value of collagen turnover biomarkers in cardiac resynchronization therapy: A subanalysis of the TRUST CRT randomized trial population. *Heart Rhythm*. 2016 May;13(5):1088-1095. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.12.036. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26776557.
45. Huet F, Dupuy AM, Duflos C, Reis CA, Kuster N, Aguilhon S, Cristol JP, Roubille F. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor strongly predicts global mortality in acute heart failure patients: insight from the STADE-HF registry. *Future Sci OA*. 2021 Mar 29;7(5):FSO697. doi: 10.2144/fsoa-2020-0197. PMID: 34046195; PMCID: PMC8147742.
46. Feng Y, Ye D, Wang Z, Pan H, Lu X, Wang M, Xu Y, Yu J, Zhang J, Zhao M, Xu S, Pan W, Yin Z, Ye J, Wan J. The Role of Interleukin-6 Family Members in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 23;9:818890. doi: 10.3389/fcvm.2022.818890. PMID: 35402550; PMCID: PMC8983865.
47. Ye J, Wang Y, Wang Z, Liu L, Yang Z, Wang M, Xu Y, Ye D, Zhang J, Lin Y, Ji Q, Wan J. Roles and Mechanisms of Interleukin-12 Family Members in Cardiovascular Diseases: Opportunities and Challenges. *Front Pharmacol*. 2020 Mar 4;11:129. doi: 10.3389/fphar.2020.00129. PMID: 32194399; PMCID: PMC7064549.
48. Hanisch A, Dieterich KD, Dietzmann K, Lüdecke K, Buchfelder M, Fahlbusch R, Lehnert H. Expression of members of the interleukin-6 family of cytokines and their receptors in human pituitary and pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov;85(11):4411-4. doi: 10.1210/jcem.85.11.7122. PMID: 11095488.
49. Liu F, Aubin JE, Malaval L. Expression of leukemia inhibitory factor (LIF)/interleukin-6 family cytokines and receptors during in vitro osteogenesis: differential regulation by dexamethasone and LIF. *Bone*. 2002 Jul;31(1):212-9. doi: 10.1016/s8756-3282(02)00806-2. PMID: 12110437.
50. Nogueira-Silva C, Piai P, Carvalho-Dias E, Veiga C, Moura RS, Correia-Pinto J. The role of glycoprotein 130 family of cytokines in fetal rat lung development. *PLoS One*. 2013 Jun 24;8(6):e67607. doi: 10.1371/journal.pone.0067607. PMID: 23826327; PMCID: PMC3691159.
51. Xu S, Zhang J, Liu J, Ye J, Xu Y, Wang Z, Yu J, Ye D, Zhao M, Feng Y, Pan W, Wang M, Wan J. The role of interleukin-10 family members in cardiovascular diseases. *Int Immunopharmacol*. 2021 May;94:107475. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107475. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33662690.
52. Surina S, Fontanella RA, Scisciola L, Marfella R, Paolisso G, Barbieri M. miR-21 in Human Cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Oct 27;8:767064. doi: 10.3389/fcvm.2021.767064. Erratum in: *Front Cardiovasc Med*. 2022 Apr 25;9:913429. doi: 10.3389/fcvm.2022.913429. PMID: 34778418; PMCID: PMC8578278.
53. Angelopoulos A, Oikonomou E, Antonopoulos A, Theofilis P, Zisimos K, Katsarou O, Gazouli M, Lazaros G, Papanikolaou P, Siasos G, Tousoulis D, Tsioufis K, Vlachopoulos C. Expression of Circulating miR-21 and -29 and their Association with Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Curr Med Chem*. 2024;31(25):3987-3996. doi: 10.2174/0109298673286017240103073130. PMID: 38299392.
54. Roncarati R, Viviani Anselmi C, Losi MA, Papa L, Carverretta E, Da Costa Martins P, Contaldi C, Sacconi Jotti G, Franzoni A, Galastri L, Latronico MV, Imbriaco M, Esposito G, De Windt L, Betocchi S, Condorelli G. Circulating miR-29a, among other up-regulated microRNAs, is the only biomarker for both hypertrophy and fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 11;63(9):920-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.041. Epub 2013 Oct 23. PMID: 24161319.
55. Werhahn SM, Becker C, Mende M, Haarmann H, Nolte K, Laufs U, Zeynalova S, Löffler M, Dargatzis N,

- Husser D, Dörr M, Gross S, Felix SB, Petersmann A, Herrmann-Lingen C, Binder L, Scherer M, Hasenfuß G, Pieske B, Edelmann F, Wachter R. NT-pro-BNP as a marker for atrial fibrillation and heart failure in four observational outpatient trials. *ESC Heart Fail.* 2022 Feb;9(1):100-109. doi: 10.1002/ehf2.13703. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34850596; PMCID: PMC8788004.
56. Kristensen SL, Jhund PS, Mogensen UM, Rørth R, Abraham WT, Desai A, Dickstein K, Rouleau JL, Zile MR, Swedberg K, Packer M, Solomon SD, Køber L, McMurray JJV; PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Committees and Investigators. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure Patients With and Without Atrial Fibrillation. *Circ Heart Fail.* 2017 Oct;10(10):e004409. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004409. PMID: 29018174.
57. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Rørth R, Anand IS, Carson PE, Desai AS, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD, Zile MR, Køber L, McMurray JJV. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Risk Prediction in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction According to Atrial Fibrillation Status. *Circ Heart Fail.* 2019 Mar;12(3):e005766. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005766. PMID: 30871349.
58. Burashnikov A, Antzelevitch C. New pharmacological strategies for the treatment of atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2009 Jul;14(3):290-300. doi: 10.1111/j.1542-474X.2009.00305.x. PMID: 19614642; PMCID: PMC2714478.
59. Carlsson L, Duker G, Jacobson I. New pharmacological targets and treatments for atrial fibrillation. *Trends Pharmacol Sci.* 2010 Aug;31(8):364-71. doi: 10.1016/j.tips.2010.05.001. Epub 2010 May 31. PMID: 20605645.
60. Burashnikov A, Antzelevitch C. New developments in atrial antiarrhythmic drug therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2010 Mar;7(3):139-48. doi: 10.1038/nrcardio.2009.245. PMID: 20179721; PMCID: PMC2844858.
61. Burashnikov A, Antzelevitch C. Novel pharmacological targets for the rhythm control management of atrial fibrillation. *Pharmacol Ther.* 2011 Dec;132(3):300-13. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.08.002. Epub 2011 Aug 17. PMID: 21867730; PMCID: PMC3205214.
62. Singh S, Garg L, Kanjwal MY, Bliden K, Tantry US, Gurbel PA, Alraies MC, Damluji AA. Catheter Ablation in Atrial Fibrillation: Recent Advances. *J Clin Med.* 2024 Dec 17;13(24):7700. doi: 10.3390/jcm13247700. PMID: 39768622; PMCID: PMC11679530.
63. Füting A, Neven K, Bordignon S, Reichlin T, Blaauw Y, Hansen J, Adelino R, Ouss A, Roten L, Mulder BA, Ruwald MH, Mené R, van der Voort P, Reinsch N, Kueffer T, Boveda S, Albrecht EM, Raybuck JD, Sutton B, Chun KRJ, Schmidt B. Pulsed Field Ablation as First-Line Therapy for Atrial Fibrillation: A Substudy of the EU-PORIA Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2024 Dec;17(12):e013088. doi: 10.1161/CIRCEP.124.013088. Epub 2024 Nov 27. PMID: 39601122.
64. Arbelo E, De Ponti R, Cohen L, Pastor L, Costa G, Hempel M, Grima D. Clinical and economic impact of first-line or drug-naïve catheter ablation and delayed second-line catheter ablation for atrial fibrillation using a patient-level simulation model. *J Med Econ.* 2024 Jan-Dec;27(1):1168-1179. doi: 10.1080/13696998.2024.2399438. Epub 2024 Sep 18. PMID: 39254662.
65. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017 Oct;29(S1):S3-S14. doi: 10.1002/2327-6924.12510. PMID: 29024553; PMCID: PMC6088226.
66. Bray G, Look M, Ryan D. Treatment of the obese patient in primary care: targeting and meeting goals and expectations. *Postgrad Med.* 2013 Sep;125(5):67-77. doi: 10.3810/pgm.2013.09.2692. PMID: 24113665.
67. Nori Janosz KE, Miller WM, Odom J, Lillystone M, McCullough PA. Optimal diabetes management during medical weight loss for cardiovascular risk reduction. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005 Jul;3(4):761-75. doi: 10.1586/14779072.3.4.761. PMID: 16076284.
68. Masuda M, Matsuda Y, Uematsu H, Sugino A, Ooka H, Kudo S, Fujii S, Asai M, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Tsujimura T, Hata Y, Higashino N, Nakao S, Mano T. Prognostic impact of atrial cardiomyopathy: Long-term follow-up of patients with and without low-voltage areas following atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm.* 2024 Apr;21(4):378-386. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.12.016. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38157922.
69. Buckley BJR, Harrison SL, Gupta D, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Lip GYH. Atrial Fibrillation in Patients With Cardiomyopathy: Prevalence and Clinical Outcomes From Real-World Data. *J Am Heart Assoc.* 2021 Dec 7;10(23):e021970. doi: 10.1161/JAHA.121.021970. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34779218; PMCID: PMC9075382.
70. Fuertes-Kenneally L, Manresa-Rocamora A, Blasco-Peris C, Ribeiro F, Sempere-Ruiz N, Sarabia JM, Climent-Paya V. Effects and Optimal Dose of Exercise on Endothelial Function in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med Open.* 2023 Feb 4;9(1):8. doi: 10.1186/s40798-023-00553-z. PMID: 36739344; PMCID: PMC9899305.
71. Buckley BJR, Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Lane DA, Thijssen DHJ, Lip GYH. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation and All-Cause Mortality Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jun 15;10(12):e020804. doi: 10.1161/JAHA.121.020804. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34096332; PMCID: PMC8477861.