

La importancia de la reversión a ritmo sinusal en la fisiopatología de la fibrilación auricular: un abordaje desde la perspectiva básico-clínica

Alfredo Parra L.⁽¹⁾, Diego Varela L.⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Investigación Cardiológica, Departamento Cardiovascular, HCUCH

⁽²⁾Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular Molecular, Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

SUMMARY

Atrial Fibrillation (AF) represents a major global public health concern, with its prevalence projected to rise in the coming years primarily due to population aging — the principal risk factor associated with the condition. AF imposes a substantial economic burden on healthcare systems and is linked to elevated morbidity and mortality rates. Numerous studies have underscored the clinical relevance of achieving early restoration of sinus rhythm in patients with AF, as prolonged periods of irregular atrial activity are associated with adverse hemodynamic and thromboembolic consequences. Nevertheless, atrial rhythm irregularity is not the sole defining feature of AF. The progressive electrical and structural remodeling that characterizes the natural history of this arrhythmia drives its evolution from paroxysmal AF toward long-standing persistent and ultimately permanent AF. The term “permanent AF” reflects, more than the duration of the arrhythmia, a therapeutic decision to forego further attempts at rhythm control, given that advanced atrial remodeling often renders cardioversion ineffective. Multiple strategies have been employed to restore and maintain sinus rhythm, including pharmacologic suppression of aberrant electrical activity, modulation of the cellular action potential, and disruption of micro-reentrant circuits through physical or ablative interventions. Each approach exhibits variable efficacy and carries specific risks of adverse effects. Despite significant therapeutic advances, ongoing research is warranted to develop novel and more individualized management strategies for AF, enabling tailored interventions based on the underlying pathophysiologic substrate and patient profile.

Keywords: atrial fibrillation, electrical and structural remodeling, sinus rhythm restoration, rhythm control strategies, personalized therapy

Fecha recepción: 11 julio 2024 | **Fecha aceptación:** 28 marzo 2025

INTRODUCCIÓN

Han transcurrido más de 100 años desde que se hizo una de las primeras descripciones de la fibrilación auricular (FA), inicialmente conocida como “arrhythmia perpetua” y publicada en la revista *Heart* en 1911⁽¹⁾. A lo largo de todos estos años, se ha recorrido un camino extenso y prolífico que ha permitido comprender los mecanismos de esta y otras arritmias.

El avance de la tecnología y las diferentes técnicas de laboratorio y clínicas han contribuido a desmascarar los diferentes componentes de la etiopatogenia de esta enfermedad. Esto abarca desde los aspectos electrofisiológicos, con descripciones precisas a partir de los años 90⁽²⁻⁴⁾, hasta técnicas de biología molecular que han permitido acercarnos a la composición bioquímica y celular en muestras de pacientes. Además, se han desarrollado trabajos “in silico” que utilizan modelos matemáticos para simular el comportamiento de los cardiomiocitos en las regiones auriculares del corazón y los cambios que podrían desencadenar alteraciones en la composición de los canales iónicos en estas células^(5,6).

Todo lo anterior se ha traducido en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, siendo estas estrategias cada vez más efectivas y con menos reacciones adversas.

EPIDEMIOLOGÍA Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

La FA es la taquiarritmia sostenida más frecuente a nivel mundial, según cifras de las principales sociedades científicas cardiológicas; se estima que afecta entre el 2% y el 4% de la población mundial. Además, esta cifra aumenta significativamente en personas mayores de 80 años, alcanzando aproximadamente el 10% de los adultos mayores a nivel global⁽⁷⁾. En nuestro país, no se conocen cifras exactas y solo podemos tener una idea apro-

ximada a través de esfuerzos conjuntos a nivel latinoamericano, como el registro GARFIELD-AF⁽⁸⁾.

Estas cifras de una condición que puede estar subdiagnosticada podrían empeorar en las próximas décadas, debido al envejecimiento de la población proyectada para el año 2050, ya que el principal factor de riesgo para el desarrollo de la FA es la edad, un factor no modificable. Esto podría hacer que la prevalencia de esta arritmia llegue a afectar cerca del 5 al 6% de la población mundial⁽⁹⁾.

Además, diversas comorbilidades comunes en la población, como la hipertensión arterial, la obesidad y el sedentarismo, desempeñan un papel como factores asociados a la aparición de esta enfermedad, aunque estas comorbilidades pueden y deben ser manejadas con los tratamientos actualmente disponibles, tal como se enfatiza en las últimas recomendaciones internacionales⁽¹⁰⁾.

ELECTROFISIOLOGÍA EN FA

El nodo sinoauricular (NSA) está compuesto por un grupo de células cardíacas especializadas que tienen la capacidad de generar potenciales de acción (PA) de manera autónoma. El PA generado es conducido por el sistema excito-conductor cardíaco como impulsos eléctricos que desencadenan la contracción del corazón. La generación del PA es producto de la activación secuencial y organizada de un grupo de canales iónicos y se caracteriza por un periodo prepotencial, controlado por el canal activado por hiperpolarización y modulado por nucleótidos cíclicos (HCN), que permite despolarizar el potencial de membrana desde el reposo (alrededor de -80 a -90 mV) hasta el potencial en el que se activan los canales de calcio, tanto de tipo T (Ca_v 3.1, 3.2) como de tipo L (Ca_v 1.2, 1.3). La despolarización inducida por la apertura de estos canales de calcio dependientes de potencial es contrarrestada por la apertura de los canales de potasio

cuando el potencial de membrana alcanza valores positivos y por la inactivación de los canales de calcio, lo que inicia la fase de repolarización⁽¹¹⁾. A este ciclo de canales de apertura y cierre de canales de iónicos, que se conoce como reloj de membrana, se acopla el cambio de la concentración intracelular de calcio que involucra el ingreso de calcio a través de los canales de calcio dependientes de potencial y la liberación de calcio inducida por calcio desde el retículo sarcoplásmico. El acoplamiento de estos dos procesos está dado por el intercambiador sodio/calcio (NCX) que al ser electrogénico modifica el potencial de acción. Este intercambiador durante un ciclo de potencial de acción funciona en modo directo, sacando un ion calcio a expensas del ingreso de tres iones de sodio, durante la despolarización temprana⁽¹²⁾.

En los últimos años, el canal HCN ha adquirido un papel preponderante como hipótesis en la génesis de la FA⁽¹³⁾, ya que la generación del PA, de manera fisiológica, depende del aumento de permeabilidad a cationes monovalentes mediado por la apertura de este canal. Existen cuatro isoformas (HCN1-4) que se disponen como un hetero u homotetrámero para adquirir su configuración funcional en la membrana plasmática⁽¹⁴⁾. Interesantemente, recién en 2015 se hizo la descripción de este canal a nivel de tejido cardíaco humano, observándose que de las cuatro isoformas mencionadas, HCN1 se expresa en mayor medida en el NSA, con una proporción NSA:atrio de 125:1. En cuanto a HCN2 y HCN4, la proporción en relación al atrio es de 6:1 y 4:1, respectivamente. Hasta el momento, no se ha demostrado la presencia de HCN3 en el tejido excito-conductor o auricular cardíaco humano⁽¹⁵⁾.

ELECTROPATOLOGÍA DE LA FA

Desde un punto de vista fisiopatológico, la FA se caracteriza por la pérdida del ritmo sinusal en el sistema excito-conductor con la aparición de va-

rios sitios de generación de impulsos eléctricos autónomos (gatillos) a nivel de las venas pulmonares (80-85%) y de la aurícula izquierda (10-15%). Estos sitios generan actividad auricular inefectiva caracterizada por una contracción no homogénea de este tejido y, posteriormente, provocan la pérdida de la comandancia del ritmo cardíaco por parte del nodo sinusal o “marcapaso” del corazón⁽¹⁶⁾.

En este sentido, el nodo sinusal, en particular el canal HCN, adquiere gran relevancia para comprender los fenómenos eléctricos subyacentes a la FA. Algunos estudios en modelos animales y en muestras de tejido desde pacientes con FA permanente han demostrado un aumento en la expresión de las isoformas 2 y 4 del canal HCN en la aurícula^(17,18). Esto respalda la existencia de sitios fuera del nodo sinusal que adquieren la capacidad de desencadenar un potencial de acción de manera autónoma y asincrónica, lo que provoca eventos de actividad gatillada junto con distintos mecanismos de microreentrada en el tejido auricular, remodelando estructuralmente los cardiomiocitos de la zona afectada y perpetuando la arritmia en el tiempo.

Además de las alteraciones en el canal HCN, se ha descrito que otros canales iónicos en la cadena de generación del potencial de acción podrían estar implicados en el desarrollo de la FA. Esto incluye los canales de calcio tipo T y tipo L, canales de potasio y canales de sodio, ya que controlan la duración del potencial de acción y generan el sustrato para la aparición de fenómenos proarrítmicos a nivel celular, como postdespolarizaciones, que pueden ser tempranas (EAD) o tardías (DAD)⁽¹⁹⁻²¹⁾. Es importante destacar que, en los pacientes con FA, habitualmente se reconoce una duración acortada del potencial de acción (periodo refractario breve), lo que aumenta la probabilidad de postdespolarizaciones tardías⁽²²⁾.

Estos hallazgos son relevantes, ya que las princi-

pales estrategias de cardioversión farmacológica, como el uso de amiodarona, apuntan a aumentar la duración del potencial de acción de estas células para evitar la generación de nuevos potenciales de acción asociados a las oscilaciones del potencial de membrana durante el reposo del cardiomiocito⁽²³⁾.

ALTERACIÓN DEL MANEJO DEL CALCIO EN FA

La liberación espontánea de calcio desde el retículo sarcoplásmico (SR) secundaria a la sobrecarga de calcio celular puede llevar a la aparición de postpotenciales tardíos. Fisiológicamente, los cambios en el potencial de membrana están acoplados al ciclo de liberación y recaptura de calcio intracelular, conocido como transitorio de calcio que permite la unión del calcio a los miofilamentos y la subsiguiente contracción de las células miocárdicas para llevar a cabo su función⁽²⁴⁾.

Normalmente, durante la diástole, los receptores de ryanodina (RyR) presentan una baja probabilidad de estado abierto, siendo el exceso de Ca^{2+} citosólico removido del citosol, al ser transportado activamente de regreso al SR mediante la SERCA2, o extruido de la célula, principalmente mediante el intercambiador sodio-calcio (NCX)⁽²⁵⁾. En pacientes con FA permanente, se ha demostrado una sobrecarga de Ca^{2+} en el SR, que es el principal reservorio de calcio en estas células. Esta sobrecarga intrarreticular aumenta la probabilidad de estado abierto de los RyR, generando eventos de liberación espontánea de calcio, también conocidos como sparks de calcio⁽²⁶⁾. Estos *sparks* de calcio, cuando se suman de manera espacial y temporal, pueden desencadenar olas de calcio (*waves*)⁽²⁷⁾, que se consideran sustratos proarrítmicos reconocidos en diferentes tipos de arritmias^(28,29).

Además, una alta frecuencia de *sparks* de calcio, o la propagación de ondas de calcio, promueven la activación excesiva del NCX durante la diástole, li-

berando calcio hacia el espacio extracelular a cambio de la entrada de sodio de manera electrogénica y produciendo la despolarización de la membrana. Si esta despolarización alcanza el potencial umbral, puede desencadenar un nuevo PA, lo que facilita la aparición de episodios de FA⁽³⁰⁾.

IMPLICANCIAS MOLECULARES Y CLÍNICAS DEL RITMO IRREGULAR

A nivel molecular, los episodios clínicos o subclínicos de FA no son inocuos, ya que actualmente comprendemos que la progresión natural de la enfermedad conduce a la remodelación estructural y eléctrica del tejido auricular. Esto promueve que los episodios de FA sean cada vez más prolongados y sostenidos en el tiempo, lo que se refleja en las diferentes etapas reconocidas de la enfermedad, como la FA paroxística, persistente y permanente. La FA permanente representa el evento final de esta patología, donde los mecanismos de remodelación previamente mencionados alcanzan un nivel tal que hace que la cardioversión, mediante las estrategias descritas sea imposible. En esta etapa, los efectos de las alteraciones microarquitecturales pueden ser clínicamente evidentes en la aurícula izquierda, como una dilatación severa⁽³¹⁾.

Desde el punto de vista clínico, cada vez se reconoce más la importancia de lograr una conversión temprana al ritmo sinusal. Durante al menos veinte años, ha existido una controversia sobre la estrategia adoptada, ya sea control del ritmo o control de la frecuencia y su impacto en los resultados a largo plazo en la FA; sin embargo, en los últimos años, se han realizado estudios con diseños metodológicos sólidos que han demostrado lo que los mecanismos fisiopatológicos sugerían desde hace tiempo: el control del ritmo es esencial para detener la progresión natural de la enfermedad que conduce a la remodelación eléctrica y estructural a nivel micro y macroscópico⁽³²⁻³⁴⁾.

La persistencia de un ritmo cardíaco irregular predispone a diversas complicaciones asociadas con la enfermedad, como la formación de trombos intracavitarios y la embolia sistémica, lo que aumenta el riesgo de accidentes cerebrovasculares. También se ha asociado con el desarrollo de microembolias, lo que se ha relacionado con la aparición de demencia en estos pacientes. Del mismo modo, puede dar lugar al desarrollo de insuficiencia cardíaca relacionada con la taquiarritmia, así como a un aumento en la respuesta ventricular y hospitalizaciones frecuentes con una tasa que puede llegar al 10-40% por año. Esto representa una tasa que duplica a la de los pacientes en ritmo sinusal y aumenta significativamente los costos para los sistemas de salud, especialmente en poblaciones envejecidas. Por último, es importante destacar que la tasa de mortalidad en pacientes con FA puede ser de 1.5 a 3.5 veces mayor en comparación con aquellos en ritmo sinusal⁽⁷⁾.

TERAPIAS ACTUALES PARA LA CARDIOVERSIÓN EN FA

Existen principalmente cuatro terapias para restaurar el ritmo sinusal en la fibrilación auricular (FA): cardioversión eléctrica, cardioversión farmacológica, ablación electrofisiológica y ablación quirúrgica o técnica de MAZE. Cada una de estas terapias combina aspectos esenciales para abordar los mecanismos fisiopatológicos asociados a la génesis y mantenimiento de esta enfermedad.

1. Cardioversión eléctrica: los post potenciales tardíos, la actividad gatillada y los circuitos de microreentrada son mecanismos centrales en la FA. Desde un punto de vista clínico, la cardioversión eléctrica interrumpe estos fenómenos, mediante la aplicación controlada de energía, lo que restablece el ritmo sinusal al terminar con los focos ectópicos que conducen de manera anómala. Esta terapia se utiliza en casos de inestabilidad hemodinámica

asociada a la arritmia o de forma programada para revertir rápidamente a pacientes que debutan con su primer episodio de FA, ya que la tasa de éxito de la cardioversión es superior al 99% en protocolos diseñados para ello.

2. Cardioversión farmacológica: existe un amplio arsenal farmacológico para la FA que en general prolonga la duración del potencial de acción al bloquear ciertas familias de canales iónicos involucrados en la repolarización auricular. Aunque hay múltiples opciones terapéuticas, la elección final se basa en prevenir posibles efectos adversos según el estado funcional cardíaco del paciente a cardiovertir. Por ejemplo, si un paciente tiene una función sistólica conservada y sin alteración estructural, podría ser candidato para el uso de algunos antiarrítmicos de la antigua clasificación de Vaughan-Williams, como flecainida o propafenona que pertenecen a la clase IC (bloqueadores de canales de sodio). Sin embargo, en diversos escenarios clínicos, como en pacientes ambulatorios u hospitalizados, se ha utilizado ampliamente la amiodarona, un antiarrítmico de la clase III (bloqueador de canales de potasio), que actúa sobre canales de potasio, corrientes de sodio tardías, canales de calcio, entre otros⁽³⁵⁾. A pesar de su alta toxicidad sistémica y tasa de conversión variable a ritmo sinusal (60%-80%), se utiliza para el control de la frecuencia, tanto en episodios agudos como en el escenario crónico⁽³⁶⁾.

Estos avances han llevado al desarrollo de terapias más específicas en los últimos tiempos. Gracias al avance de la biología molecular y la identificación de blancos terapéuticos más específicos, se han desarrollado fármacos antiarrítmicos conocidos como atrio-específicos, que bloquean selectivamente los canales iónicos presentes en las aurículas, evitando efectos perjudiciales en los ventrículos. Un ejemplo destacado es el Vernakalant⁽³⁷⁾, un bloqueador selectivo del canal de potasio Kv1.5,

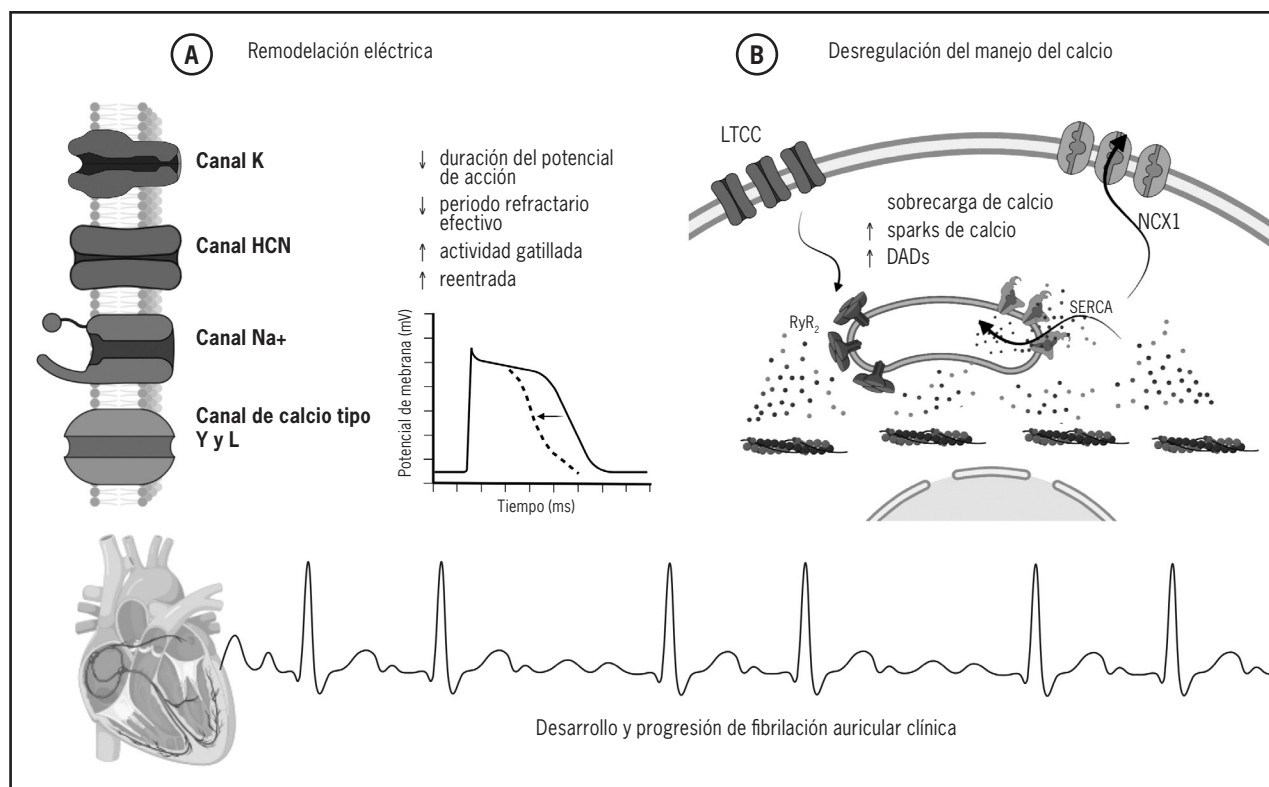
que en estudios clínicos aleatorizados y controlados ha logrado tasas de cardioversión superiores al 70% e incluso en estudios de la vida real podría alcanzar más del 80%, convirtiéndolo en una excelente opción debido a su eficacia y rapidez para lograr la conversión a ritmo sinusal.

3. Ablación electrofisiológica: esta estrategia ha ganado un lugar importante en la reversión a ritmo sinusal en pacientes con FA, ya que tiene tasas de éxito de cardioversión superiores a las estrategias farmacológicas más comunes⁽³⁸⁾; sin embargo, su disponibilidad limitada, alto costo y la necesidad de personal capacitado con una curva de aprendizaje hacen

que no sea accesible globalmente para la población. Desde un punto de vista mecánico, la ablación electrofisiológica permite visualizar en tiempo real los focos de gatillo ectópico de potenciales eléctricos y eliminar los sitios de circuitos de reentrada presentes en las venas pulmonares (en la mayoría de los casos) o en regiones de la aurícula izquierda⁽³⁹⁾.

4. Ablación quirúrgica: también conocida como técnica de MAZE⁽⁴⁰⁾, esta intervención se realiza mediante la creación de incisiones en forma de laberinto en la aurícula izquierda, principalmente utilizando frío o calor directamente. Este procedimiento limita los mecanismos fisiopatológicos

Mecanismos electrofisiológicos moleculares de fibrilación auricular



Resumen de mecanismos implicados en la génesis y progresión de fibrilación auricular. La remodelación eléctrica implica modificaciones de las características de los principales canales iónicos implicados que dan origen a los potenciales de acción de las regiones de las venas pulmonares y auriculares, los sitios anatómicos donde se han identificado la mayor cantidad de focos ectópicos. El manejo alterado del calcio intracelular permite la generación de postpotenciales y actividad gatillada, cuyo mecanismo tiene un rol central en la generación de fibrilación auricular. La combinación de mecanismos permite el inicio y mantención de la fibrilación auricular clínica.

LTCC=canales de calcio de tipo L, DADs=delayed afterdepolarizations, SERCA= Sarco/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase, NCX= sodium-calcium exchanger.

descritos anteriormente para la ablación electrofisiológica y tiene tasas de éxito para la cardioversión superiores al 70% después de un año del procedimiento.

PERSPECTIVAS FUTURAS Y CARDIOVERSION EN AF

El avance acelerado de nuevas tecnologías en el campo científico permitirá la identificación de blancos moleculares cada vez más precisos. Esto conducirá al desarrollo de nuevas drogas cuya acción estará limitada a canales iónicos específicos, identificados de manera precisa (drogas atrioespecíficas uni o multicanal), lo que evitará efectos colaterales asociados a estos fármacos. Estas drogas también permitirán potenciar el efecto terapéutico de las otras estrategias mencionadas, ya sea antes o después de su utilización. Como resultado, se desarrollarán protocolos cada vez más estandarizados con el objetivo de lograr la cardioversión temprana en la mayor cantidad posible de pacientes en las etapas iniciales de la enfermedad.

Finalmente, uno de los desafíos importantes será detectar los patrones de progresión molecular de la enfermedad en los diferentes subgrupos etiológicos de los pacientes. La FA puede desarrollarse a través

de varios mecanismos y aún no está claro si todos siguen el mismo curso para manifestarse. Por lo tanto, se vuelve necesario evaluar los determinantes moleculares implicados en la generación y progresión de la enfermedad con el fin de seleccionar una terapia de manera precoz e individualizada o una combinación de ellas que pueda asegurar un abordaje terapéutico más efectivo para cada paciente.

CONCLUSIÓN

El control del ritmo en la FA desempeña un papel fundamental en la prevención de la remodelación eléctrica y estructural, y es un factor determinante en la progresión de esta enfermedad a través de sus diferentes etapas. Los avances en la comprensión de los principales determinantes fisiopatológicos de la FA han permitido el desarrollo de estrategias terapéuticas altamente efectivas para mantener el ritmo sinusal, lo que resulta en una disminución de eventos clínicos no deseados al mantener a los pacientes en un ritmo irregular. A pesar de los logros alcanzados hasta ahora, todavía queda mucho por hacer para definir la terapia o combinación de terapias que aumenten las tasas de cardioversión y mantenimiento del ritmo sinusal, especialmente en las etapas tempranas.

REFERENCIAS

1. AJ Moss. History of atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:90–1
2. GY Lip, DG Beavers, SP Singh, RD Watson. ABC of atrial fibrillation. Aetiology, pathophysiology, and clinical features. *BMJ* 1995;311:1425–8.
3. AD Krahn, J. Manfreda, RB Tate, FAL Mathewson, TE Cuddy. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study. *Am J Med* 1995;98:476–84.
4. MCEF Wijffels, CJHJ Kirchhof, R Dorland, MA. Allesie. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954–68.
5. C. Yamamoto, NA Trayanova. Atrial fibrillation: Insights from animal models, computational modeling, and clinical studies. *EBioMedicine* 2022;85.
6. A Dasí, A Roy, R Sachetto, J Camps, A Bueno-Orovio, B. Rodriguez. In-silico drug trials for precision medicine in atrial fibrillation: From ionic mechanisms to electrocardiogram-based predictions in structurally-healthy human atria. *Front Physiol* 2022;13.
7. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC - PubMed. Consultado el 16 noviembre 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860505/>
8. Jean-Pierre Bassand, Patricia N Apenteng, Dan Atar, A John Camm, Frank Cools, Ramon Corbalan et al. GARFIELD-AF: A worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke. *Future Cardiol* 2021;17:19–38.
9. G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, G. Cervellin. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke* 2021;16:217–21.
10. J Pellman, F Sheikh. Atrial fibrillation: mechanisms, therapeutics, and future directions. *Compr Physiol* 2015;5:649.
11. C Murphy, R. Lazzara. Current concepts of anatomy and electrophysiology of the sinus node. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2016;46:9–18.
12. EG Lakatta, VA Maltsev, TM Vinogradova. A coupled SYSTEM of intracellular Ca²⁺ clocks and surface membrane voltage clocks controls the timekeeping mechanism of the heart's pacemaker. *Circ Res* 2010;106:659.
13. L Sartiani, M Romanelli, A Mugelli, E Cerbai. Updates on HCN channels in the heart: function, dysfunction and pharmacology. *Curr Drug Targets* 2015;16:868–76.
14. S Herrmann, J Stieber, A Ludwig. Pathophysiology of HCN channels. *Pflugers Arch* 2007;454:517–22.
15. Ning Li, Thomas A Csepe, Brian J Hansen, Halina Dobrzynski, Robert SD Higgins, Ahmet Kilic et al. Molecular mapping of sinoatrial node hcn channel expression in the human heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1219–27.
16. Ghassen Cheniti, Konstantinos Vlachos, Thomas Pambrun, Darren Hooks, Antonio Frontera, Masateru Takigawa et al. Atrial fi-

- brillation mechanisms and implications for catheter ablation. *Front Physiol* 2018;9:1458.
17. Q Zhang, A Huang, YC Lin, HG Yu. Associated changes in HCN2 and HCN4 transcripts and If pacemaker current in myocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes* 2009;1788:1138–47.
18. Yao-Dong Li, Yi-Fan Hong, Yueerguli Yusufuaji, Bao-Peng Tang, Xian-Hui Zhou, Guo-Jun Xu et al. Altered expression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels and microRNA-1 and -133 in patients with age-associated atrial fibrillation. *Mol Med Rep* 2015;12:3243–8.
19. Nathan C Denham, Charles M Pearman, Jessica L Caldwell, George W P Madders, David A Eisner, Andrew W Trafford et al. Calcium in the pathophysiology of atrial fibrillation and heart failure. *Front Physiol* 2018;9:1380.
20. Anh Tuan Ton, William Nguyen, Katrina Sweat, Yannick Miron, Eduardo Hernandez, Tiara Wong et al. Arrhythmogenic and anti-arrhythmic actions of late sustained sodium current in the adult human heart. *Scientific Reports* 2021;11:1–16.
21. R. Belletti, L Romero, L Martinez-Mateu, EM Cherry, FH Fenton, J Saiz, Arrhythmogenic effects of genetic mutations affecting potassium channels in human atrial fibrillation: a simulation study. *Front Physiol* 2021;12:774.
22. S Nattel, B Burstein, D Dobrev. Atrial remodeling and atrial fibrillation mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:62-73.
23. A Burashnikov, JM Di Diego, S Sicouri, M Ferreira, L Carlsson, C Antzelevitch. Atrial-selective effects of chronic amiodarone in the management of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008;5:1735.
24. AP Landstrom, D Dobrev, XHT Wehrens. Calcium signaling and cardiac arrhythmias. *Circ Res* 2017;120:1969–93.
25. DA Eisner, JL Caldwell, K Kistamás, AW Trafford. Calcium and excitation-contraction coupling in the heart. *Circ Res* 2017;121:181–95.
26. MS Jafri, A Ullah, T Hoang-Trong. Calcium sparks in the heart: dynamics and regulation. *Res Rep Biol* 2015;6:203.
27. LH Xie, JN Weiss. Arrhythmogenic consequences of intracellular calcium waves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297.
28. L Hove-Madsen, Anna Llach, Antoni Bayes-Genís, Santiago Roura, Enrique Rodriguez Font, Alejandro Arís et al. Atrial fibrillation is associated with increased spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum in human atrial myocytes. *Circulation* 2004;110:1358–63.
29. J Heijman, N Voigt, S Ghezelbash, I Schirmer, D Dobrev. Calcium handling abnormalities as a target for atrial fibrillation therapeutics: how close to clinical implementation? *J Cardiovasc Pharmacol* 2015;66:515–22.
30. J Heijman, N Voigt, S Nattel D Dobrev. Calcium handling and atrial fibrillation. *Wien Med Wochenschr* 2012;162:287–91.
31. J Heijman, N Voigt, S Nattel, D Dobrev. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res* 2014;114:1483–99.
32. Aulus Kirchhof, A. John Camm, Andreas Goette, Axel Brandes, Lars Eckardt, Arif Elvan et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2020;383:1305–16.
33. Stephan Willems, Katrin Borof, Axel Brandes, Günter Breithardt, A John Camm, Harry J G M Crijns et al. Systematic, early rhythm con-

- trol strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: The EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J* 2022;43:1219–30.
34. Andreas Rillig, Christina Magnussen, Ann-Kathrin Ozga, Anna Suling, Axel Brandes, Günter Breithardt, A John Camm et al. Early rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation* 2021;144:845–58.
 35. M Geng, A Lin, TP Nguyen. Revisiting antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: reviewing lessons learned and redefining therapeutic paradigms. *Front Pharmacol* 2020;11.
 36. PE Vardas, GE Kochiadakis, NE Igoumenidis, AM Tsatsakis, EN Simantirakis, GI Chlouverakis. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: A randomized, controlled study. *Chest* 2000;117:1538–45.
 37. S Lévy, J Hartikainen, B Ritz, T Juhlin, J Carbajosa-Dalmau, H. Domanovits. Vernakalant for rapid cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: results from the SPECTRUM study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35:283–92.
 38. Ghassen Cheniti, Konstantinos Vlachos, Thomas Pambrun, Darren Hooks, Antonio Frontera, Masateru Takigawa. Atrial fibrillation mechanisms and implications for catheter ablation. *Front Physiol* 2018;9:1458.
 39. N Mujović, M Marinković, R Lenarczyk, R Tilz, TS Potpara. Catheter ablation of atrial fibrillation: an overview for clinicians. *Adv Ther* 2017;34:1897.
 40. MH Kong, RD Lopes, JP Piccini, V Hasselblad, TD Bahnson, SM Al-Khatib, SYSTEMATIC REVIEW: Surgical maze procedure as a treatment for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther* 2010;28:311–26.

CORRESPONDENCIA

Dr. Alfredo Parra Lucares
Unidad de Investigación Cardiológica,
Departamento Cardiovascular
Hospital Clínico Universidad de Chile
Dr. Carlos Lorca Tobar 999, Independencia
Teléfono: 562 2978 8056
E-mail: alfredop@uchile.cl

