



Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent

MARIA CARMEN LIGERO FERRER

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

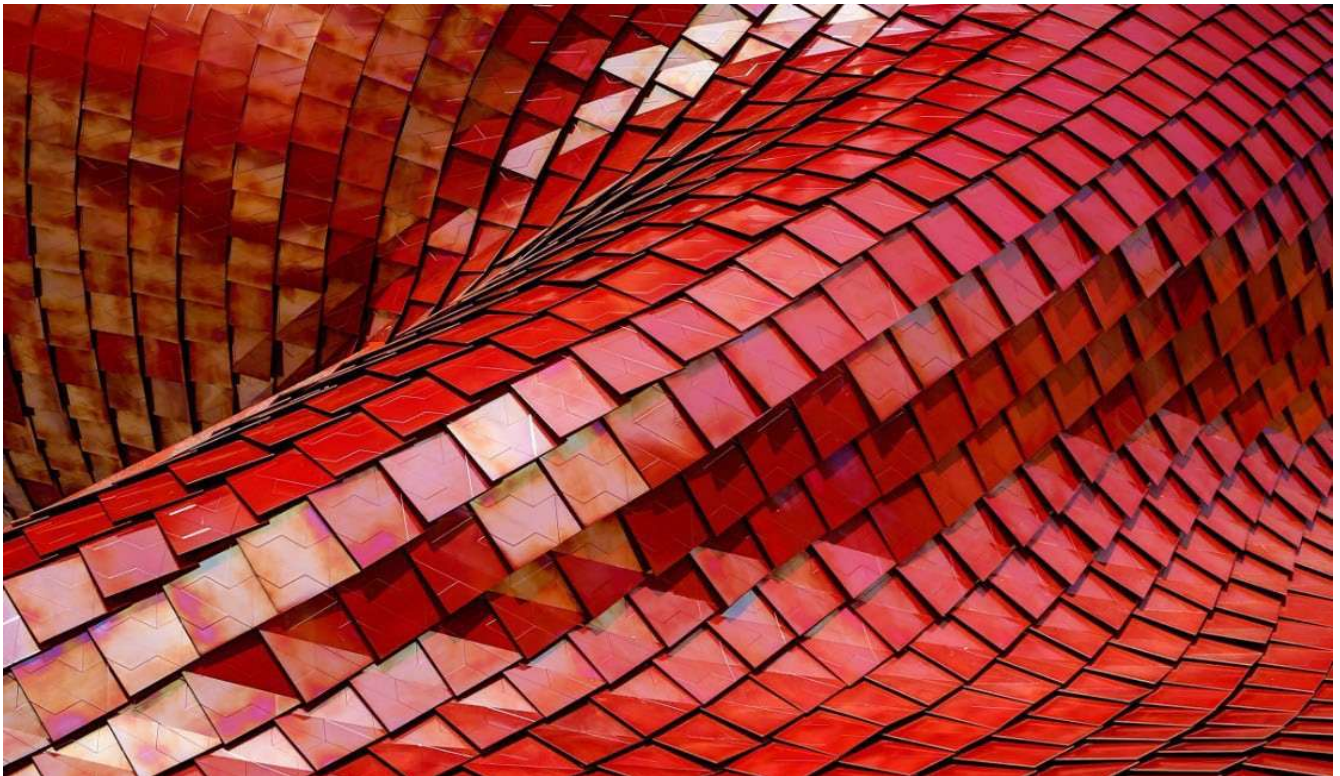
WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI

Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent

MARIA CARMEN LIGERO FERRER



TESI DOCTORAL

2024

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent

MARIA CARMEN LIGERO FERRER



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

Escola de Doctorat

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

**INFLUÈNCIA DE L'ÍNDEX DE MASSA CORPORAL EN EL
RESTABLIMENT I EL MANTENIMENT DEL RITME SINUSAL EN LA
FIBRIL·LACIÓ AURICULAR PERSISTENT**

Tesi doctoral presentada per:

Maria Carmen Ligeró Ferrer

Dirigida per:

Prof. Josep Maria Alegret Colomé

Reus, 2024



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Departament de Medicina i Cirurgia

El Dr. Josep Maria Alegret Colomé, professor titular del Departament de Medicina i Cirurgia de la Universitat Rovira i Virgili

FA CONSTAR que:

el present treball titulat "Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent" que presenta **Maria Carmen Ligeró Ferrer** per a l'obtenció del títol de doctor s'ha dut a terme sota la seva direcció en el marc del programa de doctorat en Biomedicina al Departament de Medicina i Cirurgia de la Universitat Rovira i Virgili.

Reus, 19/09/2024

Josep Maria Alegret Colomé
Director de la tesi doctoral

Als meus pares.

A la meva parella, Fortunato, i als meus fills, Sofia, Martina, Àlex i

Olívia, pel seu amor i suport incondicional.

AGRAÏMENTS

Al meu director de tesi, el Dr. Josep Maria Alegret, professor titular del Departament de Medicina i Cirurgia de la Universitat Rovira i Virgili, per guiar-me en el camí de la recerca.

Als meus companys de Cardiologia de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus, pel suport i per acompanyar-me en aquest camí.

Als meus professors, des de la primària a la Universitat, per l'ensenyament i els coneixements rebuts i per motivar-me a seguir aprenent.

Als meus pacients, per ensenyar-me a ser millor metgessa.

Aquesta tesi doctoral consta d'un compendi d'articles publicats en revistes científiques indexades amb els següents factors d'impacte i quartils:

- Plos One 2023 – IF 2.9 – Q1 – categoria: Multidisciplinary
- MDPI Pharmaceuticals – 2024 – IF 4.3 – Q1 – categoria: Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics, Pharmaceutical Science

ORCID: 0000-0003-4851-7810

ScopusID: 57223823319

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent

MARIA CARMEN LIGERO FERRER

ÍNDEX

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent

MARIA CARMEN LIGERO FERRER

ÍNDEX	pàg.
1. Resum	15
2. Introducció	25
2.1. Fibril·lació auricular: Generalitats	27
2.1.1. Antecedents històrics i fites rellevants	27
2.1.2. Epidemiologia	32
2.1.3. Definició i fisiopatologia. Factors de risc	35
2.1.4. Impacte clínic de la fibril·lació auricular	45
2.2. Abordatge terapèutic:	51
Importància del restabliment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular	
2.2.1. Maneig del risc tromboembòlic. Estratègies de control de la freqüència cardíaca i control del ritme	51
2.2.2. Cardioversió elèctrica com a opció terapèutica en l'estratègia de control del ritme	57
2.2.3. Paper dels fàrmacs antiarrítmics com a facilitadors de la cardioversió elèctrica. Amiodarona	66
2.3. Índex de massa corporal	71
2.3.1. Índex de massa corporal i greix corporal	71
2.3.2. Implicació de l'índex de massa corporal en les malalties cardiovasculars. Relació amb la fibril·lació auricular	73
3. Justificació. Hipòtesis i objectius	75
4. Material i mètodes	81

4.1.	Disseny	83
4.2.	Àmbit, població i període d'estudi	83
4.3.	Criteris d'inclusió i exclusió	83
4.4.	Variables, procediments i definicions	84
4.5.	Característiques dels estudis REVERSE, REVERCAT i CARDIOVERSE	85
4.6.	Població específicament analitzada pels estudis de la tesi	87
4.7.	Recollida de dades i aspectes ètics	88
4.8.	Anàlisi estadística	89
5.	Resultats	91
5.1.	Estudi 1: Influència de l'Índex de Massa Corporal en la Recurrència de la Fibril·lació Auricular Posterior a la Cardioversió Elèctrica	93
5.2.	Estudi 2: Impacte de l'Índex de Massa Corporal en l'Eficàcia Cardioversora de l'Amiodarona en la Fibril·lació Auricular Persistent	104
6.	Discussió	115
7.	Conclusions	131
8.	Bibliografia	135

ABREVIATURES

ACODs	anticoagulants orals directes
ARAI	antagonistes del receptor de l'angiotensina
CVE	cardioversió elèctrica
DAP	diàmetre anteroposterior
DE	desviació estàndard
DM	diabetis mellitus
ECG	electrocardiograma
EHRA	European Heart Rhythm Association
FA	fibril·lació auricular
FAA	fàrmacs antiarrítmics
FEVE	fracció d'ejecció del ventricle esquerre
HTA	hipertensió arterial
HVE	hipertròfia del ventricle esquerre
IECA	inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina
IC	insuficiència cardíaca
IMC	índex de massa corporal
MPOC	malaltia pulmonar obstructiva crònica
NYHA	New York Heart Association

RS ritme sinusal

SAOS síndrome d'apnea obstructiva del son

RESUM

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent

MARIA CARMEN LIGERO FERRER

1 RESUM

Paraules clau: fibril·lació auricular persistent; ritme sinusal; cardioversió elèctrica; cardioversió farmacològica; índex de massa corporal; obesitat; recurrència de fibril·lació auricular; amiodarona.

Antecedents: L'índex de massa corporal (IMC) s'ha associat de manera independent amb la incidència de fibril·lació auricular (FA), però el seu impacte en la recurrència de la FA després de la cardioversió elèctrica (CVE) i en l'eficàcia cardioversora de l'amiodarona en el restabliment del ritme sinusal (RS) no està aclarit.

Objectius: 1) Analitzar la relació entre l'IMC i la taxa de recurrència de FA després de la CVE, avaluant la influència de diferents rangs d'IMC, establint categories de normopès, sobrepès i obesitat, en la probabilitat de recurrència de FA post-CVE. 2) Conèixer l'eficàcia de l'amiodarona com a agent cardioversor en pacients amb FA en relació amb el seu IMC, comparant l'eficàcia de l'amiodarona en diferents categories d'IMC.

Mètodes: Vam examinar 1121 pacients inclosos en tres registres espanyols de CVE en FA persistent per a determinar l'efecte de l'IMC en la recurrència de la FA després de la CVE i 878 pacients inclosos en dos d'aquests registres per a avaluar la influència de l'IMC en l'eficàcia de l'amiodarona per a la cardioversió farmacològica. Es va dur a terme una anàlisi univariant i amb models de regressió multivariant per a avaluar els predictors de recurrència de la FA, en un primer estudi, i de

restabliment del RS amb amiodarona, en un segon estudi, entre els paràmetres antropomètrics i concretament l'IMC. Tanmateix, es va realitzar una anàlisi estratificada per categories d'IMC per a comparar els pacients amb sobrepès i obesitat (IMC=25–29,9 i IMC≥30 kg/m², respectivament) amb els classificats com a IMC normal (18,5-24,9 kg/m²).

Resultats: Respecte a la recurrència de la FA, entre els 1121 pacients analitzats, el 48% va experimentar recurrència de FA dins dels 3 mesos post-CVE, associant-se la recurrència a un IMC més alt (29,66±4,57 vs. 28,87±4,64 kg/m²; p=0,004). Els pacients amb sobrepès/obesitat tenien taxes de recurrència més altes (50,5% vs. 35,6%; p<0,001), sent un IMC≥25 kg/m² predictor independent de recurrència de FA (OR=1,75; p=0,004). A més, vam observar freqüències progressivament més altes de recurrència de FA a la categories de sobrepès i obesitat en comparació amb la categoria inferior de normopès (normopès 35,6%, sobrepès 49,1%, obesitat 52,1%; p=0,001; normopès vs sobrepès p=0,001; normopès vs. obesitat p<0,001).

Respecte a la cardioversió farmacològica, dels 878 pacients tractats amb amiodarona, el 21,1% va revertir a RS abans de la CVE. Un IMC més alt es va relacionar inversament amb les taxes de reversió (normopès 28,3%, sobrepès 21,3%, obesitat 13,1%; p<0,001), romanent l'IMC a l'anàlisi multivariable com a variable independent relacionada inversament amb la reversió a RS (OR=0,904; p<0,001).

Conclusions: L'IMC elevat s'associa de manera independent a una major recurrència de la FA després de la CVE i a una menor eficàcia

cardioversora de l'amiodarona, posant de manifest l'impacte negatiu del sobrepès i l'obesitat en l'estratègia de control del ritme de la FA.

1 RESUMEN

Palabras clave: fibrilación auricular persistente; ritmo sinusal; cardioversión eléctrica; cardioversión farmacológica; índice de masa corporal; obesidad; recurrencia de fibrilación auricular; amiodarona.

Antecedentes: El índice de masa corporal (IMC) se ha asociado de manera independiente con la incidencia de fibrilación auricular (FA), pero su impacto en la recurrencia de la FA después de la cardioversión eléctrica (CVE) y en la eficacia cardioversora de la amiodarona en el restablecimiento del ritmo sinusal (RS) no está aclarado.

Objetivos: 1) Analizar la relación entre el IMC y la tasa de recurrencia de FA después de la CVE, evaluando la influencia de diferentes rangos de IMC, estableciendo categorías de normopeso, sobrepeso y obesidad, en la probabilidad de recurrencia de FA post-CVE. 2) Conocer la eficacia de la amiodarona como agente cardioversor en pacientes con FA en relación con su IMC, comparando la eficacia de la amiodarona en diferentes categorías de IMC.

Métodos: Examinamos a 1121 pacientes incluidos en tres registros españoles de CVE en FA persistente para determinar el efecto del IMC en la recurrencia de la FA después de la CVE y a 878 pacientes incluidos en dos de estos registros para evaluar la influencia del IMC en la eficacia de la amiodarona para la cardioversión farmacológica. Se llevó a cabo un análisis univariante y con modelos de regresión multivariante para evaluar los predictores de recurrencia de la FA, en

un primer estudio, y de restablecimiento del RS con amiodarona, en un segundo estudio, entre los parámetros antropométricos y concretamente el IMC. Asimismo, se realizó un análisis estratificado por categorías de IMC para comparar a los pacientes con sobrepeso y obesidad (IMC=25-29,9 y IMC≥30 kg/m², respectivamente) con los clasificados como IMC normal (18,5-24,9 kg/m²).

Resultados: Respecto a la recurrencia de la FA, entre los 1121 pacientes analizados, el 48% experimentó recurrencia de FA dentro de los 3 meses post-CVE, asociándose la recurrencia a un IMC más alto (29,66±4,57 vs. 28,87±4,64 kg/m²; p=0,004). Los pacientes con sobrepeso/obesidad tenían tasas de recurrencia más altas (50,5% vs. 35,6%; p<0,001), siendo un IMC≥25 kg/m² un predictor independiente de recurrencia de FA (OR=1,75; p=0,004). Además, observamos frecuencias progresivamente más altas de recurrencia de FA en las categorías de sobrepeso y obesidad en comparación con la categoría inferior de normopeso (normopeso 35,6%, sobrepeso 49,1%, obesidad 52,1%; p=0,001; normopeso vs. sobrepeso p=0,001; normopeso vs. obesidad p<0,001).

Respecto a la cardioversión farmacológica, de los 878 pacientes tratados con amiodarona, el 21,1% revirtió a RS antes de la CVE. Un IMC más alto se relacionó inversamente con las tasas de reversión (normopeso 28,3%, sobrepeso 21,3%, obesidad 13,1%; p<0,001), permaneciendo el IMC en el análisis multivariable como una variable independiente relacionada inversamente con la reversión a RS (OR=0,904; p<0,001).

Conclusiones: El IMC elevado se asocia de manera independiente a

una mayor recurrencia de la FA después de la CVE y a una menor eficacia cardioversora de la amiodarona, lo que pone de manifiesto el impacto negativo del sobrepeso y la obesidad en la estrategia de control del ritmo de la FA.

1 ABSTRACT

Keywords: persistent atrial fibrillation; electrical cardioversion; pharmacological cardioversion; sinus rhythm; body mass index; obesity; atrial fibrillation recurrence; amiodarone.

Background: Body mass index (BMI) has been independently associated with the incidence of atrial fibrillation (AF), but its impact on AF recurrence after electrical cardioversion (EC) and the cardioversion efficacy of amiodarone in restoring sinus rhythm (SR) is unclear.

Objectives: 1) Analyse the relationship between BMI and the recurrence rate of AF after EC, evaluating the influence of different BMI ranges, establishing categories of normal weight, overweight and obesity, on the probability of AF recurrence post-EC. 2) Determine the efficacy of amiodarone as a cardioverting agent in patients with AF in relation to their BMI, comparing the efficacy of amiodarone across different BMI categories.

Methods: We examined 1121 patients included in three Spanish EC registries for persistent AF to determine the effect of BMI on AF recurrence after EC and 878 patients included in two of these registries to evaluate the influence of BMI on the efficacy of amiodarone for pharmacological cardioversion. Univariate analysis and multivariate regression models were performed to assess the predictors of AF recurrence, in the first study, and of SR restoration with amiodarone, in the second study, focusing specifically on anthropometric

parameters, particularly BMI. Additionally, a stratified analysis by BMI categories was conducted to compare overweight and obese patients (BMI=25–29.9 and BMI \geq 30 kg/m², respectively) with those classified as having normal BMI (18.5–24.9 kg/m²).

Results: Regarding AF recurrence, among the 1121 patients analysed, 48% experienced AF recurrence within 3 months post-EC, with recurrence being associated with a higher BMI (29.66 \pm 4.57 vs. 28.87 \pm 4.64 kg/m²; p=0.004). Patients with overweight/obesity had higher recurrence rates (50.5% vs. 35.6%; p<0.001), with a BMI \geq 25 kg/m² being an independent predictor of AF recurrence (OR=1.75; p=0.004). Additionally, we observed progressively higher frequencies of AF recurrence in the overweight and obesity categories compared to the normal weight category (normal weight 35.6%, overweight 49.1%, obesity 52.1%; p=0.001; normal weight vs. overweight p=0.001; normal weight vs. obesity p<0.001).

Regarding pharmacological cardioversion, of the 878 patients treated with amiodarone, 21.1% reverted to SR before EC. A higher BMI was inversely related to cardioversion rates (normal weight 28.3%, overweight 21.3%, obesity 13.1%; p<0.001), with BMI remaining in the multivariable analysis as an independent variable inversely related to reversion to SR (OR=0.904; p<0.001).

Conclusions: Elevated BMI is independently associated with higher AF recurrence after EC and lower cardioversion efficacy of amiodarone, highlighting the negative impact of overweight and obesity on AF rhythm control strategy.

INTRODUCCIÓ

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent

MARIA CARMEN LIGERO FERRER

2 INTRODUCCIÓ

2.1. FIBRIL·LACIÓ AURICULAR: GENERALITATS

2.1.1. Antecedents històrics i fites rellevants

Potser la descripció més antiga de la fibril·lació auricular (FA) es troba al Nei Ching (també traduït com Nei Jing), un dels primers llibres de medicina xinesa, atribuït a Huang Ti, l'emperador groc, que es creu que va governar la Xina entre 1696 i 2598 aC. El fragment diu així: "Quan el pols és irregular i tremolós i els batecs ocorren a intervals, llavors l'impuls de la vida s'esvaeix; quan el pols és prim (més petit que feble, però encara perceptible, prim com un fil de seda), aleshores l'impuls de la vida és petit" (Huang Ti Nei Ching Su Wen) (1,2).

L'associació d'aquesta irregularitat del pols amb un mal pronòstic ha estat reconeguda per la majoria dels metges des de l'antiguitat, però en la història registrada William Harvey va ser probablement el primer a descriure l'any 1628 la "fibril·lació de les aurícules" en animals en la seva obra sobre la circulació sanguínia "De motu cordis" (2).

Gairebé dos segles després, Jean Baptiste Sénac, l'any 1783, i Robert Adams, amb l'ajuda de l'estetoscopi l'any 1827, van relacionar la irregularitat dels batecs cardíacs amb l'estenosi mitral (3). Però no va ser fins a principis del segle XX, l'any 1906, quan Willem Einthoven va publicar el primer electrocardiograma (ECG) que mostrava FA, gràcies al seu propi invent (4). La connexió entre la irregularitat del pols i la FA va ser establerta pel farmacòleg Arthur Cushny, el cardiòleg Thomas Lewis i dos metges vienesos, Rothberger i Winterberg (2,3).

No obstant això, van caldre gairebé set dècades per a conèixer els mecanismes electrofisiològics de la FA. L'any 1970 Bootsma i els seus col·laboradors, amb l'ajuda de l'anàlisi informàtica, van concloure que la resposta totalment irregular dels ventricles era deguda a l'efecte dels "impulsos auriculars espaiats aleatòriament arribant al node auriculoventricular de forma aleatòria i des de direccions aleatòries" (5).

Una important fita històrica és l'estudi de Framingham de William Kannell i els seus col·legues publicat l'any 1982 que va posar de manifest la rellevància epidemiològica de la FA, els principals factors de risc i les comorbiditats cardíques i cerebrovasculars associades. L'anomenat "*Framingham Heart Study*" es va iniciar l'any 1948 amb l'objectiu d'explorar els factors de risc i les conseqüències de les malalties cardiovasculars en una cohort longitudinal basada en la població. A l'inici, es van incloure 5209 residents de Framingham, Massachusetts, que tenien entre 28 i 62 anys. Els participants a l'estudi es van sotmetre a revisions mèdiques bianuals amb avaluació rutinària de la història clínica, exploració física, anàlisis de sang i ECG de 12 derivacions. Les dades revelades arran d'aquest estudi foren claus per a establir les conseqüències de la FA no reumàtica i els beneficis de la profilaxi de la trombosi en la prevenció de la tromboembòlia cerebral amb antagonistes de la vitamina K (6).

Malgrat aquest llarg recorregut des de la primera descripció de l'arrítmia, el tractament i el maneig òptim de la FA han estat objecte de controvèrsia, especialment en el moment en què van aparèixer procediments de restauració del ritme sinusal (RS). La cardioversió

farmacològica va ser la que primer es va emprar per revertir la FA a RS, principalment utilitzant la quinidina (7), un fàrmac del grup Ia de la classificació de Vaughan Williams, fàrmac actualment en desús (especialment a Europa), degut al seu elevat risc de proarrítmia. Inicialment la cardioversió elèctrica (CVE), com a procediment de restauració del RS, es va limitar a la desfibril·lació en el marc de la reanimació, però posteriorment es va estendre al tractament d'altres arrítmies, entre elles la FA. Les primeres experiències de CVE aplicada a humans van tenir lloc fa gairebé tres segles. L'any 1792, el científic britànic James Curry va publicar una revisió de casos de reanimació i va recomanar que "s'apliquessin xocs moderats pel tòrax en diferents direccions per tal, si és possible, de despertar el cor" (8). Arran d'aquests i altres casos de reanimació exitosa, la *Royal Humane Society* d'Anglaterra recomanava anys després, el 1802, l'aplicació d'una descàrrega elèctrica per distingir "la mort real de l'aparent" i elogiava el potencial de la reanimació elèctrica. No va ser fins ben entrat el segle XX, el 1959 a la Unió Soviètica, que Vishnevskii i Tsukerman van realitzar la primera CVE de FA publicada en humans mitjançant l'aplicació d'un xoc de corrent continu durant una cirurgia de la vàlvula mitral (9,10). El progrés científic i l'evolució tecnològica en el camp de la Medicina al llarg del segle XX van permetre que la CVE fos una tècnica assequible i de fàcil ús, el que va facilitar la seva ràpida expansió, demostrant eficàcia i seguretat.

A principis d'aquest segle la publicació de dos famosos estudis va generar molta controvèrsia sobre la utilitat del tractament dirigit al restabliment i el manteniment del RS, això és, l'estratègia de control

del ritme. Els seus resultats anaven a favor d'una actitud conservadora amb la FA i van tenir una gran influència a les guies d'actuació clínica de les principals societats científiques, encara palesa a l'actualitat. L'*Atrial Fibrillation (AF) Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM)* i el *Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study (RACE)* van avaluar les estratègies de control de la freqüència cardíaca versus el control del ritme en la FA. L'estratègia de control de la freqüència cardíaca no va resultar inferior a l'estratègia de control del ritme en ambdós assaigs. Això permetia considerar un maneig conservador amb control de la freqüència com a teràpia principal de la FA (11,12). En aquell temps l'estratègia de control del ritme en la FA es fonamentava en els fàrmacs antiarrítmics (FAA) dirigits a mantenir el RS posteriorment a una cardioversió efectiva, elèctrica o farmacològica. Alguns dels FAA utilitzats (principalment amiodarona, sotalol, quinidina, propafenona i flecaïnida) no gaudien d'una bona reputació ja que no es mostraven massa efectius ni completament segurs, especialment amb determinades cardiopaties subjacents. L'AFFIRM va ser l'assaig clínic controlat aleatoritzat més gran de l'època (n = 4060 pacients amb FA; seguiment de 4 anys). Tot i que el control del ritme va millorar la supervivència, els efectes adversos dels FAA emprats per a mantenir el RS van llastrar els beneficis de supervivència a llarg termini (13). No obstant això, la millora de la supervivència és només un dels objectius principals en el maneig clínic de la FA. Un altre objectiu terapèutic important és la millora de la qualitat de vida. En aquest aspecte, en altres assaigs controlats aleatoris posteriors a l'AFFIRM l'estratègia de

control del ritme es va associar amb un major alleujament simptomàtic i la millora de la qualitat de vida, en comparació amb l'estratègia de control de la freqüència cardíaca, fins i tot quan s'aconseguia amb un FAA com l'amiodarona (13).

Una fita important en el control del ritme va arribar l'any 1998 amb la publicació dels primers casos d'ablació per catèter de FA a França de la mà de Michel Haissaguerre (15). En els darrers anys l'evolució de la tècnica d'ablació de la FA, millorant en efectivitat antiarrítmica i seguretat, ha permès l'expansió d'aquests procediments a la majoria de centres amb laboratori d'electrofisiologia. L'actual àmplia disponibilitat dels procediments d'ablació ha resultat determinant per a considerar l'estratègia de control del ritme com a opció cada cop més precoç en el maneig de la FA.

Aquesta generalització dels procediments d'ablació per catèter junt amb la creixent evidència científica dels efectes deleteris de la FA sobre el funcionalisme cardíac subratllen la importància de la restauració i el manteniment del RS, amb aparició de noves indicacions en el camp de la insuficiència cardíaca (IC) (16,17).

I finalment, pel que fa a una de les més temudes conseqüències de la FA, l'aparició de nous anticoagulants orals directes (ACODs) als 2010s ha suposat una revolució en la prevenció d'ictus en pacients amb FA no valvular (18–21), substituint en molts casos els anticoagulants tradicionals que actuen sobre la via de la vitamina K, com l'acenocumarol i la warfarina.

Tanmateix, en el camp de la cardiologia intervencionista en els darrers anys s'han desenvolupat diversos dispositius mecànics per a

segellar l'orelleta, un apèndix de l'aurícula esquerra, amb la finalitat de contenció del trombe al lloc d'origen més freqüent en la FA (22). En l'actualitat aquests dispositius s'indiquen a pacients afectes de FA que tenen indicació de profilaxi cardioembòlica i tenen alguna contraindicació per a rebre tractament anticoagulant.

Aquests antecedents històrics i fites rellevants reflecteixen l'evolució en el coneixement i el tractament de la FA al llarg del temps. La investigació i el progrés tecnològic han contribuït a un millor maneig clínic d'aquesta arrítmia en els darrers anys, tot i que encara hi ha molts aspectes per explorar i comprendre completament.

2.1.2. Epidemiologia

Al llarg de l'últim segle s'han portat a terme importants estudis epidemiològics, els resultats dels quals han permès recopilar dades transcendents sobre la dimensió real del problema socio sanitari que suposa la FA, sobre els seus factors de risc i sobre les conseqüències clíniques, que han estat cabdals per al seu tractament.

En les últimes tres dècades, la FA s'ha convertit en un dels principals problemes de salut pública. Els pacients amb FA tenen un risc augmentat de patir malalties cardiovasculars, incloent-hi cardiopatia isquèmica, IC, embòlia cerebral i ictus, així com de malaltia renal crònica. Tanmateix, la FA s'associa amb freqüència a símptomes pertorbadors i és causa de discapacitat permanent, deteriorament cognitiu i hospitalització, condicions que deterioren la qualitat de vida de les persones que la pateixen i resulten en un augment de la

mortalitat (23–26).

La identificació de factors de risc claus, com la hipertensió arterial (HTA), la diabetis mellitus (DM), l'obesitat i altres malalties cardiovasculars que contribueixen al desenvolupament de la FA (27) ha comportat una millor planificació de les intervencions preventives i el seu tractament. Tot i així, la FA és un factor determinant de la despesa sanitària en els països occidentals, tant pel seu impacte en la salut pública com pel cost derivat del seu tractament, que es troba entre els tractaments de per vida més cars (28).

Paral·lelament, en els darrers anys s'ha documentat un augment en la seva prevalença. La prevalença estimada actual de FA en adults es situa entre el 2% i el 4% a tot el món (29), esdevenint una epidèmia dins de les malalties cardiovasculars del segle XXI. A Espanya, l'estudi OFRECE descriu una prevalença de FA en majors de 40 anys del 4,4%, que arriba al 17,7% en majors de 80 anys. A aquest estudi, a tots els rangs d'edat s'observà una major prevalença en homes, però donat que la major prevalença es va donar en majors de 80 anys i en aquest rang d'edat predominaven les dones, la prevalença global va ser similar en homes i dones (30). L'estudi multinacional *Global Burden of Disease*, que investiga la càrrega de malaltia per a cada país en el món, va estimar en 59,7 milions els casos prevalents de FA i flutter auricular l'any 2019, més del doble que les xifres reportades l'any 1990. L'anàlisi comparativa per edats suggereix que aquest increment global en la prevalença de FA és en gran part atribuïble a l'augment de l'expectativa de vida global, l'augment de la supervivència de determinades malalties cròniques, l'envelliment de la

població i el creixement demogràfic (31). Un altre factor que pot contribuir a l'augment de la prevalença és una major conscienciació per a la detecció precoç de l'arrítmia i la disposició de dispositius que permeten el seu diagnòstic fora de l'entorn hospitalari. Els grans avenços en la tecnologia mèdica, i concretament en el camp de l'ECG, amb la incorporació de la intel·ligència artificial als monitors cardíacs ambulatoris i el desenvolupament de dispositius cada cop més senzills a l'abast de pràcticament qualsevol usuari més enllà de l'àmbit sanitari, han contribuït a una millor detecció i seguiment de la FA (32).

Malgrat tots els recursos destinats, la prevenció de la FA i de les complicacions relacionades continuen suposant un repte a dia d'avui. Amb 0,315 milions de morts i 8,39 milions d'anys ajustats per discapacitat arreu del món, mesura que expressa la càrrega total de malaltia, dels anys perduts a causa de discapacitat o mort prematura, segons dades del *Global Burden of Disease 2019* (figura 1), les prediccions no són optimistes. S'estima que entre els anys 2030 i el 2034 la incidència total de FA/flutter auricular arribarà als 16,08 milions per als homes i 16,85 milions per a les dones, amb un nombre total de morts d'1,01 milions per als homes i d'1,49 milions per a les dones (33). Només a Europa es calcula que la FA afectarà 17,9 milions de persones cap a l'any 2060 (34).

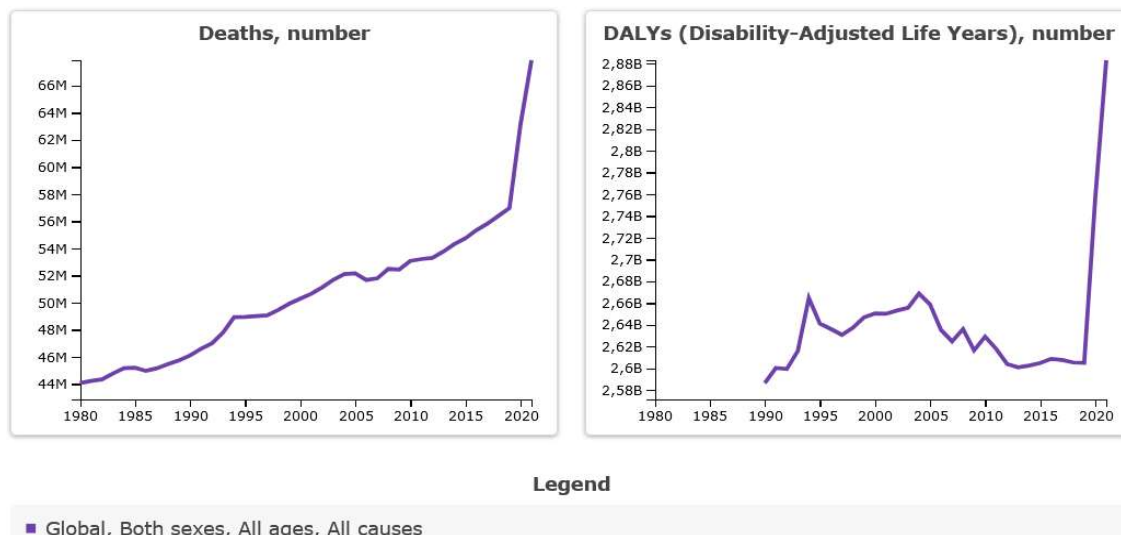


Figura 1. Mortalitat global per FA expressada en nombres de morts.

Figura 1 bis. Anys de vida ajustats per discapacitat.

Figures obtingudes mitjançant l'eina de resultats de *Global Burden of Disease GBD 2019*.

2.1.3. Definició i fisiopatologia. Factors de risc

Definició

La *European Society of Cardiology* a les darreres guies d'actuació clínica defineix la FA com una taquiarrítmia supraventricular amb activació elèctrica auricular no coordinada i, en conseqüència, contracció auricular ineficaç. Les característiques electrocardiogràfiques de la FA inclouen: intervals R-R irregulars (quan la conducció auriculoventricular no està alterada), absència d'ones P repetitives i activacions auriculars irregulars (29).

Tanmateix, per a establir el diagnòstic de FA clínica s'ha establert una durada mínima d'almenys 30 segons sobre un traçat d'ECG o bé un ECG complet de 12 derivacions (35).

Es distingeixen cinc patrons de FA, basats en la presentació, la durada i la terminació espontània dels episodis (Taula 1). Aquesta classificació resulta útil perquè es relaciona amb la progressió de la malaltia i la resposta als diferents tractaments.

Taula 1: Classificació de la FA	
PATRO FA	DEFINICIÓ
Primer diagnòstic o de nova aparició	FA no diagnosticada abans, independentment de la seva durada o de la presència/gravetat dels símptomes relacionats amb la FA.
Paroxismal	FA que s'acaba espontàniament o amb intervenció dins dels 7 dies des de l'inici.
Persistent	FA contínua més enllà dels 7 dies, inclosos els episodis acabats per cardioversió (farmacològica o elèctrica) després de 7 o més dies.
Persistent de llarga durada	FA contínua de més de 12 mesos de durada, quan es decideix adoptar una estratègia de control del ritme.

Permanent	FA acceptada per pacient i metge, sense més intents de restaurar/mantenir el RS. La FA permanent representa una actitud terapèutica en lloc d'una fisiopatologia inherent. Si s'adoptés una estratègia de control del ritme, l'arrítmia es tornaria a classificar com a "persistent de llarga durada".
-----------	--

Adaptada de les guies d'actuació clínica de *l'European Society of Cardiology* (29)

Fisiopatologia

Malgrat el llarg recorregut històric, la patogènesi de la FA continua presentant alguns interrogants, el que compromet, fins a cert punt, el desenvolupament de tractaments efectius.

La FA es caracteritza per una activitat elèctrica auricular d'alta freqüència que provoca alhora una contracció auricular dissincrònica i una irregularitat de l'activació ventricular.

Tot i que s'accepta que la FA es pot produir en absència d'anomalies concomitants, els estudis epidemiològics d'associació

identifiquen cada cop més condicions comòrbides, moltes de les quals s'ha demostrat que subjauen als canvis estructurals i histopatològics de l'aurícula i que constitueixen un substrat per a la FA o una miocardiopatia auricular (36).

Cal diferenciar els fenòmens que porten al desencadenament de la FA (gallets o iniciadors) d'aquells altres que la mantenen (mantenidors). Això té importants implicacions tant en la presentació clínica com en el maneig de l'arrítmia.

La hipòtesi més àmpliament acceptada és que la FA s'origina per l'activació ràpida procedent de focus ectòpics de miòcits que es troben dins de les venes pulmonars a la seva desembocadura a l'aurícula esquerra. Aquesta activitat elèctrica iniciaria la propagació d'ones reentrants en un substrat auricular vulnerable (37).

L'existència d'un substrat auricular vulnerable és alhora important per al desencadenament i per a la perpetuació de l'arrítmia, ja que les anomalies estructurals i elèctriques auriculars promouen el manteniment de la FA estabilitzant la reentrada.

El substrat auricular que promou la reentrada es caracteritza per un conjunt d'alteracions a nivell molecular i histològic, que van des d'anomalies del miocardiòcit auricular fins a canvis fibròtics i alteracions de la matriu intersticial, amb dipòsits principalment no col·làgens (36). Aquests canvis donen lloc a un acoblament cel·lular reduït i perjudiquen la conducció anisòtropa normal, alentint la velocitat de conducció de l'estímul elèctric, i poden provocar l'escurçament del període refractari auricular. Ambdues circumstàncies redueixen la mida de la longitud d'ona, afavorint la formació de

múltiples circuits de reentrada simultanis i la perpetuació de la FA (38).

El substrat es desenvolupa a causa del remodelat elèctric (que escurça el període refractari i la durada del potencial d'acció al miocardi auricular) i el remodelat estructural (que dificulta o impedeix la propagació normal de l'estímul elèctric).

El component elèctric d'aquest substrat consisteix en un remodelat elèctric complex que implica canvis en els canals iònics que intervenen en els fenòmens de despolarització, repolarització i conducció del potencial d'acció al miocardi auricular. Una de les conseqüències d'aquests canvis és l'excés de calci intracel·lular, que és alhora una de les principals causes del remodelat elèctric. El calci és un mediador de senyal intracel·lular implicat en diversos processos i amb un efecte demostrat de retroalimentació negativa sobre l'activitat dels canals de calci de tipus L, donant lloc a una disminució de la fase 2 (fase de *plateau*) del potencial d'acció. Els alts nivells de calci durant la FA poden escurçar la durada del potencial d'acció (39,40).

El remodelat estructural consisteix en canvis conformacionals que afecten principalment a l'aurícula esquerra, com ara disminució dels nivells d'expressió de les connexines de les unions comunicants (*gap junctions*) que acoblen les cèl·lules, hipertròfia i fibrosi miocàrdica evolucionant a dilatació auricular. D'una banda, la fibrosi i les alteracions en les *gap junctions* impedeixen la propagació normal del potencial d'acció a través dels miòcits, i d'altra banda, la hipertròfia i la dilatació auricular prolonguen el temps de despolarització auricular (41).

Alhora la pròpia FA pot induir canvis al miocardi auricular que contribueixen al seu manteniment, progressió i estabilització. Aquest fenomen és freqüentment referit com a *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation* (la FA engendra FA). Aquesta expressió neix del títol de la publicació del treball d'un grup d'investigadors que van demostrar en un model animal com la pròpia FA es retroalimentava i condicionava la seva perpetuació (42).

El fenomen de retroalimentació de la FA s'explica pels canvis que pateix el miocardi auricular davant de les elevades freqüències d'activació característiques d'aquesta arrítmia. Aquest procés de remodelat auricular passa per diferents fases, segons el temps d'evolució de l'arrítmia. Inicialment es produeix un remodelat metabòlic i elèctric, apareixent alteracions dels canals iònics que afecten fonamentalment els corrents de calci. La sobrecàrrega cel·lular de calci que això provoca dona lloc a un escurçament del període refractari dels miocardiòcits, actuant com a facilitador de la reentrada. Si la FA persisteix, es segueix d'una fase de remodelat contràctil, on es produeixen canvis ultraestructurals intracel·lulars, com ara la degeneració mitocondrial o l'alteració del reticle sarcoplasmàtic. Tanmateix l'activació ràpida auricular pròpia de la FA afavoreix la diferenciació de fibroblasts a miofibroblasts secretors de col·lagen, mitjançant mecanismes autòcrins i paracrins, amb aparició de fibrosi auricular. La fibrosi auricular interfereix en l'acoblament adequat entre l'excitació i la contracció miocàrdica, pertorba la propagació de l'impuls elèctric, provocant una conducció més lenta o bloqueig, i altera les vies de senyalització dependents de la matriu extracel·lular, contribuint en el

mecanisme de reentrada (36,43). Al mateix temps, crea un entorn que facilita la generació d'impulsos elèctrics anormals que promou l'inici i el manteniment de la FA (44).

Mecanismes etiopatogènics

Existeixen diversos factors que contribueixen a les complexes alteracions en les aurícules i que condueixen al desenvolupament i la progressió de la FA. Entre tots aquests factors destaquem el paper de l'estirament del teixit auricular, el teixit adipós epicàrdic, la inflamació, el sistema nerviós autònom i la isquèmia.

Fibrosi auricular induïda per l'estirament

L'estirament crònic del teixit auricular provocat per una sobrecàrrega de pressió o de volum pot conduir al remodelat auricular. Es creu que la sobrecàrrega hemodinàmica prolongada estimula la proliferació i migració de fibroblasts i la diferenciació en miofibroblasts secretors de proteïnes de la matriu extracel·lular, causant canvis fibròtics que alteren les propietats electrofisiològiques de les aurícules i contribueixen a la progressió de la FA (45).

Teixit adipós epicàrdic

El teixit adipós epicàrdic, per la seva proximitat al cor, s'ha associat a un risc augmentat de presentar FA. Els efectes perjudicials del greix epicàrdic es poden atribuir a la seva activitat paracrina, que indueix fibrosi, o a la infiltració directa del greix en el miocardi adjacent, pertorbant així la seva estructura i propietats electrofisiològiques (46).

Inflamació

La inflamació i la seva resposta immune associada estan implicades en l'inici i el manteniment de la FA. La pròpia FA pot promoure encara més inflamació, contribuint així al fenomen de retroalimentació anomenat "FA engendra FA". Les vies inflamatòries participen en el remodelat elèctric i estructural de les aurícules, així com estan involucrades en la trombogènesi dels pacients amb FA. La inflamació sostinguda es caracteritza fonamentalment per l'augment de la formació d'espècies reactives d'oxigen i la regulació a l'alça de citocines. Els factors de risc de la FA, com ara l'obesitat i la HTA, la coronariopatia o cardiopatia valvular subjacents, la lesió del miocardi auricular i fins i tot algunes malalties autoimmunes són fonts d'inflamació sostinguda que poden alterar les propietats electrofisiològiques i l'estructura del miocardi auricular (47).

Sistema nerviós autònom

El sistema nerviós autònom intervé en la regulació del ritme cardíac i té un paper important en la iniciació i el manteniment de la FA (48). Així el simpàtic promou l'activitat d'iniciació de la FA mitjançant l'automatisme i el parasimpàtic està implicat en els mecanismes de reentrada. En alguns casos la FA s'associa a un augment de l'activitat vagal, amb bradicàrdia basal i episodis d'arrítmia nocturna o postprandial que tendeixen a mantenir-se.

D'altra banda existeixen formes de FA desencadenades pel sistema nerviós simpàtic que es presenten en esportistes durant l'exercici físic

intens i acostumen a finalitzar espontàniament (49).

Isquèmia

La isquèmia, aguda o crònica, pot provocar canvis en l'estructura i la funció de les connexines de les *gap junction*, provocant una conducció del potencial d'acció alentida i heterogènia. Aquestes alteracions promouen el mecanisme de reentrada de la FA, que també es pot veure afavorit per la necrosi miocàrdica i la seva substitució posterior per teixit fibrós i la inflamació associada a la coronariopatia. A més els elevats nivells de calci intracel·lular que es donen a la isquèmia generen un ambient propici per a l'activitat ectòpica focal auricular, que pot ser un iniciador de FA (50,51). Per últim, les complicacions de la isquèmia miocàrdica a nivell ventricular, com són la IC i la insuficiència mitral, provoquen sobrecàrrega hemodinàmica i dilatació auricular, que és un element clau en la patogènesi de la FA, promovent la fibrosi per estirament del teixit auricular (45).

Factors de risc

Les anomalies estructurals auriculars que estan relacionades amb l'inici i la perpetuació de la FA acostumen a ser el resultat d'inflamació, estrès, dany o isquèmia sobre el teixit auricular que condueix al remodelat estructural i elèctric. Aquestes alteracions poden estar provocades per cardiopaties subjacents associades a HTA, malaltia arterial coronària, malaltia valvular, miocardiopaties o IC. A més, aquestes condicions tenen en comú l'augment de la pressió de l'aurícula esquerra, donant lloc a dilatació auricular i augment de

l'estrès parietal. Aquesta càrrega hemodinàmica sostinguda induiria fibrosi per estirament del teixit auricular, un mecanisme etiopatogènic afegit en la FA.

Entre els factors associats amb el desenvolupament de la FA, l'edat avançada ha estat identificada com el principal factor de risc a diversos estudis, junt amb el sexe masculí i l'ascendència europea. Altres factors de risc modificables, com el sedentarisme, els hàbits tòxics, tabaquisme i consum d'alcohol, l'obesitat, la DM, l'apnea obstructiva del son (síndrome d'apnea obstructiva del son, SAOS) i la HTA, han demostrat tenir relació amb el remodelat estructural i elèctric de les aurícules que predisposa a FA (29,52).

En altres casos no es poden identificar factors de risc, la qual cosa podria suggerir una predisposició genètica subjacent a la FA. S'ha identificat més d'un centenar de gens associats a la FA. Les variants en els gens que codifiquen diferents canals iònics, factors de transcripció i components estructurals del miocardi predisposen a la FA a través de diferents vies que condueixen a un augment de l'automatisme i la reentrada. Entre les variants de canals iònics destaquem el KCNQ1 (p.(Ser140Gly)), el primer gen descrit vinculat a la FA familiar, relacionat amb la formació del canal de potassi cardíac IKs i que augmenta la susceptibilitat a la FA. De les variants no relacionades amb canals iònics destaquem el gen NPPA, responsable de codificar el pèptid natriurètic atrial i del qual s'ha detectat una variant tipus *frameshift* associada a un període refractari efectiu més curt i un risc augmentat de desenvolupar FA. Tanmateix s'han descrit variants somàtiques en els gens GJA1 i GJA5, responsables de codificar

connexines, proteïnes que formen part dels connexons de les unions *gap* intercel·lulars (*gap junction*), associades a FA. Darrerament s'ha associat la FA d'inici precoç amb una variant de pèrdua de funció en el gen MYL4, relacionada amb fibrosi i miocardiopatia auricular (53). No obstant això, encara no s'ha pogut demostrar el paper causal de la FA en relació amb variants en altres gens. A més, els loci genètics identificats fins ara relacionats amb la FA només poden explicar una part del risc de la malaltia. Això suggereix la necessitat de més investigació sobre les variants genètiques més freqüents.

2.1.4. Impacte clínic de la fibril·lació auricular

Les conseqüències clíniques de la FA es deriven fonamentalment de l'elevada freqüència cardíaca i de la irregularitat de la durada del cicle cardíac per una part, que es relacionen amb els símptomes relacionats amb la FA i amb la IC. Per altra part, degut a la pèrdua de contractilitat auricular i a d'altres factors protrombòtics, la FA s'associa a un augment del risc d'ictus i d'embolisme sistèmic (23) i és un factor de risc independent de mortalitat (54).

Símptomes relacionats amb la fibril·lació auricular

Existeix una gran varietat de símptomes relacionats amb la FA, incloent palpitations, dispnea, fatiga o intolerància a l'esforç, dolor toràcic, mareig i síncope, entre d'altres (55).

La FA té un comportament clínic heterogeni. Alguns pacients poden romandre asimptomàtics o amb símptomes molt lleus, mentre que

d'altres experimenten símptomes que afecten profundament la seva qualitat de vida (56–58). A banda d'això, està àmpliament descrit que les persones amb FA tenen una qualitat de vida significativament pitjor que la població general (59).

Així doncs, avaluar l'afectació clínica i la gravetat dels símptomes relacionats amb la FA és essencial per a prioritzar les estratègies o intervencions de tractament. Amb aquest objectiu s'han desenvolupat qüestionaris o sistemes de puntuació, com ara el de la *European Heart Rhythm Association* (EHRA). La puntuació de símptomes de l'EHRA avalua l'impacte de la FA en la vida diària del pacient i classifica els símptomes en quatre graus que es descriuen en la taula 2. Aquesta és una eina senzilla i útil per a l'avaluació dels símptomes relacionats amb la FA i ha estat validada per a descriure'n la gravetat dels mateixos. Tanmateix, la puntuació de l'EHRA és considerada un dels predictors més forts de la qualitat de vida, independentment del tipus de FA, i s'utilitza habitualment per a avaluar la millora clínica amb el tractament de la FA, essent recomanada per la *European Society of Cardiology* en les seves guies d'actuació clínica (29,60,61).

Taula 2: Classificació EHRA segons els símptomes relacionats amb la FA	
Classificació EHRA	Símptomes relacionats amb la FA.
I	Asintomàtica. Sense limitació.
II	Símptomes moderats, activitat diària normal.
III	Símptomes greus, activitat diària afectada.
IV	Símptomes incapacitants, activitat interrompuda.

Capacitat funcional i insuficiència cardíaca en la fibril·lació auricular

La reducció de la capacitat d'exercici és un dels símptomes més freqüents entre els pacients amb FA, especialment en les formes persistent i permanent (12,62). Aquesta reducció en la capacitat funcional pot ser una queixa inespecífica o pot ser expressió d'altres símptomes com la dispnea.

El rendiment físic depèn de diversos factors, incloent l'eficiència i la interrelació dels sistemes nerviosos i musculoesquelètic, el treball cardíac i el transport d'oxigen, que alhora depèn de la funció respiratòria. En els pacients amb FA la causa de la reducció de la capacitat funcional pot estar a diferents nivells.

En primer lloc el deteriorament del treball cardíac i la IC secundària és una causa important de dispnea i reducció de la capacitat funcional. Els pacients amb FA tenen un risc augmentat de desenvolupar IC (fins a 3 vegades més que els pacients que no tenen FA (63)) i viceversa. Aquest fet és degut a que ambdues condicions, IC i FA, comparteixen factors de risc i estan interrelacionades fisiopatològicament i, com a tal, poden induir-se i mantenir-se mútuament (64). El mecanisme fisiopatològic subjacent a la IC en la FA podria explicar-se pel deteriorament de l'ompliment ventricular secundari a la taquicàrdia i a la pèrdua de la contracció auricular efectiva durant la FA, que donaria lloc a una disminució del cabal o debit cardíac (65). Per altra banda, la disfunció diastòlica de la FA també pot condicionar l'augment de les pressions de les cavitats esquerres amb episodis d'edema pulmonar subclínic (66). Alhora la

pròpia FA pot induir una disfunció ventricular esquerra o una taquicardiomiopatia. La irregularitat de la longitud dels cicles ventriculars i les freqüències ventriculars elevades són els mecanismes principals que afecten negativament la funció ventricular i l'estat hemodinàmic general en la FA (67,68), als quals s'afegeixen l'activació neurohumoral i els canvis estructurals del miocardi, com la fibrosi intersticial per augment de l'activitat dels fibroblasts i la deposició de fibres de col·lagen i elastina (69).

A banda de la IC, les comorbiditats cardíques i extracardíaques, com ara la malaltia respiratòria obstructiva crònica (MPOC), són causa de dispnea i poden contribuir a la reducció de la capacitat d'exercici en els pacients amb FA. Tanmateix, la seqüela d'un ictus cardioembòlic relacionat amb la FA pot provocar discapacitat física que interfereixi en l'exercici i el rendiment físic (70,71).

Embolisme sistèmic en la fibril·lació auricular

La FA indueix estasi sanguínia, per manca d'una contracció auricular efectiva, amb hipercoagulabilitat i activació plaquetària. A més, es donen canvis endotelials protrombòtics que són de gran importància especialment a l'orelleta auricular esquerra, un lloc habitual de formació de trombes durant la FA (72). La sobrecàrrega de calci de la FA provoca un augment de la síntesi d'espècies reactives d'oxigen que provoquen estrès oxidatiu en el miocardi auricular i causen un augment de la expressió de factors tissulars protrombòtics. La trombogenicitat induïda per la FA és major a l'aurícula esquerra, en comparació amb l'aurícula dreta, i això explica en gran part per què la

FA es relaciona predominantment amb els episodis embòlics sistèmics i ictus (73).

No obstant això, la probabilitat de patir un ictus en el context de FA varia segons la presència de diferents factors de risc o modificadors. Els principals factors de risc d'ictus identificats i validats s'utilitzen per a crear escales d'estratificació de risc, essent la puntuació CHA2DS2VASc la més utilitzada en les guies d'actuació clínica. Aquest sistema de puntuació es compon de diverses variables clíniques, i cada lletra de CHA2DS2-VASc representa un factor de risc específic. Es concedeixen punts de la següent manera (taula 3): IC congestiva o disfunció ventricular esquerra (1 punt), HTA (1 punt), edat de 75 anys o més (2 punts), DM (1 punt), antecedents d'ictus o accident isquèmic transitori (2 punts), malaltia vascular (inclou infart de miocardi, arteriopatia perifèrica i placa aòrtica) (1 punt), edat de 65 a 74 anys (1 punt) i sexe femení (1 punt). La puntuació acumulada classifica els pacients com de baix (0 punts), moderat (1 punt) o alt (≥ 2 punts) risc d'ictus. Com d'altres esquemes de puntuació basats en factors de risc clínics, el CHA2DS2-VASc només té un rendiment moderat en la predicció de pacients d'alt risc que patiran esdeveniments tromboembòlics, però simplifiquen la presa de decisions. Aquestes escales estan enfocades a oferir la prevenció d'ictus per defecte, normalment a través d'anticoagulació oral, llevat que el pacient es consideri de baix risc, on la taxa d'esdeveniments d'ictus és inferior a l'1% anual. En aquests casos, no es recomana cap teràpia antitrombòtica (29).

Taula 3: Escala de risc tromboembòlic CHA2DS2VASc	
Factor de risc	Puntuació
IC congestiva i FEVE \leq 40%	1
HTA	1
Edat \geq 75 anys	2
DM	1
Ictus, accident isquèmic transitori o embolisme previ	2
Malaltia vascular	1
Edat 65-74 anys	1
Sexe femení	1

2.2. ABORDATGE TERAPÈUTIC: IMPORTÀNCIA DEL RESTABLIMENT DEL RITME SINUSAL EN LA FIBRIL·LACIÓ AURICULAR

2.2.1. Maneig del risc tromboembòlic. Estratègies de control de la freqüència cardíaca i control del ritme

El maneig global de la FA està orientat a assolir tres objectius principals resumits en l'esquema "ABC" de les darreres guies de FA de la *European Society of Cardiology* de l'any 2020: "A" per Anticoagulació/evitar (*Avoid*) l'ictus, "B" per millor (*Better*) control dels símptomes mitjançant el control de la freqüència i del ritme i "C" per al tractament de les malalties cardiovasculars *Concomitants* (29).

A: "Avoid" Evitar l'ictus

La prevenció d'ictus és un element clau en el tractament global de la FA. Els assaigs històrics van demostrar que els anticoagulants antagonistes de la vitamina K, com la warfarina, reduïen el risc d'ictus o embòlia sistèmica en un 64% i la mortalitat per qualsevol causa en un 26%. Tanmateix els assaigs clínics han demostrat la no inferioritat dels moderns anticoagulants orals no-antagonistes de la vitamina K (també coneguts com ACODs) en termes d'eficàcia i seguretat per a prevenir l'ictus isquèmic i l'embòlia sistèmica en pacients amb FA no valvular en comparació amb warfarina, amb una reducció notable del risc d'hemorràgia intracranial. La majoria de les guies d'actuació clínica actualment prefereixen els ACODs en la FA no valvular degut a la seva eficàcia, seguretat i comoditat per al pacient, el que ha portat al seu ús

creixent en la pràctica clínica (29).

En l'actualitat existeix una altra estratègia intervencionista de prevenció de l'embolisme sistèmic per als pacients que tenen alguna contraindicació per al tractament anticoagulant. Donat que el principal origen dels trombes a la FA es troba a l'orelleta de l'aurícula esquerra, s'han desenvolupat uns dispositius per al tancament percutani d'aquest apèndix. L'efectivitat i seguretat d'aquests dispositius en la FA no valvular ha estat validada per estudis com el PROTECT-AF i el PREVAIL, mostrant una menor incidència d'ictus hemorràgic, ictus incapacitant, hemorràgies no relacionades amb el procediment i mort total a 5 anys en pacients sotmesos a tancament de la orelleta esquerra amb dispositiu Watchman® en comparació amb els que prenen tractament anticoagulant oral amb warfarina (22,74). Tanmateix aquests dispositius (Amulet® i Watchman®) han demostrat no inferioritat en la prevenció d'episodis cardiovasculars, neurològics i hemorràgics majors relacionats amb la FA, quan han estat comparats amb els ACODs (75).

B: "Better" Millor maneig dels símptomes: Control del ritme i de la freqüència cardíaca

Pel que respecta a l'arrítmia en sí, es plantegen dues estratègies de tractament en la FA: el control del ritme i el control de la freqüència cardíaca.

Control de la freqüència cardíaca

El control de la freqüència en la FA es defineix com l'estratègia de tractament que té com a objectiu reduir la conducció

auriculoventricular dels estímuls elèctrics originats a les aurícules per tal de modular l'activació dels ventricles, sense intentar restaurar el RS normal. És a dir, consisteix a controlar la freqüència ventricular del pacient sense intentar interferir amb l'arrítmia auricular. Aquesta sembla ser l'alternativa preferida per als pacients asimptomàtics o aquells sense una clara correlació entre els símptomes i l'arrítmia, i per als pacients amb baixes probabilitats de romandre en RS en cas de que es realitzés una cardioversió. Aquest control de la freqüència es pot assolir amb fàrmacs del tipus bloquejadors β , bloquejadors dels canals de calci no dihidropiridínics i digitàlics i també de forma invasiva, mitjançant procediments de modulació o ablació del node auriculoventricular (76).

Control del ritme

L'estratègia de control del ritme, per altra banda, té com a objectiu restaurar i mantenir el RS. La restauració del RS es pot assolir mitjançant la cardioversió amb FAA o amb procediments de cardioversió de corrent continu, anomenada CVE. El restabliment del ritme normal del pacient, és a dir el RS, permet recuperar la despolarització i la contracció normals auriculars, així com la sincronia auriculoventricular. Amb això s'espera una millora de la diàstole ventricular i l'augment del cabal o dèbit cardíac i un millor control de la freqüència cardíaca, que podria resoldre els símptomes dels pacients. Tot i així, la recurrència de FA és freqüent després d'una cardioversió inicialment exitosa (77), especialment en determinades circumstàncies, com en el cas de la presència de FA persistent sobre cardiopatia estructural subjacent, on aquesta estratègia pot ser menys efectiva.

Per aquest motiu cal valorar l'elecció del tractament profilàctic idoni de les recurrències de FA, amb FAA o ablació per catèter, que contribueixi, per tant, al manteniment del RS. El tractament amb FAA emprat per a mantenir el RS pot tenir l'inconvenient de les reaccions adverses a aquest grup de fàrmacs i, tot i que redueix les recurrències de FA, no garanteix la seva completa desaparició (78). L'ablació de FA, principalment mitjançant l'aïllament de les venes pulmonars, és una intervenció que s'ha mostrat efectiva i segura per a restaurar i mantenir el RS, amb una recurrència de FA post-procediment estimada entre el 20% i el 45% (79–81).

Històricament en el maneig de la FA es plantejava el control del ritme com a l'estratègia més fisiològica, motiu pel qual s'assumia més beneficiosa. Els assajos clínics AFFIRM i RACE, realitzats originalment per a comparar les diferents estratègies de maneig de la FA, van donar lloc a una certa evolució cap a l'estratègia de control de la freqüència cardíaca, ja que no van mostrar diferències pronòstiques significatives entre el control del ritme i el control de la freqüència cardíaca (11,12,82–85). Des de llavors el tractament de la FA ha estat tema de debat, amb arguments a favor i en contra d'ambdues estratègies en funció dels seus efectes sobre la mortalitat i la morbiditat per la FA. En els últims anys, però, s'ha fet èmfasi en la reducció dels episodis cardiovasculars adversos amb l'estratègia de control del ritme instaurada de forma precoç, avalada pels resultats dels darrers estudis (86).

En aquest escenari és important tenir present la història natural de la FA. La FA es pot presentar inicialment de forma intermitent, amb

episodis autolimitats que es poden repetir al llarg d'anys i que, en molts pacients, evolucionarà a FA persistent. Aquest canvi en el comportament de l'arrítmia té a veure amb un fenomen de retroalimentació que s'ha anomenat com a FA engendrant FA (*Atrial fibrillation begets atrial fibrillation*), concepte explicat a l'apartat previ de Fisiopatologia i que consisteix en el procés de remodelat estructural i elèctric de les aurícules induït i alimentat per la pròpia FA (42).

És per això que cal subratllar la rellevància de la precocitat en el control del ritme. L'aparició de canvis histopatològics i electrofisiològics del remodelat auricular induït per la FA persistent de llarga durada poden dificultar o impedir tant la restauració com el manteniment del RS, alhora que es relacionen amb un increment de la morbimortalitat. Així doncs, el control del ritme podria ser una opció raonable en pacients amb FA d'inici recent. En aquest sentit, l'estudi EAST-AF va demostrar que el control precoç del ritme s'associava amb un menor risc de resultats cardiovasculars adversos en comparació amb el maneig habitual en pacients amb FA d'inici recent (temps mitjà des del diagnòstic de 36 dies) i condicions cardiovasculars (86). No obstant això, en el registre EORP-AF, tot i que el control precoç del ritme es va associar amb una menor taxa d'esdeveniments adversos majors, aquesta diferència no va assolir la significació estadística en l'anàlisi multivariable, fet que es va atribuir a les diferències en les característiques dels pacients inclosos, amb un perfil de major risc clínic. En aquest estudi només el 34% dels participants complien els criteris d'elegibilitat per al control precoç del ritme segons els criteris de l'estudi EAST. Tot i així, aquells pacients que assoliren un control

precoç del ritme en l'estudi EORP-AF van presentar una milloria en els índex de qualitat de vida, mostrant millors nivells de mobilitat, autocura i participació en les seves activitats habituals, amb un estat de salut global millor (87).

Tanmateix, el manteniment del RS pot resultar beneficiós en determinades poblacions de pacients. Així, en els pacients amb FA i una FEVE reduïda, inferior al 35%, en l'estudi "*Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with LEft ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation (CASTLE-AF)*" es va observar una reducció de la mortalitat per qualsevol causa en els pacients tractats amb ablació per catèter (88). De forma similar, en l'estudi "*Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction (CAMERA-MRI)*" 66 pacients amb FA i una FEVE \leq 35% van ser randomitzats a ablació per catèter o control de la freqüència, observant una millora significativa de la FEVE en el braç d'ablació tant en el seguiment a 6 mesos com a 4 anys (89). L'estudi "*Catheter Ablation vs Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial (CABANA)*" va mostrar una reducció de la mortalitat per qualsevol causa i de l'hospitalització cardiovascular en els pacients amb FA simptomàtica de \geq 65 anys o $<$ 65 anys amb \geq 1 factor de risc d'íctus que van ser assignats a l'ablació per catèter (79).

En resum, existeix una creixent evidència a favor de les estratègies de control del ritme, especialment en relació al procediment d'ablació per catèter, i és probable que el seu ús augmenti en els pròxims anys. En una metaanàlisi recent la restauració precoç del RS es va associar a una disminució de la mortalitat per totes les causes i de la mortalitat

cardiovascular, així com a un menor risc d'íctus i hospitalització per IC, en comparació amb el grup de control de la freqüència cardíaca (90).

Així doncs, amb l'evidència científica actual es considera majoritàriament que les dades de l'estudi AFFIRM estan obsoletes i eclipsades pels estudis més recents en els quals s'han utilitzat FAA amb millors perfils de seguretat i, especialment, el procediment d'ablació per catèter com a estratègies de control del ritme.

A més, a banda de l'íctus, la FA s'ha associat també a deteriorament cognitiu, infarts cerebrals silencis, demència i malaltia d'Alzheimer. Si el maneig de la FA basat en el control del ritme pot arribar a modificar aquesta evolució adversa requereix de més investigació.

2.2.2. Cardioversió elèctrica com a opció terapèutica en l'estratègia de control del ritme

Amb l'impuls que està rebent en els darrers anys l'estratègia de control del ritme en la FA, la CVE segueix essent una tècnica molt utilitzada, en combinació amb l'ablació per catèter (29).

La CVE consisteix en l'aplicació controlada d'un corrent elèctric continu extern al cor, amb l'objectiu d'interrompre l'activitat elèctrica anormal i permetre la recuperació de l'activació del node sinusal. Aquest procés es basa en la despolarització sincronitzada de les cèl·lules miocàrdiques, la qual pot restablir un patró d'activació elèctrica cardíaca normal.

El procediment cal realitzar-lo en un entorn hospitalari idoni que

disposi d'eines de monitorització i reanimació. Requereix de sedació profunda prèvia l'administració del xoc elèctric, així com la posterior vigilància de les constants vitals un cop realitzat el procediment. Les complicacions del control del ritme amb CVE són infreqüents. Inclouen complicacions relacionades amb la sedació administrada, hipotensió, fibril·lació ventricular deguda a una sincronització inadequada del xoc, bradicàrdies (per exemple, en context d'una disfunció sinusal de base), i taquicàrdies com la *torsades de pointes* (91).

Mecanismes fisiopatològics: Com actua la cardioversió elèctrica. Factors predictors d'èxit

Des del primer cas de FA revertit mitjançant CVE publicat en 1959 (9), l'efectivitat d'aquesta tècnica en la restauració del RS aplicada a la FA ha estat àmpliament validada i demostrada en múltiples estudis.

La CVE a la FA té una elevada taxa d'èxit, entorn el 90% (29,92), tot i que la recurrència de la FA després de la CVE és freqüent (93). La generalització de l'ús dels desfibril·ladors d'energia bifàsica a principis del segle XXI en lloc dels d'energia monofàsica n'ha millorat l'eficàcia, especialment en individus amb grans superfícies corporals (94).

Entre els principals factors que determinen l'èxit de la CVE s'inclouen factors clínics i tècnics.

L'èxit inicial de la CVE està inversament relacionat amb la durada de la FA, la impedància de la paret toràcica o impedància transtoràcica i el grau de dilatació de l'aurícula esquerra. Tanmateix, l'èxit varia en funció d'altres factors clínics, especialment la presència de cardiopatia

subjacent o patologia respiratòria concomitant (95).

La impedància transtoràcica és la resistència al flux de corrent entre els dos elèctrodes de cardioversió, de tal forma que com més alta és la impedància transtoràcica es produeix un menor alliberament de corrent. En condicions normals, la major part de l'energia aplicada és desviada per la caixa toràcica i els pulmons, arribant només un 4% del corrent subministrat finalment al cor (96). A banda de l'energia administrada, la impedància transtoràcica depèn de la mida i la distància entre els elèctrodes, el material i la pressió exercida sobre les pales. Així, davant d'una mateixa energia administrada, la utilització d'un elèctrode de major superfície es tradueix en una menor densitat del corrent elèctric, reduint la probabilitat d'èxit de la CVE. D'altra banda, l'aplicació de xocs previs té un efecte facilitador, disminuint progressivament la impedància transtoràcica en funció de l'interval de temps entre descàrregues. No obstant això, començar administrant l'energia màxima disponible sembla més eficaç que augmentar l'energia administrada en diferents descàrregues (97).

Entre els factors tècnics determinants de l'èxit de la CVE destaquen la posició dels elèctrodes o les pales de cardioversió i la forma d'ona utilitzada. En aquest aspecte, i encara que és objecte de debat, en diversos estudis la posició anteroposterior dels elèctrodes ha mostrat un millor restabliment del RS en comparació amb l'anteroapical. Per altra part, l'administració en forma d'ona de xoc bifàsica ha demostrat major eficàcia, respecte a la monofàsica, requerint un menor nombre de xocs i una menor energia administrada, i en conseqüència, menor grau de lesions cutànies (98,99).

Tanmateix, el tractament previ a la CVE amb FAA de classe Ic i III, en especial amiodarona, facilita la reversió a RS (100). Aquesta facilitació induïda per FAA, més que per la reducció de l'energia necessària per la reversió a RS, sembla que ve determinada per la reducció de les recurrències immediates de FA post-CVE (101).

Factors de risc de recurrència de la fibril·lació auricular post-cardioversió elèctrica

Les recurrències de FA són freqüents en les primeres 4 setmanes post-CVE, oscil·lant entre el 57 i el 63%. Aquest fet s'atribueix a un remodelat elèctric invers no uniforme que produeix una inestabilitat elèctrica de les aurícules (102,103). En aquesta fase subaguda, el tractament post-CVE amb FAA ha demostrat prevenir les recaigudes en FA (77). Passat aquest període vulnerable, un cop completat el remodelat elèctric invers auricular, el risc de recidiva disminueix.

Així com s'han descrit nombrosos factors de risc associats amb el desenvolupament de la FA d'inici, com ja s'ha exposat en un apartat previ, els factors de risc associats a la recurrència no estan del tot ben establerts. S'han identificat diversos factors de risc i de protecció vers les recurrències de FA, malgrat que amb una evidència no del tot unànime (104). Molts dels estudis en relació a la CVE són relativament antics i la majoria de publicacions recents són post-ablació per catèter. Tanmateix s'han desenvolupat diversos sistemes de puntuació que combinen diversos predictors per a millorar l'estratificació de risc de recurrència de FA. Aquests sistemes de puntuació, però, han estat dissenyats per a avaluar els resultats de l'ablació per catèter.

Històricament, l'edat avançada, la major durada de l'arrítmia i les majors dimensions de les cavitats cardíques, i concretament la dilatació de l'aurícula esquerra, han estat associades a la recidiva de FA post-CVE (105,106). A banda d'aquests factors de risc clàssics, se n'han anat descrivint de nous en un intent de predir la recurrència de FA. A continuació es presenten els més rellevants.

Durada de la fibril·lació auricular

Sovint és difícil determinar el temps d'evolució de l'arrítmia en el moment del diagnòstic de la FA, especialment si és asimptomàtica. Diversos estudis han suggerit que el resultat de la CVE és millor com més curta és la durada prèvia de la FA, tant pel que fa a la restauració com al manteniment del RS (107,108). Com ja s'ha comentat a un apartat previ, això és atribuïble al remodelat elèctric i estructural induït per la pròpia FA, de manera que els pacients amb FA de llarga durada acostumen a tenir aurícules més dilatades i amb més canvis instaurats que faciliten la perpetuació de l'arrítmia, reduint la probabilitat de restaurar i mantenir del RS. Així, un temps d'evolució de l'arrítmia ≥ 1 any ha resultat predictor de recurrència de FA post-CVE en estudis previs (109,110).

Sexe

Tot i que la FA afecta amb més freqüència els homes a qualsevol edat donada, les dones experimenten més recurrències de FA en el primer any després de la CVE (111,112). Malgrat les dones tendeixen a estar infrarepresentades en els estudis, una possible explicació que s'ha donat a aquesta troballa és que les dones acostumen a ser més grans i sovint presenten un major nombre de factors de risc (111).

Edat

L'envelliment està associat a una major risc de presentar FA. Tot i que l'edat no sembla afectar l'èxit immediat de la CVE, els pacients més joves tenen més probabilitats de mantenir el RS (107,108,110).

Fàrmacs

Diversos FAA han demostrat ser beneficiosos per al manteniment del RS post-CVE. En una revisió sistemàtica de FAA de Cochrane tots els fàrmacs estudiats (quinidina, disopiramida, propafenona, flecainida, amiodarona, dofetilide, dronedarona, sotalol i metoprolol) van reduir la recurrència de FA. No obstant això, entre un 43% i un 67% dels pacients tractats amb FAA van presentar recidiva arrítmica a l'any. L'amiodarona semblava ser el fàrmac més eficaç en la prevenció de recurrències, ja que tenia el menor risc relatiu i, en comparacions directes, va resultar millor que els FAA de classe I combinats, la dronedarona o el sotalol (113).

Hipertensió arterial

La HTA és un dels principals factors de risc associats amb el desenvolupament de FA. Per la seva elevada prevalença a la població, la HTA compta més per als casos de FA que cap altre factor de risc i també ha estat descrita com a factor de risc de recurrència de FA post-CVE. La presència de pressions sistèmiques persistentment elevades produeix una sobrecàrrega de pressió de les cavitats esquerres, induint el remodelat de l'aurícula esquerra i perpetuant la FA (114).

Diabetis Mellitus

A banda de ser un factor de risc de FA de nova aparició, la DM

també ha resultat ser un factor de risc independent de recurrència de FA post-CVE. Els mecanismes que podrien estar implicats inclouen el dany miocàrdic induït per la hiperglucèmia, la isquèmia macro i microvascular i la neuropatia autonòmica o vegetativa (115).

Malaltia pulmonar obstructiva crònica i apnea obstructiva del son

L'absència de MPOC s'ha descrit com un predictor independent del manteniment del RS a un any. Aquest efecte podria ésser degut a un augment de la resistència transtoràcica en context de l'augment de la mida de la caixa toràcica, junt amb canvis fisiopatològics, el remodelat de l'aurícula dreta per l'estirament i la sobrecàrrega de les cavitats cardíaques dretes produïda per l'elevació de les pressions a la circulació pulmonar (107).

Pel que fa a la SAOS, aquesta està associada a la FA a través de diversos mecanismes proposats, entre ells la hipòxia, l'augment de la postcàrrega, la disfunció diastòlica del ventricle esquerre, el desequilibri del sistema nerviós autònom i la inflamació sistèmica. S'ha descrit un major risc de recurrència de FA a l'any post-CVE en pacients amb SAOS (116). Aquests resultats són congruents amb els d'altres estudis que van observar que el tractament de la SAOS reduïa la taxa de recurrència de FA (117).

Dilatació auricular

La dilatació de l'aurícula esquerra és un potent predictor de recurrència de FA, està associada a taxes més baixes de manteniment del RS post-CVE a curt i llarg termini (107). La dilatació de l'aurícula esquerra s'ha valorat de diferents maneres, segons les tècniques

d'imatge emprades i també el progrés tecnològic en el camp de l'ecocardiografia. Així, un diàmetre auricular esquerre augmentat (anteroposterior), com a expressió de la dilatació de l'aurícula esquerra, ha resultat ser un factor de risc de recurrència de FA en diversos estudis, però el volum auricular, concretament el volum indexat per l'àrea de superfície corporal, ha resultat ser un predictor més fort de FA que la simple mesura del diàmetre auricular. Tot i que hi ha molta variabilitat a la literatura, s'ha suggerit que un volum auricular esquerre $>33,5$ mL/m² indica un grau d'irreversibilitat i major risc de recurrència de FA. Aquest efecte es deu probablement al remodelat auricular induït per l'estrès i l'estirament del teixit auricular a causa de la sobrecàrrega hemodinàmica o la taquicàrdia, que condueix a la fibrosi auricular i a canvis electrofisiològics que predisposen a la FA (29,108).

Cardiopatia valvular

La presència de cardiopatia valvular subjacent, especialment la valvulopatia mitral reumàtica, s'ha associat amb un augment del risc de recurrència de la FA després d'una CVE exitosa (118). Probablement es pot atribuir al remodelat auricular secundari a la sobrecàrrega hemodinàmica produïda per la disfunció valvular i a un probable component d'inflamació crònica (119) en el cas de l'afectació reumàtica. En aquest sentit a una subanàlisi de l'estudi AFFIRM es va observar que l'engruiximent de la vàlvula mitral es relacionava amb la necessitat de múltiples CVE durant el primer any després de la cardioversió inicial (120).

Factors dependents del procediment

Els detalls tècnics de la CVE, i en concret el nombre de xocs administrats, són importants. El risc de recurrència de FA augmenta en els casos en què el restabliment del RS va ser inicialment difícil, requerint l'aplicació de dos o més xocs. Això podria indicar l'existència d'una remodelació cardíaca estructural i elèctrica més extensa (121).

Biomarcadors

Els biomarcadors que reflecteixen els complexos mecanismes fisiopatològics subjacents a la FA podrien ser una eina eficaç per a predir el ritme després de la cardioversió, així com altres complicacions relacionades amb l'arrítmia. Tot i això, encara manquen biomarcadors sèrics prou precisos que permetin identificar el risc de recaiguda de la FA després de la CVE.

Els estudis previs han demostrat una capacitat limitada per a predir l'eficàcia de la CVE amb els biomarcadors convencionals que descriuen el remodelat cardíac advers, l'estrès biomecànic, la fibrosi, la inflamació, la disfunció endotelial, l'estrès oxidatiu i la disfunció mitocondrial. Entre aquests biomarcadors destaca la galectina-3. La galectina-3 és una proteïna multifuncional que es lliga a la galactosa i pertany a la super-família del factor de creixement transformador beta (TGF- β). Aquesta proteïna és un biomarcador de fibrosi i està involucrada en el remodelat auricular i la FA, així com modula la inflamació i la resposta immune (122). Hi ha estudis que mostren una correlació entre els nivells elevats de galectina-3 i la fibrosi auricular i la seva associació amb la FA incident (123,124) i una metaanàlisi recolza el poder predictiu de la galectina-3 per a la recurrència de la FA

post-ablació per catèter (125). No obstant això, la capacitat predictiva de la galectina-3 per a la restauració del RS després d'una CVE requereix investigacions exhaustives en comparació cara a cara amb altres biomarcadors abans de la seva implementació en la pràctica clínica (126).

Els biomarcadors epigenètics com els microRNAs i els biomarcadors d'estrès oxidatiu i inflamació, com el *cell-free DNA* (anomenat cfDNA, ADN lliure de cèl·lules, no encapsulat present al torrent sanguini), semblen mostrar resultats molt variables en la predicció dels episodis post-CVE. Tot i que l'estratègia basada en biomarcadors per a predir l'evolució del ritme després de la cardioversió resulta molt atractiva i prometedora, requereix una investigació extensa en el futur. Probablement l'enfocament amb combinacions de biomarcadors podria ser més útil que utilitzar un únic biomarcador per als pacients amb diferents formes de FA (126).

2.2.3. Paper dels fàrmacs antiarrítmics com a facilitadors de la cardioversió elèctrica. Amiodarona

L'ús de FAA abans de la CVE en la FA persistent ha demostrat millorar la taxa de reversió i el manteniment a llarg termini del RS. Basant-se en diversos assaigs clínics aleatoritzats, la *European Society of Cardiology* ofereix una recomanació de classe IIa amb nivell d'evidència B per a considerar el tractament amb determinats FAA abans de la CVE en pacients amb FA recurrent amb l'objectiu de facilitar la restauració del RS. Aquests FAA recomanats són l'amiodarona, la flecaïnida, la ibutilida o la propafenona (29). Les

directrius de les principals societats americanes de Cardiologia (ACC/AHA/ACCP/HRS) fan una recomanació de l'ús de FAA previ a CVE electiva en el cas de pacients amb antecedents de FA de llarga durada o CVE inicial fallida (classe IIa, nivell d'evidència B) per a facilitar la reversió a RS. Tot i que les darreres guies americanes de 2023 no fan menció a un protocol específic de pretractament, es fonamenten en estudis previs, entre ells l'estudi internacional RHYTHM-AF, que recolzen l'eficàcia cardioversora de l'amiodarona i els FAA de classe Ic, concretament flecaïnida (127). El FAA que ha demostrat ser més eficaç en facilitar la reversió i en mantenir el RS és l'amiodarona (128,129) i el més utilitzat a Espanya i a Europa peri-CVE (130).

Amiodarona

Introducció

L'any 1962 es va desenvolupar una molècula compost de benzofurà que contenia iode anomenada amiodarona com agent vasodilatador (131). En el seu origen es va indicar com a tractament de l'angina, però la investigació posterior va demostrar d'altres efectes de l'amiodarona i així, a la dècada del 1970, es van descriure les seves propietats antiarítmiques (132). L'amiodarona es va convertir progressivament en un FAA àmpliament utilitzat, amb una alta eficàcia per al tractament d'un ampli espectre de taquiarrítmies supraventriculars i ventriculars (133). No obstant això, les característiques farmacocinètiques de l'amiodarona, com ara l'absorció variable, la resposta inicial lenta a dosis sense càrrega i la seva llarga vida mitjana, van donar lloc a dificultats en el seu maneig. Les dosis

elevades també van produir efectes adversos freqüents. Així, a l'entusiasme inicial per l'eficàcia del fàrmac el va seguir una gradual preocupació per la seva potencial toxicitat. A la dècada del 1990 els nous règims terapèutics més lògics i les dosis de manteniment més baixes van aconseguir reduir els efectes adversos i l'amiodarona va ressorgir com un dels pocs FAA eficaços sense augmentar la mortalitat (134) arribant a ésser considerat el tractament farmacològic més eficaç per al restabliment i el manteniment del RS en la FA (135,136). Tot i així, queda per definir un règim oral òptim en funció de variables clíniques i antropomètriques, entre elles l'IMC, uns marcadors útils i assequibles per a la seva monitorització durant el tractament i l'aclariment de la relació entre la concentració dosi-teixit i la resposta terapèutica, així com les associacions dosi-toxicitat.

Farmacodinàmia i farmacocinètica de l'amiodarona

L'amiodarona s'ha classificat principalment com un FAA de classe III, tot i que també té característiques biofísiques dels agents de classe I, II i IV, ja que actua bloquejant els corrents de potassi, sodi i calci de tipus L (137- 139).

És precisament per aquest perfil farmacològic complex i la seva varietat d'accions que l'amiodarona és el FAA més prescrit, malgrat els seus efectes secundaris adversos i potencialment greus a diferents nivells, especialment sobre la glàndula tiroides, els pulmons i el fetge (140). Tanmateix, pel bloqueig dels canals de potassi IKr, l'ús d'amiodarona s'associa amb prolongació de la durada del potencial d'acció i de l'interval QT amb el consegüent risc de taquicàrdia ventricular del tipus *torsade de pointes* (141).

L'amiodarona mostra una major selectivitat pels canals de potassi i sodi que s'expressen als miocardiòcits auriculars, en contraposició als ventriculars (142). Aquesta selectivitat auricular del bloqueig dels canals de sodi explicaria el menor efecte sobre la funció contràctil dels ventricles, a diferència d'altres bloquejadors de canals de sodi que s'han utilitzat en el tractament de la FA i que poden causar disfunció contràctil ventricular. Alhora, la selectivitat auricular del bloqueig dels canals de sodi pot contribuir al tractament més selectiu de la FA (143).

L'amiodarona té metabolisme a nivell hepàtic i s'elimina majoritàriament per bilis i femta. Els principals enzims implicats en el seu metabolisme són CYP3A4 i CYP2C8, isoformes del citocrom P450 (144,145).

Degut a la seva elevada lipofilitat, l'amiodarona té un gran volum de distribució, pel que pot arribar a acumular-se en grans quantitats en el teixit adipós i el múscul esquelètic durant el tractament a llarg termini. Aquestes característiques són les responsables d'una semivida relativament llarga de l'amiodarona, d'aproximadament 100 dies, i d'un inici d'acció retardat quan s'administra via oral, de 2 dies a 3 setmanes, tot i que les concentracions màximes al miocardi s'assoleixen ràpidament en la via d'administració endovenosa, mitja hora després de l'administració d'un bolus intravenós als gossos (146,147). El metabolisme complet de l'amiodarona dona lloc a 22 productes de fase I i 11 de fase II. De tots aquests productes, el metabòlit més destacat es produeix com a resultat d'una reacció de N-desetilació catalitzada per CYP3A4, produint N-desetilamiodarona, que és el principal metabòlit circulant en humans i és un compost

farmacològicament actiu (148).

Amiodarona com a fàrmac facilitador de la cardioversió elèctrica

La CVE restaura el RS fins al 87% dels pacients encara que en algunes poblacions la taxa d'èxit és més baixa (149).

El tractament amb amiodarona oral a dosis baixes previ a una CVE electiva en FA persistent ha demostrat induir un percentatge significativament elevat de casos de reversió a RS abans de la CVE, així com un augment de l'eficàcia de la CVE, reduint la recurrència de la FA (150). L'efecte beneficiós de l'amiodarona en aquest context podria estar en relació amb la prolongació del període refractari auricular i/o la reducció de la concentració intracel·lular de calci, pel seu efecte bloquejador dels canals de calci. Aquests dos mecanismes podrien tenir un efecte de remodelat elèctric invers, millorant així l'eficàcia de la CVE.

En una metaanàlisi recent el pretractament amb amiodarona o FAA de classe III milloraren la reversió a RS en pacients amb FA sotmesos a CVE electiva. L'amiodarona és probablement superior a d'altres agents de classe III i Ic per al manteniment del RS post-CVE (151).

2.3. ÍNDEX DE MASSA CORPORAL

2.3.1. Índex de massa corporal i greix corporal

L'antropometria és l'estudi de la mesura del cos humà en termes de dimensions del teixit ossi, muscular i adipós mitjançant tècniques no invasives. Aquesta disciplina és una eina clau que reflecteix la composició corporal i es considera un indicador rellevant tant de salut com de l'estat nutricional (152,153).

L'índex de massa corporal (IMC) és un paràmetre antropomètric àmpliament utilitzat com a indicador de la composició de greix corporal, ja que ha mostrat una correlació significativa amb altres mesures d'adipositat (154). S'obté a partir de la relació entre el pes i l'alçada mitjançant la següent fórmula: $\text{pes (kg)} / [\text{alçada (m)}]^2$. Aquest índex permet classificar els individus en les categories de baix pes, normopès, sobrepès i obesitat en funció dels seus valors creixents (155). El terme es remunta a una publicació de 1972, on es buscava un índex de pes relatiu que fos indicador d'obesitat (156). No obstant això, va ser proposat formalment per primera vegada el 1995 per un grup d'experts dels Instituts Nacionals de Salut dels Estats Units degut a la seva simplicitat i assequibilitat (157). Respecte a altres paràmetres que mesuren l'obesitat, com la relació cintura-maluc, el percentatge de greix corporal o visceral i la circumferència de la cintura, el principal avantatge de l'IMC és la seva simplicitat, que facilita el seu ús en estudis poblacionals, fins i tot a anàlisis *ad hoc*. Pel que fa a les seves limitacions, en tractar-se d'un càlcul que implica les mesures d'alçada i pes, no pot avaluar el percentatge de greix corporal concret d'un individu. Això pot portar a estimacions errònies a

esportistes i persones amb una massa muscular superior a la mitjana (158). Així, una persona amb un IMC elevat podria ser classificada erròniament com a sobrepès o obesa si té una elevada massa muscular. A l'altre extrem, la sarcopènia, que implica la pèrdua de massa muscular associada a l'envelliment, especialment a les dones, tampoc és identificada per l'IMC, essent una altra font de classificacions errònies (159,160). També pot haver-hi disparitat en la mesura de l'IMC per a determinar l'obesitat entre sexes, diferents rangs d'edat i races.

El greix corporal, en canvi, és un indicador més específic de la salut metabòlica. Un percentatge elevat de greix corporal, especialment el greix visceral, s'ha relacionat amb inflamació, síndrome metabòlica i un risc augmentat de DM tipus 2 i malalties cardiovasculars (161-163). En aquest sentit, els indicadors d'adipositat són especialment importants perquè els valors elevats s'associen a un major risc de presentar, entre d'altres processos patològics, malalties cardiovasculars (154,164), que constitueixen les principals causes de mort (165). Tot i que l'IMC no representa l'adipositat, en la població general s'ha observat una correlació entre un IMC en rang de sobrepès o obès i un augment dels nivells de greix corporal (166). Un estudi realitzat amb cohorts del Regne Unit va comparar les associacions entre l'IMC i altres mesures d'adipositat amb malaltia coronària incident, DM i mortalitat general. Es va observar que les magnituds d'aquestes associacions amb l'IMC eren similars a les observades amb mesures d'adipositat central (com la circumferència de la cintura, la relació cintura-maluc o la relació cintura-alçada) i amb mesures més directes de la massa grassa, com

la bioimpedància o el gruix del plec cutani (167).

2.3.2. Implicació de l'índex de massa corporal en les malalties cardiovasculars. Relació amb la fibril·lació auricular

L'Organització Mundial de la Salut classifica els adults segons les categories d'IMC com a baix pes ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$), normopès ($IMC = 18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepès ($IMC = 25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$) i obesitat ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (153).

Segons les dades més recents, entre el 39% i el 49% de la població mundial, és a dir, entre 2,8 i 3,5 mil milions de persones, té un IMC elevat, situant-se en el rang de sobrepès o obesitat (157). La prevalença de l'obesitat ha augmentat significativament en els últims anys, a un ritme més ràpid que la càrrega de malaltia associada. No obstant això, la tendència i la magnitud d'aquesta càrrega varien considerablement entre països.

Un IMC elevat va ser responsable de 4 milions de morts l'any 2015, amb més de dos terços d'aquestes morts atribuïdes a malalties cardiovasculars, segons dades del *Global Burden of Disease*. A més, el 41% de les morts relacionades amb l'IMC i un 34% dels anys de vida ajustats per discapacitat associats a l'IMC van ser causats per malalties cardiovasculars en persones amb obesitat (168). L'efecte de l'obesitat sobre la mortalitat és controvertit. Mentre els resultats de la majoria d'estudis revelen un augment de mortalitat cardiovascular i mortalitat global associat a l'obesitat (169,170), d'altres suggereixen un efecte protector de l'obesitat. Aquest fet que s'ha anomenat "paradoxa de

l'obesitat" s'ha observat en el cas concret de la IC on, malgrat ser un factor de risc, l'obesitat sembla associar-se a un millor pronòstic i menor mortalitat un cop s'ha desenvolupat la IC (171,172). Aquest fenomen ha portat a la descripció del fenotip metabòlic d'obesitat saludable (173). No obstant això, encara no hi ha una explicació concloent d'aquest aparent efecte protector, i es desconeix si és extensible a altres processos patològics.

Els valors elevats d'IMC en el rang de sobrepès i obesitat s'han associat a un risc augmentat de desenvolupar malalties cardiovasculars, especialment IC, amb un risc fins a cinc vegades superior en homes de mitjana edat amb obesitat mòrbida. A més, s'ha descrit que les persones obeses tenen un inici més precoç de malalties cardiovasculars, una major proporció de vida viscuda amb morbiditat cardiovascular, i més episodis cardiovasculars en comparació amb individus amb un IMC normal (169,174).

En relació amb la FA, s'ha establert una relació entre l'IMC i la FA de nova aparició, amb un augment del risc relatiu de fins al 28% per cada increment de 5 unitats en l'IMC (175). A més, l'IMC s'ha descrit com un factor predictiu de la recurrència de la FA després de procediments d'ablació per catèter, especialment en el rang d'obesitat (176,177). Malgrat això, es coneix poc sobre el comportament d'aquesta arrítmia en funció de l'IMC després de la CVE.

JUSTIFICACIÓ. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent

MARIA CARMEN LIGERO FERRER

3. JUSTIFICACIÓ. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

JUSTIFICACIÓ

La cardioversió, ja sigui elèctrica o farmacològica, és una actuació freqüent per a restaurar el RS en pacients amb FA persistent. No obstant això, l'eficàcia de la cardioversió pot variar significativament entre individus a causa de diversos factors clínics i antropomètrics.

Un dels principals inconvenients de la CVE a la FA persistent és l'elevada taxa de recurrència de la FA després d'una CVE exitosa. Malgrat que a nivell poblacional s'ha descrit que l'obesitat pot estar relacionada amb una major incidència de FA, es desconeix si pot ser un factor associat a una major taxa de recurrència de FA post-CVE. Donat el progressiu increment de la prevalença de l'obesitat a Europa i l'elevada prevalença d'obesitat en els pacients sotmesos a una CVE és transcendent conèixer si l'IMC, (la variable antropomètrica més utilitzada per a estimar el sobrepès i l'obesitat), pot afectar l'estabilitat del RS i la probabilitat de recurrència de la FA, de cara a establir una estratègia de selecció pre-CVE i una profilaxi post-CVE idònies.

Per altra part, l'amiodarona és el FAA més eficaç i més utilitzat a Espanya i Europa per a la profilaxi de recurrències post-CVE a la FA. Per les seves característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques, l'amiodarona habitualment s'inicia pre-CVE amb la intenció d'assolir una impregnació adequada en el moment de la CVE. És conegut que al voltant d'una quarta part dels pacients tractats amb amiodarona pre-CVE reverteixen a RS abans del procediment, presentant, per tant, una

cardioversió farmacològica. Donada la preferència de la distribució de l'amiodarona al teixit adipós, l'IMC podria influir en la seva capacitat cardioversora. Tanmateix, davant l'elevada proporció de pacients amb sobrepès i obesitat remesos a CVE que són tractats prèviament amb amiodarona, és també important conèixer la influència del sobrepès i l'obesitat, estimats per l'IMC, sobre la seva eficàcia cardioversora de cara a plantejar estratègies de detecció i dosificació adients.

HIPÒTESIS

En primer lloc, s'estableix la hipòtesi que existeix una relació entre l'IMC i el risc de recurrència de FA després d'una CVE electiva. Es planteja que els pacients amb un IMC més alt tindran una major probabilitat d'experimentar recurrència de FA després d'una CVE eficaç en comparació amb aquells amb un IMC més baix.

En segon lloc, es planteja la hipòtesi que l'IMC influeix en l'eficàcia de l'amiodarona com a agent farmacològic cardioversor en pacients amb FA persistent a qui s'administra aquest fàrmac abans d'una CVE, de manera que els pacients amb un IMC elevat presentarien una menor probabilitat de reversió a RS.

OBJECTIUS

Objectiu general

Aprofundir en el coneixement de la influència de l'IMC sobre l'eficàcia de l'estratègia de control del ritme en la FA persistent.

Objectius específics

- Analitzar la relació entre l'IMC i la taxa de recurrència de FA després de la CVE, avaluant la influència de diferents rangs d'IMC, establint categories de normopès, sobrepès i obesitat, en la probabilitat de recurrència de FA post-CVE.
- Conèixer l'eficàcia de l'amiodarona com a agent cardioversor en pacients amb FA en relació amb el seu IMC, comparant l'eficàcia de l'amiodarona entre les diferents categories d'IMC.

MATERIAL I MÈTODES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent

MARIA CARMEN LIGERO FERRER

4. MATERIAL I MÈTODES

4.1. DISSENY

Les dades dels dos articles que conformen aquesta tesi s'han obtingut de tres estudis de cohorts de tipus longitudinal prospectiu que es van dissenyar per a conèixer en el nostre entorn la pràctica clínica a la vida real de CVE en la FA persistent (estudis REVERSE, REVERCAT, CARDIOVERSE) (178–180).

4.2. ÀMBIT, POBLACIÓ I PERÍODE D'ESTUDI

Els estudis es van portar a terme en el medi hospitalari. Dos d'aquests estudis es van fer a hospitals del global d'Espanya (REVERSE, CARDIOVERSE) i un específicament a hospitals de Catalunya (REVERCAT). En global, en aquests estudis es van incloure de manera consecutiva 3263 pacients a qui es va indicar una CVE electiva per FA persistent a 99 hospitals espanyols. Aquests estudis van ser promoguts per investigadors independents i els tres van ser liderats pels mateixos investigadors. Es van realitzar el 2004 (REVERSE), 2003-2010 (REVERCAT) i 2012 (CARDIOVERSE).

4.3. CRITERIS D'INCLUSIÓ I EXCLUSIÓ

Tanmateix, els criteris d'inclusió i exclusió van ser els mateixos en els tres estudis. Eren criteris d'inclusió: 1) tenir edat ≥ 18 anys; 2) tenir diagnosticada una FA persistent, definida com una FA de durada de 7 o més dies; 3) ser remès a CVE electiva. Era criteri d'exclusió la

presència d'algun precipitant de FA, com hipertiroïdisme, febre, cirurgia toràcica recent i pericarditis.

4.4. VARIABLES, PROCEDIMENTS I DEFINICIONS

Les dades registrades van incloure les característiques clíniques, detalls del tractament basal, antiarítmic i anticoagulant, els resultats de l'ecocardiografia (diàmetre telediastòlic i diàmetre telesistòlic ventricular esquerre, fracció d'ejecció ventricular esquerra, gruix del septe i paret posterior, diàmetre auricular esquerre (anteroposterior), grau de disfunció valvular i les variables relacionades amb el procediment de CVE. Es va realitzar un seguiment clínic i electrocardiogràfic que va variar en els diferents estudis. No es va recomanar cap tractament o maneig específic dels pacients inclosos.

Els pacients remesos a CVE a qui es va indicar tractament amb FAA pre-CVE i van revertir a RS abans de la CVE es va considerar que havien tingut una cardioversió farmacològica. Respecte al procediment de la CVE, es va requerir que s'hagués aplicat una descàrrega d'energia màxima abans de considerar una CVE fallida. Es va considerar una CVE exitosa quan la FA va revertir a RS i no va aparèixer una recurrència immediata. Es va considerar una recurrència immediata de la FA quan aquesta va aparèixer en menys de 2 hores posteriors a la CVE. Es va considerar que el pacient s'havia mantingut en RS en el seguiment quan es va observar la presència de RS a l'ECG de la visita corresponent, sense evidència de recurrència de la FA a cap ECG realitzat durant aquest període.

Es va considerar cardiopatia estructural la presència de qualsevol de les anomalies següents: valvulopatia aòrtica o mitral de grau moderat o important (o estenosi mitral de qualsevol grau), infart de miocardi previ, cardiopatia hipertensiva (HTA i gruix de la paret posterior o del septe interventricular >13 mm), disfunció sistòlica, definida com una fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE) <50%, o la presència de qualsevol miocardiopatia.

A tots els estudis es va registrar la puntuació de risc emboligen de l'escala CHADS. Donat que la implantació de la puntuació CHA2DS2VASc va ser posterior a la realització dels estudis REVERSE i REVERCAT, aquesta darrera escala només es va registrar a l'estudi CARDIOVERSE (180).

Es va definir com a FA aïllada la dels pacients menors de 60 anys sense HTA ni malaltia cardiopulmonar associada (181).

D'acord els criteris de l'Organització Mundial de la Salut, el pes normal o normopès es va definir quan l'IMC estava dins de l'interval entre 18,5 i 24,9 kg/m², el sobrepès entre 25 i 29,9 kg/m² i l'obesitat amb IMC superior o igual a 30 kg/m² (155). No vam diferenciar entre els subgrups d'obesitat (classe 1, 2 i 3) ja que es reduïa significativament el nombre de pacients per grup.

4.5. CARACTERÍSTIQUES DELS ESTUDIS REVERSE, REVERCAT I CARDIOVERSE

L'estudi REVERSE (REgistro sobre la cardioVERSió en España) es va realitzar amb l'objectiu de conèixer la pràctica clínica de la cardioversió

en la FA, ja que existia poca informació sobre l'ús de la CVE a la vida real, en el context de la publicació recent en aquell moment dels estudis AFFIRM i RACE, que van concloure que l'estratègia de control del ritme no reduïa la morbimortalitat en comparació amb l'estratègia de control de la freqüència cardíaca. El registre REVERSE va incloure prospectivament tots els pacients amb FA persistent remesos a CVE electiva a 96 hospitals espanyols entre l'1 de febrer i el 30 de juny de 2004. Aquests hospitals es van seleccionar perquè fossin una mostra d'hospitals de cada comunitat autònoma proporcional al seu pes demogràfic. La selecció d'aquests hospitals també era representativa de tots els nivells assistencials hospitalaris. Es va realitzar de seguiment clínic i electrocardiogràfic a un any dels pacients sense cardiopatia estructural. Es van incloure un total de 1515 pacients.

L'estudi REVERCAT es va dissenyar per a registrar, de manera prospectiva, tots els pacients amb FA persistent que fossin considerats candidats a CVE, amb la intenció de comparar-la en el temps. Hi van participar 27 hospitals representatius de tot Catalunya. Els hospitals participants en aquest estudi atenien aproximadament al 90% de la població catalana. Es va realitzar un registre inicial que es va dur a terme entre l'1 de febrer i el 30 d'octubre del 2003, i un segon registre que es va realitzar entre l'1 de febrer i el 30 d'octubre del 2010. Es va fer un seguiment a 3 mesos a les dues parts de l'estudi. Es van incloure un total de 833 pacients, 436 en el primer i 397 en el segon registre.

L'estudi CARDIOVERSE es va dissenyar per a monitoritzar la pràctica clínica de la cardioversió electiva a Espanya registrant

prospectivament tots els pacients que eren sotmesos a CVE per FA persistent entre l'1 de febrer i el 30 de juny de 2012 a 67 hospitals espanyols, que ja havien participat a l'estudi REVERSE, en un moment en què s'havien introduït els ACODs com a opció anticoagulant en la FA i l'ablació per catèter s'havia ja establert com un tractament de control del ritme de rutina. Els pacients van ser seguits durant un any (visites a 1, 3, 6 i 12 mesos després de la cardioversió). En aquest estudi es van incloure un total de 915 pacients.

4.6. POBLACIÓ ESPECÍFICAMENT ANALITZADA PELS ESTUDIS DE LA TESI

Població de l'estudi 1: *Influència de l'índex de massa corporal en la recurrència de la fibril·lació auricular després de la cardioversió elèctrica*

En aquest estudi vam seleccionar els pacients dels tres estudis que complien els següents criteris: 1) CVE inicialment exitosa, 2) absència de cardiopatia estructural i 3) tenir un seguiment planificat als 3 mesos post- CVE. Es van excloure els pacients amb cardiopatia estructural per evitar-la com a factor de confusió, donada la seva relació amb la recurrència de la FA i amb la selecció del tractament antiarrítmic.

Es van excloure d'aquesta anàlisi els pacients amb cardioversió farmacològica per FAA iniciats abans de la CVE (n=301), els pacients sotmesos a ablació per catèter de FA durant el seguiment (n=37) i aquells amb dades incompletes de l'IMC (n=53).

Població de l'estudi 2: *Impacte de l'índex de massa corporal en l'eficàcia cardioversora de l'amiodarona en la fibril·lació auricular*

En aquest estudi vam seleccionar els pacients dels registres REVERSE i CARDIOVERSE tractats amb una pauta d'amiodarona iniciada un mes abans de la CVE electiva com a únic FAA (estaven permesos els betablocadors i els antagonistes del calci). Com s'ha comentat abans, en el registre REVERCAT no es va recollir la informació dels pacients que havien revertit a RS abans de la CVE, motiu pel qual no es van poder considerar les dades d'aquest registre en aquesta anàlisi. Es va considerar cardioversió farmacològica induïda per l'amiodarona quan es va observar RS en un ECG obtingut abans de realitzar la CVE. Els pacients que no van revertir a RS es van sotmetre a CVE.

4.7. RECOLLIDA DE DADES I ASPECTES ÈTICS

La informació que fa referència a les variables dels diferents estudis es va recollir en bases de dades codificades. Posteriorment, es va crear una base de dades anonimitzada que fusionava les bases de dades dels tres estudis i que incloïa les variables comunes.

Els estudis es van dur a terme d'acord amb els principis exposats a la Declaració de Hèlsinki i van ser aprovats pel Comitè d'Ètica de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus i posteriorment per tots els centres participants. Tots els participants van donar el consentiment informat per escrit abans de ser inclosos en els diferents estudis.

4.8. ANÀLISI ESTADÍSTICA

Les variables quantitatives contínues amb una distribució normal es presenten com a mitjana \pm desviació estàndard (DE), mentre que les variables categòriques s'expressen com a freqüències i percentatges. La comparació entre variables quantitatives es va fer mitjançant una prova T de Student (cap variable tenia una distribució asimètrica) i la comparació entre variables categòriques es va fer mitjançant una prova de Chi quadrat. La significació estadística es va considerar amb un valor de $p < 0,05$.

Específicament, als dos estudis es van realitzar les següents anàlisis:

Estudi 1: Influència de l'índex de massa corporal en la recurrència de la fibril·lació auricular després de la cardioversió elèctrica

Es va comparar la proporció de pacients que van presentar una recurrència de la FA durant el seguiment segons s'haguessin classificat en normopès, sobrepès o obesitat amb la prova de Chi quadrat.

Es va avaluar la correlació entre l'IMC i la recurrència de la FA a les diferents categories d'IMC mitjançant el coeficient de correlació de rang de Kendall.

Es va dur a terme una anàlisi amb models de regressió univariant i multivariant per a avaluar els predictors de recurrència de la FA (regressió logística) entre els paràmetres antropomètrics i concretament l'IMC. Alhora es va analitzar la capacitat discriminatòria de l'IMC per a predir la recurrència de la FA mitjançant el càlcul de

l'àrea sota la corba. Tanmateix, es va realitzar una anàlisi estratificada per les diferents categories d'IMC per a comparar els pacients amb sobrepès i obesitat ($IMC=25-29,9$ i $IMC\geq 30$ kg/m^2 , respectivament) amb els classificats com a IMC normal ($18,5-24,9$ kg/m^2).

Estudi 2: Impacte de l'índex de massa corporal en l'eficàcia cardioversora de l'amiodarona en la fibril·lació auricular

Es va comparar la proporció de pacients que van revertir a RS abans de la CVE en les diferents categories establertes segons l'IMC (normopès, sobrepès i obesitat) mitjançant la prova de Chi quadrat.

Les correlacions entre l'IMC i la reversió a RS en els subgrups es van avaluar mitjançant el coeficient de correlació de rang de Kendall.

En l'anàlisi dels predictors de reversió a RS es van utilitzar models de regressió logística univariant i multivariant, considerant l'IMC tant com una variable quantitativa com una variable categoritzada en categories de normopès, sobrepès i obesitat.

Tanmateix, es va realitzar una anàlisi estratificada segons les diferents categories d'IMC, comparant individus amb sobrepès i obesos amb els classificats com a normopès.

Tota l'anàlisi estadística s'ha realitzat utilitzant el programa IBM SPSS Statistics per a Windows, versió 29.0.

RESULTATS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent

MARIA CARMEN LIGERO FERRER

5. RESULTATS

5.1. Estudi 1: Influència de l'índex de massa corporal en la recurrència de la fibril·lació auricular després de la cardioversió elèctrica

Influence of body mass index on recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion

PLOS ONE 18(9): e0291938. September 22, 2023

En aquest estudi hem investigat la influència de l'IMC en la recurrència de FA després d'una CVE electiva. Del total de 1121 pacients inclosos, 538 pacients (48%) van presentar recurrència de FA en els primers 3 mesos després d'una CVE inicialment exitosa. Els pacients que van patir recurrència de FA tenien un IMC més alt que aquells que van romandre en RS ($29,66 \pm 4,57$ vs. $28,87 \pm 4,64$ Kg/m², respectivament; $p=0,004$). Vam observar una incidència més alta de recurrència de FA en els pacients amb sobrepès i obesitat (IMC \geq 25 kg/m²) en comparació amb aquells classificats com a nomopès (50,5% vs. 35,6%, respectivament; $p<0,001$). L'IMC \geq 25 kg/m² es va identificar com a variable independent associada a la recurrència de FA en l'anàlisi multivariant (OR=1,75, interval de confiança del 95%=1,20–2,58; $p=0,004$).

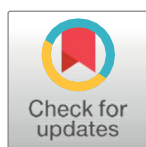
RESEARCH ARTICLE

Influence of body mass index on recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion

Carmen Ligeró¹, Victor Bazan², Josep M. Guerra³, Moisés Rodríguez-Mañero⁴, Xavier Viñolas³, Josep M. Alegret¹*

1 Hospital Universitari de Sant Joan, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain, **2** Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain, **3** Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **4** Hospital Clínic Universitario de Santiago, Universidad de Santiago, Santiago de Compostela, Spain

* josepmaria.alegret@urv.cat



OPEN ACCESS

Citation: Ligeró C, Bazan V, Guerra JM, Rodríguez-Mañero M, Viñolas X, Alegret JM (2023) Influence of body mass index on recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. PLoS ONE 18(9): e0291938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291938>

Editor: Elena G. Tolkacheva, University of Minnesota, UNITED STATES

Received: March 30, 2023

Accepted: September 10, 2023

Published: September 22, 2023

Copyright: © 2023 Ligeró et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Data from this study cannot be shared publicly because of limited permission from the participating patients and could be available upon request. Requests may be sent to the Ethics Committee of Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (Contact phone: +34977779946, email: ceim@iispv.cat).

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Background

Several studies have shown an independent relationship between body mass index (BMI) and the incidence of atrial fibrillation (AF). However, little is known about the influence of BMI on AF recurrence after electrical cardioversion (ECV).

Methods

We selected 1121 patients who reverted to sinus rhythm after scheduled ECV and were included in three prospective Spanish registries of ECV in persistent AF. The patients were classified according to baseline BMI into three categories (normal weight, overweight, obesity). We assessed the influence of BMI on the rate of AF recurrence at 3 months.

Results

We identified 538 patients (48%) who had AF recurrence in the first 3 months after successful ECV. The patients who suffered AF recurrence had a higher BMI than those who remained in sinus rhythm (29.66 ± 4.57 vs. 28.87 ± 4.64 Kg/m², respectively; $p = 0.004$). We observed a higher incidence of AF recurrence in the overweight and obese patients (BMI ≥ 25 kg/m²) than in those classified as normal weight (50.5% vs. 35.6%, respectively; $p < 0.001$). BMI ≥ 25 Kg/m² was shown to be independently related to AF recurrence in the multivariate analysis (OR = 1.75, 95% confidence interval = 1.20–2.58; $p = 0.004$).

Conclusions

Increased BMI is independently related to AF recurrence after ECV. BMI should also be taken into account when making decisions about the indication for ECV in persistent AF.

Introduction

AF (atrial fibrillation) is the most common sustained arrhythmia in clinical practice and is responsible for high morbidity and mortality. The increasing prevalence of AF worldwide, both in developed and developing countries, due to ageing is a matter of concern [1]. Therefore, a better understanding of the modifiable risk factors for this arrhythmia is necessary to curb AF incidence and the economic burden it entails [2].

Overweight and obesity are major risk factors for noncommunicable diseases such as cardiovascular diseases, which were the leading causes of death in 2019, as reported by the World Health Organization (WHO) [3, 4]. AF has a strong epidemiological association with obesity and overweight. The relationship between BMI and new-onset AF is well known, and the increased incidence of AF in obese and overweight patients has been widely reported [5–7].

Recent studies suggest a prognostic benefit of the rhythm control strategy in front of the rate control strategy [8]. ECV (electrical cardioversion) is a frequently used treatment in persistent AF within the rhythm control strategy, which also includes ablation and anti-arrhythmic drugs. However, the incidence of AF recurrence after ECV is very high. For this reason, proper selection of ECV candidates is crucial, taking into account the factors related to the risk of recurrence. In this sense, little is known about the relationship between BMI and AF recurrence after ECV. Knowing the influence of BMI on recurrence would be useful in improving the selection of ECV candidates.

In this study, we aimed to evaluate the impact of BMI on AF recurrence in a wide group of patients with persistent AF who were treated with ECV.

Methods

Study population

Data were extracted from three Spanish registries designed to monitor the clinical practice of ECV in persistent AF (REVERSE, REVERCAT, CARDIOVERSE) [9–11]. These registries prospectively and consecutively included patients referred for elective ECV at 99 Spanish hospitals. The requirements for inclusion were consistent between the three registries and required patients to be > 18 years old, to have persistent AF, defined as an episode of arrhythmia lasting 7 or more days and no precipitating conditions such as hyperthyroidism, fever, recent thoracic surgery and pericarditis. The data recorded included the clinical characteristics, treatment details, echocardiography results, and ECV procedure variables.

Out of a total of 3263 candidates for ECV included in all 3 surveys, we selected those patients without structural heart disease who had a successful ECV and had a planned follow-up at 3 months. Successful ECV was considered when the patient was discharged after the procedure in sinus rhythm (SR). AF recurrence was defined as reappearance of arrhythmia at any time after discharge from ECV up to the time of the 3-month follow-up visit. ECG evidence was required for this diagnosis.

Periprocedural antiarrhythmic drugs could be prescribed at the discretion of the physician, but those patients receiving antiarrhythmic drugs who reverted to SR prior to ECV were excluded from this analysis. Patients who underwent AF ablation and those with incomplete BMI data or follow-up were excluded. Consort flow chart about selection of patients included is presented in Fig 1.

Structural heart disease was considered in the presence of any of the following anomalies: moderate or severe valvular heart disease; mitral stenosis of any grade; previous myocardial infarction; systolic dysfunction (EF <50%); or any cardiomyopathy. Because of the date of the studies, the CHA2DS2VASC score was recorded only in the CARDIOVERSE study [11].

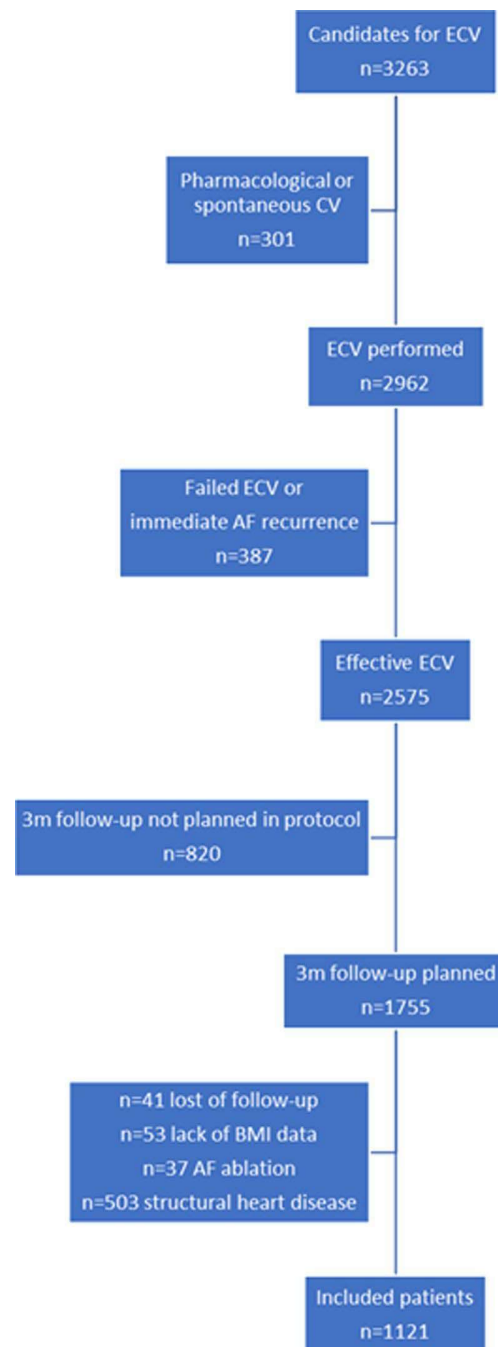


Fig 1. Consort flow chart representing selection of patients included.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291938.g001>

According to the WHO criteria, normal weight was defined when BMI was in the range between 18.5 and 24.9 kg/m², overweight was defined when BMI was in the range of 25 to 29.9 kg/m², and obesity when a BMI was greater than or equal to 30 kg/m² [3]. We did not consider the subgroups of obesity (class 1, 2 and 3) by significantly reducing the number of patients per group.

Statistical analysis

Normally distributed continuous quantitative variables are presented as the mean \pm standard deviation (SD). Categorical variables are expressed as frequencies and percentages.

Comparison between the group of patients who remained in SR versus those who presented AF recurrence during follow-up was studied using a Chi-square test.

Correlations between BMI and AF recurrence in the subgroups were assessed using the Kendall rank correlation coefficient. Univariable and multivariable regression analyses were performed to assess predictors of AF recurrence at baseline (logistic regression) among the anthropometric parameters, specifically BMI. Receiver operating characteristic analysis and the discriminative ability by the area under curve (AUC) for predicting AF recurrence were calculated for BMI.

Likewise, a stratified analysis was executed by the different BMI categories based on the WHO definition [3] to compare overweight and obese patients (BMI 25–29.9 and BMI \geq 30 kg/m², respectively) with those classified as normal BMI (18.5–24.9 kg/m²).

Statistical significance was set at a p value < 0.05 .

Statistical calculations were made using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0.

The studies were conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and were approved by the Institutional Review Board and Ethics Committee of the Hospital Universitari de Sant Joan (main board) and posteriorly by the rest of the participant centres. The participants provided informed written consent prior to participating in these studies.

Results

Patients' characteristics

A total of 1121 patients were included. The clinical and echocardiographic characteristics of the study population are shown in Table 1. The mean age was 63.5 ± 10.6 years. Most of the patients were male (69.3%) and had good functional status at baseline (68.8% NYHA functional class I). More than half suffered from hypertension (54.4%), and the prevalence of long-term AF was low (15%). Regarding echocardiographic characteristics, there was a low proportion of patients with significant left atrial enlargement (12.3%). The vast majority of patients (80.3%) were treated with antiarrhythmic drugs, and most of the patients were overweight (45.3%) or obese (38%).

BMI and AF recurrence

A total of 538 patients (48%) of the 1121 included in our analysis were diagnosed with AF recurrence within 3 months after successful ECV. We observed a higher BMI among those patients who suffered an AF recurrence compared to those who remained in SR (29.66 ± 4.57 kg/m² vs. 28.87 ± 4.64 kg/m², respectively; $p = 0.004$) (Table 2).

The patients with an elevated BMI showed more AF recurrence at follow-up. Among the patients with BMI in the range of overweight and obesity, we observed a higher incidence of AF recurrence with respect to the patients with normal weight (50.5% vs. 35.6%, respectively; $p < 0.001$). In addition, we observed progressively higher frequencies of AF recurrence in the overweight and obese categories compared to the lower category of normal weight (normal weight 35.6%, overweight 49.1%, obesity 52.1%; $p = 0.001$; normal weight vs. overweight $p = 0.001$; normal weight vs. obesity $p < 0.001$; Fig 2). We further assessed the discriminating ability of BMI to predict AF recurrence, showing an AUC of 0.57 (95% CI, 0.54–0.60, $p = 0.001$). Different cutoff points with similar precision were observed between 24.8 Kg/m² and 29 Kg/m². We

Table 1. Baseline clinical and echocardiographic characteristics of the study population.

Characteristics		n (%) or mean (SD)
Age; years		63.51 (10.6)
Sex (male)		777 (69.3)
Height; cm		168.02 (9.19)
Weight; Kg		82.5 (14.25)
Body surface; m ²		1.92 (0.19)
Body mass index; Kg/m ²		29.22 (4.58)
Normal weight (18.5–24.9 Kg/m ²)		187 (16.7)
Overweight (25–29.9 Kg/m ²)		508 (45.3)
Obesity (\geq 30 Kg/m ²)		426 (38)
Hypertension		610 (54.4)
Diabetes mellitus		180 (16.1)
COPD		84 (7.5)
Previous embolism		64 (5.7)
Previous ECV		198 (17.7)
AF duration > 1 year		168 (15.0)
NYHA functional class	I	772 (68.8)
	\geq II	349 (31.2)
LA AP diameter (mm)		43.37 (5.5)
LA AP diameter \geq 50 mm		138 (12.3)
LVEF (%)		61.55 (8.15)
Antiarrhythmic drugs post-ECV		900 (80.3)
Amiodarone		616 (55)
Ic class antiarrhythmic drugs		278 (24.8)
Other antiarrhythmic drugs		6 (0.5)

AF = atrial fibrillation; AP = anteroposterior; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ECV = electrical cardioversion; LA = left atrium; LVEF = left ventricle ejection fraction; NYHA = New York Heart Association

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291938.t001>

chose 25 kg/m² as the cut-off point to consider BMI as a qualitative variable since we considered it to be the one with the greatest clinical value, when defining increased BMI.

We performed a multivariate analysis (logistic regression model) to assess whether BMI \geq 25 kg/m² was independently related to AF recurrence. BMI \geq 25 kg/m² emerged as an independent variable related to AF recurrence (OR = 1.75, 95% confidence interval = 1.20–2.58; p = 0.004), as well as other known factors related to AF recurrence (use of antiarrhythmic drugs, AF duration > 1 year) (Fig 3).

Discussion

In this study, we observed that in patients with persistent AF, BMI was directly related to a higher rate of AF recurrence after ECV. An elevated BMI increased the risk of AF recurrence after ECV, with a progressively increased risk in overweight and obese patients with respect to normal weight patients. A BMI \geq 25 kg/m² was independently related to AF recurrence after adjusting for other factors. Thus, an increased BMI should be taken into account in the decision-making of ECV in patients with persistent AF.

Different epidemiological studies have previously described the relationship between BMI and the incidence of new-onset AF. Overweight and obesity have been described to increase the risk for new-onset AF by 12.3% and 32.7%, respectively. Some structural, functional,

Table 2. Patient characteristics by rhythm at 3 months post-ECV.

Characteristics n (%) or mean (SD)	AF recurrence	Sinus rhythm	p
Age; years	63.53 (9.59)	63.44 (11.59)	0.890
Sex (male)	369 (68.6)	408 (70.0)	0.582
Height; cm	167.94 (9.14)	167.98 (9.17)	0.943
Weight; Kg	83.61 (13.75)	81.54 (14.87)	0.016
Body surface area; m ²	1.930 (0.18)	1.909 (0.20)	0.067
Body mass index; Kg/m ²	29.66 (4.57)	28.87 (4.64)	0.004
Body mass index ≥ 25 Kg/m ²	472 (87.7)	462 (79.2)	<0.001
LA AP diameter; mm	43.58 (5.14)	43.10 (5.79)	0.175
LVEF (%)	61.56 (7.94)	61.53 (8.17)	0.963
Hypertension	296 (55)	314 (53.9)	0.744
Diabetes mellitus	91 (16.9)	89 (15.3)	0.460
COPD	40 (7.4)	44 (7.6)	0.896
AF duration >1 year	91 (16.9)	77 (13.2)	0.085
Previous ECV	92 (17.1)	106 (18.2)	0.647
Previous embolism	32 (5.9)	32 (5.5)	0.751
Antiarrhythmic drugs	402 (74.7)	498 (85.4)	<0.001
Amiodarone	268 (49.8)	348 (59.7)	0.001
Ic	128 (23.7)	150 (25.7)	0.453

AF = atrial fibrillation; AP = anteroposterior; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ECV = electrical cardioversion; LA = left atrium; LVEF = left ventricle ejection fraction

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291938.t002>

metabolic and neurohumoral changes induced by obesity affecting the heart have been proposed as potential causes. Obesity is related to the enlargement of the cardiac cavities, including atrial remodelling [12, 13], a fact related to both the development and persistence of AF [14–17]. Multitude neurohumoral and metabolic alterations observed in obesity could also contribute to changes in cardiac structure and function. These alterations include increased insulin resistance, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension [12]. The renin-angiotensin-aldosterone system is recognized to play a key role in the induction of cardiac inflammation and fibrosis, the basis of atrial and ventricular electrical and structural remodelling. These changes give rise to alterations in ions and cell junctions that lead to the development of AF [18, 19]. On the other hand, the volume of epicardial adipose tissue (EAT) has been related to the incidence of AF [20]. The association between BMI and visceral fat, specifically epicardial fat, has already been described [21]. Given its proximity to the heart, the influence of epicardial fat on arrhythmogenesis has aroused great interest in recent years. EAT has endocrine activity that could contribute to structural remodelling of the heart and specifically of the atrial myocardium. Atrial fibrosis can be induced by the paracrine action of adipocytokines secreted by EAT, potentiated by fatty infiltration of myocardial tissue and inflammation leading to fibrotic remodelling of adipose tissue in the atrial epicardium [22, 23]. Obesity-associated sleep disorders such as sleep apnoea also contribute to autonomic dysfunction due to hypoxia and acidosis. Mechanisms of arrhythmogenesis include abnormal automaticity, triggered automaticity, and re-entry mechanisms [24].

Nevertheless, it should be noted that the observed associations could not be well determined due to the limitations of conventional statistical methods, namely, potential confounders, such as the presence of structural heart disease, left atrial size or hypertension. In our study, after excluding patients with structural heart disease and adjusting for other related variables, overweight and obesity remained variables related to a higher risk of AF recurrence.

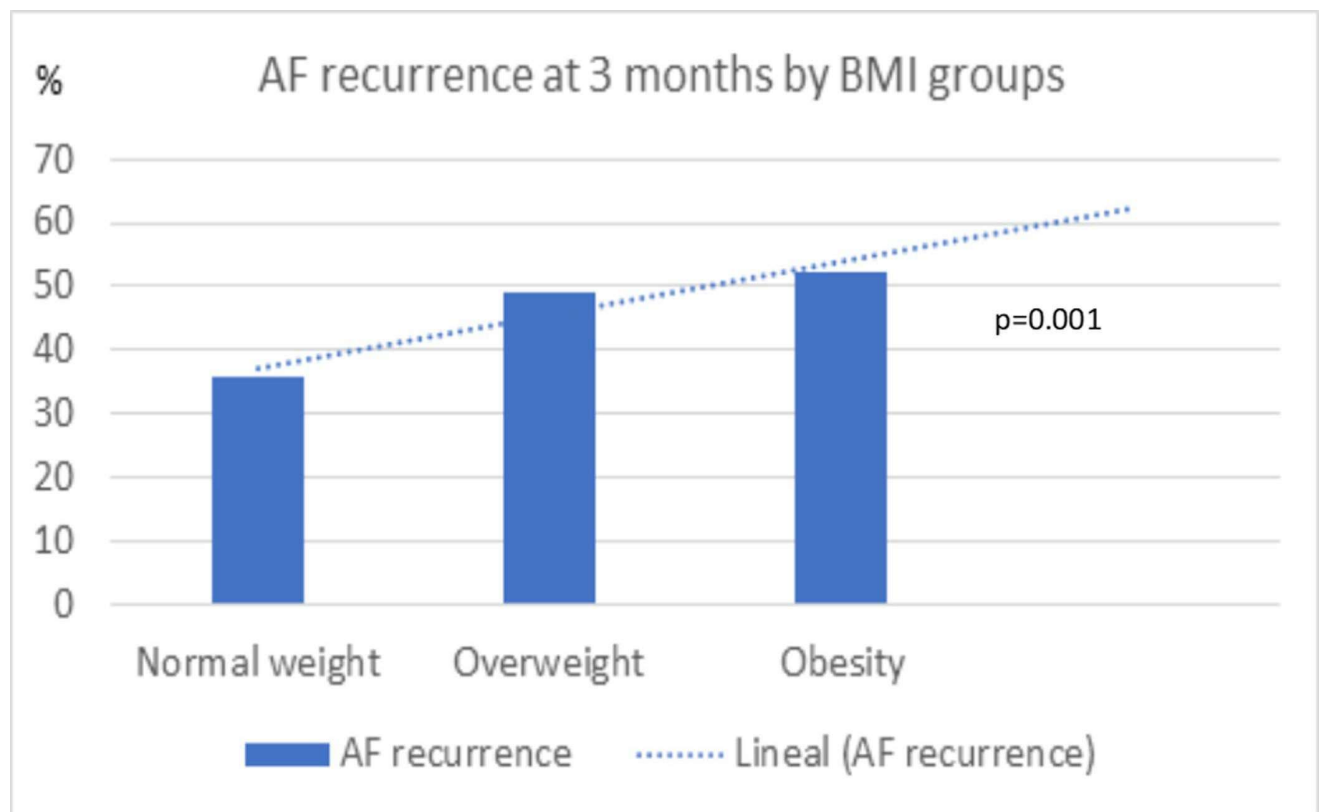


Fig 2. Incidence of atrial fibrillation recurrence and lineal correlation in the 3 groups: Normal weight, overweight, obesity.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291938.g002>

Previously, BMI has been described as a predictive factor for AF recurrence after ablation, mainly in the range of obesity [25, 26]. In our study, for patients treated with ECV, the influence of BMI on the increased risk of AF recurrence was evident since the range of overweight. From our study and from those previous studies on postablation recurrences, it is clear that it is important that patients who are chosen for a rhythm control strategy follow strict control of cardiovascular risk factors, specifically adequate control of metabolic factors and weight. All of this would contribute to increasing the chances of success of the rhythm control strategy. Likewise, given the high rate of post-ECV recurrences, overweight and obesity must be taken into account when making decisions about whether the best strategy to choose in a given patient is the rhythm control strategy or the heart rate control strategy.

Our study has several limitations. First, it has the limitations of a post hoc analysis. With respect to AF diagnosis, AF recurrence was diagnosed on the basis of 12-lead surface electrocardiograms. Silent self-limited AF episodes during the follow-up period could have been detected with prolonged ECG monitoring devices, but the main clinical interest was to identify the recurrence of persistent AF. We are aware that assessment of overweight or obesity through BMI is a limited approach since it does not measure the amount of body fat or its distribution. Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) has been associated with an increased risk of AF recurrence after catheter ablation [27]. OSAS was only recorded in one of the registries that are part of our study [11]. It involved only a small number of patients (36 patients), so the effect of OSAS on AF recurrence could not be analyzed. On the other hand, underweight has also been reported to significantly increase the risk of AF recurrence post ablation [28]. The number of patients

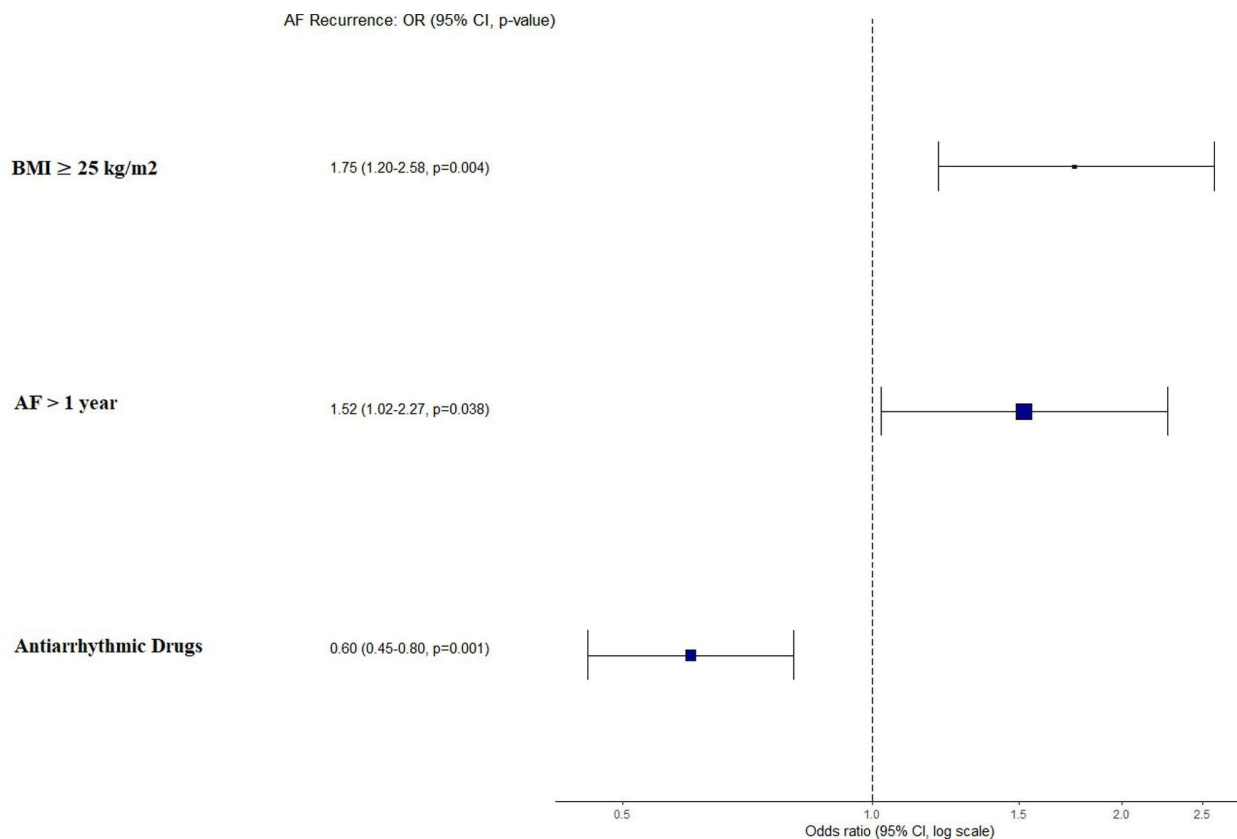


Fig 3. Representation of odds ratio and 95% confidence interval of those variables included in the logistic regression.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291938.g003>

with underweight candidates to be included in our study was also very low (16 patients) to allow a subgroup analysis, and by this reason were excluded from the study.

However, we believe that the strengths of our study are its size and its observational nature, providing insight into the real world.

Conclusions

In our study, an increase in BMI in the range of obesity and overweight was associated with higher AF recurrence in patients undergoing ECV. Based on our results, we postulate that high BMI should be taken into account as a risk factor for recurrence of AF. Consequently, a weight control strategy should be considered in the management of patients with persistent AF who are indicated for elective ECV.

Author Contributions

Conceptualization: Josep M. Alegret.

Project administration: Xavier Viñolas, Josep M. Alegret.

Supervision: Josep M. Alegret.

Writing – original draft: Carmen Ligeró.

Writing – review & editing: Victor Bazan, Jose' M. Guerra, Moise's Rodríguez-Mañero, Josep M. Alegret.

References

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *International Journal of Stroke*. 2021; 16(2):217–21. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870> PMID: 31955707
2. Wong CX, Lau DH, Sanders P. Atrial fibrillation epidemic and hospitalizations how to turn the rising tide? *Circulation*. 2014; 129(23):2361–3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010073> PMID: 24842944
3. Obesity and overweight. World Health Organization, news-room/fact-sheets [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 6];(June):1–6. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
4. The top 10 causes of death. World Health Organization, news-room/fact-sheets [Internet]. 2020; (December 2020):1–9. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
5. Bertomeu-Gonzalez V, Moreno-Arribas J, Esteve-Pastor MA, Roldán-Rabadañ I, Muñoz J, Raña-Míguez P, et al. Association of Body Mass Index With Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: A Report From the FANTASIA Registry. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(1). <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013789> PMID: 31870235
6. López-Jimeñez F, Cortés-Bergoderi M. Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(2):140–9.
7. Trevisan C, Maggi S, Curreri C, Nante G, Noale M, De Rui M, et al. Anthropometric parameters and the incidence of atrial fibrillation in older people: the PRO.V.A study. *Clin Cardiol*. 2017 Jul 1; 40(7):461–8. <https://doi.org/10.1002/clc.22677> PMID: 28191907
8. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 1; 383(14):1305–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422> PMID: 32865375
9. Alegret JM, Viñolas X, Sagristá J, Hernández-Madrid A, Berruezo A, Moya A, et al. Perfil clínico de los pacientes con fibrilación auricular persistente remitidos a cardioversión: Registro sobre la cardioversión en España (REVERSE). *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(6):630–4.
10. Alegret JM, Viñolas X, Romero-Menor C, Pons S, Villuendas R, Calvo N, et al. Trends in the use of electrical cardioversion for atrial fibrillation: influence of major trials and guidelines on clinical practice. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012; 12:2–7.
11. Alegret JM, Viñolas X, Martínez-Rubio A, Pedrote A, Beiras X, García-Sacristán JF, et al. Gender differences in patients with atrial fibrillation undergoing electrical cardioversion. *J Womens Health*. 2015 Jun 1; 24(6):466–70. <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.5014> PMID: 25978301
12. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Curr Obes Rep*. 2016; 5(4):424–34. <https://doi.org/10.1007/s13679-016-0235-6> PMID: 27744513
13. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Translational Research*. 2014; 164(4):345–56. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.04.010> PMID: 24814682
14. Frick M, Frykman V, Jensen-Urstad M, Östergren J. Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2001; 24(3):238–44. <https://doi.org/10.1002/clc.4960240313> PMID: 11288971
15. Marchese P, Bursi F, Delle Donne G, Malavasi V, Casali E, Barbieri A, et al. Indexed left atrial volume predicts the recurrence of non-valvular atrial fibrillation after successful cardioversion. *European Journal of Echocardiography*. 2011; 12(3):214–21. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jeq176> PMID: 21149290
16. Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, Maggioni AP, Camm AJ, et al. Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow-up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Europace*. 2012; 14(5):666–74. <https://doi.org/10.1093/europace/eur406> PMID: 22223715
17. Seko Y, Kato T, Haruna T, Izumi T, Miyamoto S, Nakane E, et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Sci Rep*. 2018; 8(1):1–8.
18. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: The Losartan Intervention for End point reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(5):712–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.068> PMID: 15734615
19. Lavall D, Selzer C, Schuster P, Lenski M, Adam O, Schäfers HJ, et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *Journal of Biological Chemistry*. 2014; 289(10):6656–68. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.519256> PMID: 24469458

20. Wong CX, Abed HS, Molaei P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(17):1745–51. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.045> PMID: 21511110
21. Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014; 12(1):31–42. <https://doi.org/10.1089/met.2013.0107> PMID: 24219127
22. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J*. 2015; 36(13):795–805. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu099> PMID: 23525094
23. Ernault AC, Meijborg VMF, Coronel R. Modulation of Cardiac Arrhythmogenesis by Epicardial Adipose Tissue: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78(17):1730–45.
24. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(8):910–6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1442OC> PMID: 16424443
25. Pranata R, Henrina J, Yonas E, Putra ICS, Cahyadi I, Lim MA, et al. BMI and atrial fibrillation recurrence post catheter ablation: A dose-response meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2021 Jun 1; 51(6). <https://doi.org/10.1111/eci.13499> PMID: 33544873
26. Glover BM, Hong KL, Dagues N, Arbelo E, Laroche C, Riahi S, et al. Impact of body mass index on the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart*. 2019 Feb 1; 105(3):244–50. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313490> PMID: 30279268
27. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *American Journal of Cardiology*. 2011 Jul 1; 108(1):47–51. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.02.343> PMID: 21529734
28. Deng H, Shantsila A, Guo P, Potpara TS, Zhan X, Fang X, et al. A U-shaped relationship of body mass index on atrial fibrillation recurrence post ablation: A report from the Guangzhou atrial fibrillation ablation registry. *EBioMedicine*. 2018 Sep 1; 35:40–5. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.08.034> PMID: 30174278

5.2. Estudi 2: Impacte de l'índex de massa corporal en l'eficàcia cardioversora de l'amiodarona en la fibril·lació auricular persistent

Impact of body mass index in the cardioverter efficacy of amiodarone in persistent atrial fibrillation

Pharmaceuticals 2024, 17, 693. 28 May 2024

En aquest estudi hem investigat la influència de l'IMC en l'eficàcia de l'amiodarona com a agent farmacològic cardioversor en la FA persistent en un grup de pacients remesos per a CVE electiva pretractats amb aquest fàrmac. Del total de 878 pacients inclosos, 185 pacients (21,1%) van revertir a RS abans de CVE. Aquells que van revertir a RS tenien un IMC més baix en comparació amb aquells que no ho van fer. Vam observar que la probabilitat de revertir a RS disminuïa progressivament amb les categories d'IMC més altes: el normopès tenia la taxa de reversió més alta (28,3%), seguit del sobrepès (21,3%) i l'obesitat (13,1%). A l'anàlisi de regressió logística l'IMC es va mantenir com el principal factor inversament relacionat amb la reversió a RS.



Article

Impact of Body Mass Index in the Cardioverter Efficacy of Amiodarone in Persistent Atrial Fibrillation

Carmen Ligeró¹, Pau Riera² , Amine El-Amrani¹ , Victor Bazan³ , José M. Guerra⁴ , Silvia Herraéz⁴ , Xavier Viñolas⁴ and Josep M. Alegret^{1,*}

¹ Servei de Cardiologia, Hospital Universitari de Sant Joan, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Grup de Recerca Cardiovascular, Universitat Rovira i Virgili, 43204 Reus, Spain; mariacarmen.ligeró@salutsantjoan.cat (C.L.); amin.elamrany@gmail.com (A.E.-A.)

² Servei de Farmàcia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, 08025 Barcelona, Spain; priera@santpau.cat

³ Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, 08916 Badalona, Spain; victorbazang@yahoo.com

⁴ Servei de Cardiologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, 08025 Barcelona, Spain; jguerra@santpau.cat (J.M.G.); sherraéz@santpau.cat (S.H.)

* Correspondence: josepmaria.alegret@urv.cat

Abstract: Background: Amiodarone is an anti-arrhythmic drug that has extensive tissue distribution and substantial storage in the fat tissue. Different studies have described some implications of body fat composition in its pharmacokinetics and pharmacodynamics. However, no clinical studies have described its implications for clinical efficacy. Methods: We studied 878 patients with persistent atrial fibrillation (AF) treated with a regimen of amiodarone and referred to electrical cardioversion (ECV), included prospectively in two Spanish registries. We analyzed the influence of body mass index (BMI), as well as overweight and obesity, in the efficacy of amiodarone for achieving pharmacologic cardioversion to sinus rhythm (SR) before ECV. Results: A total of 185 patients (21.1%) reverted to SR before ECV. Patients who reverted to SR had a lower BMI than those who did not revert (27.45 ± 4.36 kg/m² vs. 29.11 ± 4.09 kg/m²; $p < 0.001$). We observed a progressively lower probability of reverting to SR in overweight and obese patients (normal weight 28.3%, overweight 21.3%, obesity 13.1%; $p < 0.001$). In the logistic regression, BMI (kg/m²) adjusted for other related variables remained as the main factor inversely related to reversion to SR (OR = $0.904 \times$ kg/m²; CI 75% 0.864–0.946). Conclusions: We observed a negative relationship between an increased BMI and the efficacy of amiodarone for reversion to SR, suggesting a negative clinical impact of excess body fat in its efficacy.

Keywords: atrial fibrillation; amiodarone; body mass index; pharmacological cardioversion; sinus rhythm



Citation: Ligeró, C.; Riera, P.; El-Amrani, A.; Bazan, V.; Guerra, J.M.; Herraéz, S.; Viñolas, X.; Alegret, J.M. Impact of Body Mass Index in the Cardioverter Efficacy of Amiodarone in Persistent Atrial Fibrillation. *Pharmaceuticals* **2024**, *17*, 693. <https://doi.org/10.3390/ph17060693>

Academic Editor: Norbert Szentandrassy

Received: 8 April 2024

Revised: 20 May 2024

Accepted: 21 May 2024

Published: 28 May 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Atrial fibrillation (AF) stands as the most prevalent sustained arrhythmia, significantly contributing to elevated morbidity and mortality, primarily attributed to heart failure and stroke [1]. Previous studies from the early 2000s found no significant superiority of the rhythm control strategy over the conservative approach to heart rate control [2,3]. However, the results of more recent studies suggest a clinical benefit of the rhythm control strategy [4]. Electrical cardioversion (ECV) is commonly used in treating persistent AF as part of the rhythm control approach, along with ablation and anti-arrhythmic drugs (AAD). However, AF recurrence after ECV is notably high [5]. For this reason, the European Society of Cardiology proposes in its clinical guidelines the concomitant use of AAD with a grade IIA recommendation [6].

The most widely used AAD in Europe is amiodarone [7], which is the most effective AAD for maintaining sinus rhythm (SR). Amiodarone is mostly metabolized by the hepatic

cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) to its active metabolite desethylamiodarone and has a long half-life. Both amiodarone and its metabolite desethylamiodarone exhibit high lipophilicity [8] and extensive extravascular distribution. Their pharmacokinetic characteristics facilitate notable accumulation in adipose tissue, lungs, and liver. Concentrations of these compounds in fat compartments can range from 4 to 226 times higher than in plasma [9], surpassing even heart levels. Notably, desethylamiodarone concentrations exceed those of amiodarone in most tissues, with the exception of adipose tissue.

Several studies have explored the implications of body fat composition on pharmacokinetics and pharmacodynamics, highlighting that fat accumulation leads to lower concentrations in plasma and the heart [10,11]. However, no clinical studies have yet detailed its clinical implications.

These findings support the rationale for administering loading doses over several weeks in order to rapidly achieve the tissue impregnation required for therapeutic effectiveness [12]. In this context, pre-ECV administration of amiodarone could facilitate reversion to SR (pharmacological cardioversion) in approximately one-fourth of patients with persistent AF [13].

On the other hand, obesity plays a significant role in the development of AF through a complex interplay of structural, inflammatory, metabolic, autonomic, and epicardial adipose tissue-mediated mechanisms [14].

This study aimed to analyze how body mass index (BMI), overweight and obesity affect the clinical efficacy of amiodarone, specifically in its capacity to cardiovert patients with persistent AF, a scenario predominantly influenced by the effects of AAD.

2. Results

2.1. Patients' Characteristics

A total of 878 patients were selected (Figure 1). Clinical and echocardiographic characteristics of the study population are shown in Table 1. Participants were predominantly male (67.5%) and the mean age was 64 ± 11 years. Most of the patients had good functional status at baseline (51% NYHA functional class I) and more than half suffered from hypertension (57.6%). With respect to AF, the prevalence of long-term AF was low (11.6%). Mean BMI was 28.78 ± 4.36 kg/m², with overweight (45%) and obesity (31.2%) predominating.

Table 1. Baseline characteristics of the 878 patients included.

	n = 878 (%)	No PCV (n = 693)	PCV (n = 185)	p
Age (years)	64 ± 11	63.99 ± 10.92	64.99 ± 11.33	0.150
Male gender	593 (67.5)	482 (69.5)	111 (60.0)	0.014
Structural heart disease	411(46.8)	337 (48.6)	74 (40.0)	0.037
Diabetes mellitus	130 (14.8)	108 (15.6)	22 (11.9)	0.209
Hypertension	506 (57.6)	403 (58.2)	103 (55.7)	0.545
COPD	80 (9.1)	65 (9.4)	15 (8.1)	0.590
LVH	309 (36.0)	253 (36.5)	56 (30.3)	0.101
LVEF < 40%	89 (10.9)	70 (10.0)	19 (10.7)	0.910
NYHA ≥ 2	429 (48.9)	338 (48.8)	91 (49.3)	0.908
AF duration > 1 year	102 (11.6)	90 (12.9)	12 (6.7)	0.014
LA size > 50 mm	162 (19.7)	136 (19.4)	26 (14.6)	0.066
LA size	44.75 ± 6.40	45.18 ± 6.34	43.15 ± 6.38	<0.001
LVEF	57.83 ± 12.16	57.55 ± 12.19	58.87 ± 12.03	0.205
ACE/ARA II	513 (58.4)	406 (58.6)	107 (57.8)	0.854
Beta blockers	564 (64.2)	445 (64.2)	119 (64.3)	0.98
Calcium antagonist	186 (21.2)	35 (18.9)	151 (21.8)	0.40
BMI	28.78 ± 4.36	29.11 ± 4.09	27.45 ± 4.36	<0.001

AF, atrial fibrillation; BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LA, left atrium; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVH, left ventricle hypertrophy; NYHA, New York Heart Association; PCV, pharmacological cardioversion; No PCV, reversion to sinus rhythm not achieved.

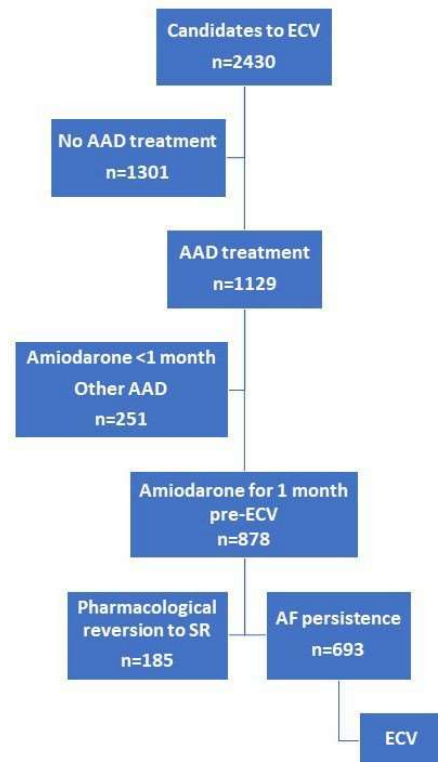


Figure 1. Flow chart representing patient inclusion. AF, atrial fibrillation; ECV, electrical cardioversion; SR, sinus rhythm; AAD, anti-arrhythmic drugs.

2.2. BMI and SR Reversion

SR reversion before undergoing ECV was detected in 185 patients, with 21.1% of those included in our analysis. We observed a lower BMI among patients who reverted to SR compared to those who remained in AF ($27.45 \pm 4.36 \text{ kg/m}^2$ vs. $29.11 \pm 4.09 \text{ kg/m}^2$; $p < 0.001$) (Table 1).

Among patients classified as overweight and obese, we noted a progressively lower incidence of SR reversion compared to those with normal weight (normal weight 28.3%, overweight 21.3%, obesity 13.1%; $p < 0.001$) (Figure 2).

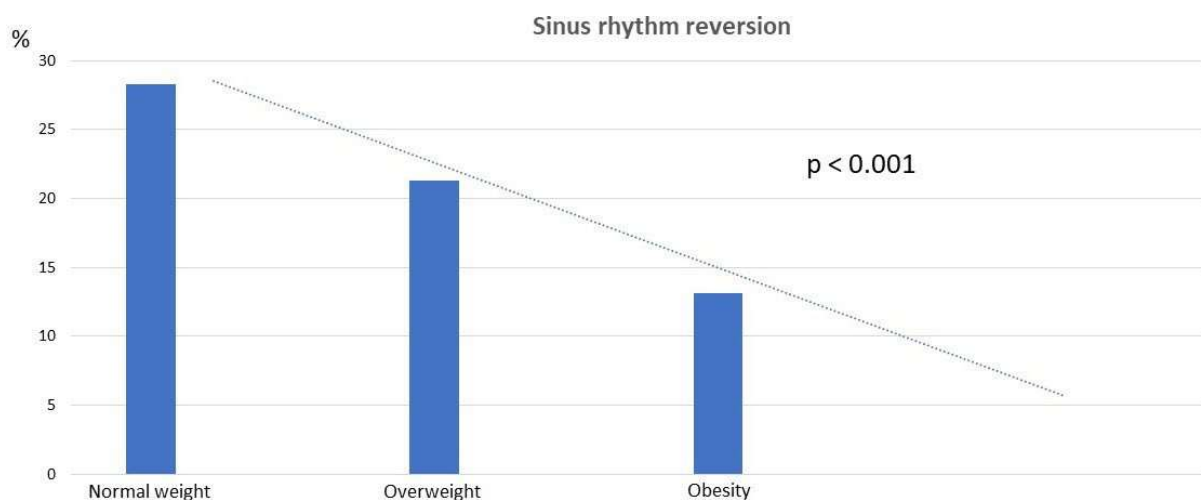


Figure 2. Sinus rhythm reversion by BMI categories.

We conducted a multivariate analysis using a logistic regression model to determine whether BMI (kg/m^2) was independently associated with SR reversion. BMI (kg/m^2) emerged as the primary independent variable related to SR reversion (OR = 0.90 per kg/m^2 ; 95% confidence interval = 0.86–0.95; $p < 0.001$), along with other established factors associated with AF recurrence (AF duration > 1 year; presence of structural heart disease) (Table 2).

Table 2. Parameters associated with reversion to SR before ECV in patients treated with amiodarone. Multivariate analysis.

	OR (95% CI)	<i>p</i>
BMI	0.904 (0.864–0.946)	<0.001
Previous heart disease	0.590 (0.412–0.846)	0.004
AF duration > 1 year	0.417 (0.204–0.855)	0.017
Gender		0.083
LA size (mm)		0.432

AF, atrial fibrillation; BMI, body mass index; ECV, electrical cardioversion; SR, sinus rhythm; LA, left atrial.

When we performed the same analysis excluding patients with structural heart disease, the results remained consistent ($27.45 \pm 4.36 \text{ kg}/\text{m}^2$ in patients with SR reversion vs. $29.53 \pm 4.38 \text{ kg}/\text{m}^2$ in patients without SR reversion; $p < 0.001$; Supplementary Table S1). Similarly, when considering BMI as a categorical variable, the results remained consistent (normal weight 33.8%, overweight 26.6%, obesity 13.6%; $p < 0.001$) (Figure 2), and BMI (kg/m^2) remained an independent variable associated with SR reversion in logistic regression (OR = 0.91; 95% confidence interval = 0.85–0.97; $p < 0.001$) (Supplementary Table S2).

3. Discussion

We observed an inverse relationship between BMI and the efficacy of amiodarone in reverting AF to SR in patients with persistent AF who were treated with amiodarone prior to ECV. Elevated BMI reduced the probability of reverting to SR, with a progressively lower probability observed in overweight and obese patients compared to those with normal weight. As far as we know to date, this study is the first to demonstrate a significant association between increased BMI and the efficacy of amiodarone for reverting to SR.

The diminished response observed in overweight and obese patients in the present study may be partially attributed to the pharmacokinetic characteristics of amiodarone and its main metabolite, desethylamiodarone. Lipophilic molecules such as these are predisposed to exit the bloodstream and accumulate in regions with elevated lipid density. Consistently, several studies have demonstrated the extensive accumulation of amiodarone and its metabolite in adipose tissue [10,11]. This extravascular distribution leads to an increased volume of distribution, prolonged elimination half-life, and reduced plasma concentration. Consequently, it is reasonable to hypothesize that overweight and obese patients may necessitate higher doses of amiodarone to achieve equivalent cardiac outcomes, given their greater proportion of adipose tissue.

It has been previously reported that lipophilic drugs, like amiodarone, which distribute partly into adipose tissue, should be dosed based on ideal body weight along with a percentage of the patient's excess body weight [15]. Amiodarone is metabolized in the liver to desethylamiodarone, an active metabolite that shares properties with the parent drug but has a significantly longer elimination half-life [8]. In animal experimentation models with obese male rats, decreases in the expression of several proteins involved in drug metabolism by the liver and kidney have been reported. This suggests the inefficient metabolism of certain drugs in obese patients [16]. However, a study conducted on a Japanese population revealed alterations in the pharmacokinetics of orally administered amiodarone, with a decrease in drug clearance among patients categorized as overweight or obese based on their BMI [17]. Nonetheless, there might be undisclosed racial or ethnic variances affecting the pharmacokinetics of amiodarone. In addition, results of other studies not only indicate

that obesity plays a role in mediating the response to AADs for AF but also underscore a reduced therapeutic efficacy of sodium channel blockers compared to potassium channel blocker AAD [18]. Subsequent studies should analyze whether an increase in the dose of amiodarone in obese patients is related to a clinical benefit.

BMI may influence amiodarone pharmacokinetics and modify the effect of this drug. In other drugs such as digoxin, which is used to modulate ventricular response in AF, monitoring plasma levels can be useful in certain clinical scenarios. In relation to amiodarone, several studies have examined its pharmacokinetics, but the available evidence remains limited. Indeed, amiodarone pharmacokinetics has been described using one, two, three, or even four compartment models [19]. Furthermore, therapeutic drug monitoring should include the amiodarone metabolite N-desethylamiodarone, which is thought to be pharmacologically active. Additionally, the long half-life of amiodarone presents a challenge, requiring considerable time to reach steady-state concentrations. Further research is necessary to evaluate the utility of monitoring both amiodarone and its main active metabolite in clinical practice.

We recently found that in patients with persistent AF, a higher BMI is associated with an increased likelihood of AF recurrence following ECV [20]. In this clinical scenario, beyond considering the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of amiodarone, other obesity-related factors implicated in AF recurrences may also play a significant role, such as obesity-associated sleep disorders. In obstructive sleep apnea syndrome, the emergence of nocturnal hypoxia and acidosis can act as triggers favoring AF recurrence [21,22]. Conversely, pharmacological cardioversion in persistent AF mainly depends on the efficacy of amiodarone and its capacity for cardioversion, along with its distribution in adipose tissue. Likewise, the duration of the arrhythmia is also an important factor. Persistent AF is defined as AF lasting longer than seven days, necessitating cardioversion to terminate episodes due to the low probability of spontaneous reversion to SR [23]. Therefore, it can be inferred that the restoration of SR primarily results from the pharmacological effect of amiodarone.

In addition, obesity is associated with the enlargement of cardiac chambers, including atrial remodeling [24,25] a phenomenon linked to both the onset and persistence of AF [26,27], and potentially correlated with a reduced likelihood of pharmacological reversion to SR. However, it is noteworthy that even after excluding patients with structural heart disease and adjusting for other relevant variables, such as atrial size, overweight and obesity persisted as factors associated with a diminished probability of SR reversion.

Moreover, there is a well-established correlation between BMI and epicardial fat [28]. Epicardial fat has been suggested as a potential contributor to AF pathophysiology. This is because epicardial adipose tissue exhibits endocrine activity that may promote fibrosis of the atrial myocardium. The suggested mechanism involves the paracrine effect of adipocytokines released by epicardial adipose tissue (EAT), amplified by myocardial tissue infiltration by fat and inflammation, ultimately leading to fibrotic restructuring of adipose tissue in the atrial epicardium [29]. The emerging understanding of EAT's multifaceted contributions to AF pathophysiology underscores its potential as a therapeutic target for innovative AF management strategies [30]. Future research efforts focusing on EAT-directed interventions hold promise for advancing personalized and effective approaches to AF.

Obesity is intricately linked to the development and progression of AF through various mechanisms, including metabolic dysfunction, inflammation, and neurohormonal changes. Insulin resistance, dyslipidemia, and hyperglycemia associated with obesity promote atrial fibrosis, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction, creating an arrhythmogenic substrate for AF. Inflammation, both at the adipose tissue and systemic levels, contributes to atrial electrical and structural remodeling, facilitating AF initiation and perpetuation. Additionally, sympathetic nervous system overactivity and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system promote atrial electrical instability and fibrosis, predisposing obese individuals to AF. These interrelated mechanisms illustrate the complexity of obesity's role in AF development and underscore the importance of thera-

peutic approaches aimed at mitigating these pathological processes in the prevention and management of AF in obese patients [31,32].

We must acknowledge several limitations of our study. Firstly, BMI serves as a simplistic measure for evaluating overweight or obesity, and body fat may be estimated by formulae derived. Other anthropometric methods, such as waist-hip ratio or skinfold estimation, or specific techniques such as plethysmography or dual-energy X-ray absorptiometry would be more precise [33,34], but less affordable. Additionally, we cannot dismiss the possibility that undiagnosed and so untreated obstructive sleep apnea [35] may also affect the response to amiodarone in overweight and obese AF patients, potentially reducing the likelihood of SR reversion [36].

4. Materials and Methods

4.1. Study Population

Data were obtained from two Spanish registries focused on monitoring the clinical practice of ECV in patients with persistent AF [37,38]. These registries enrolled prospectively and consecutively patients from 99 Spanish hospitals with persistent AF for whom an ECV was indicated. Inclusion criteria were uniform across the registries, requiring patients to be over 18 years old with persistent AF, defined as an arrhythmia lasting seven or more days without precipitating conditions such as hyperthyroidism, fever, recent thoracic surgery, or pericarditis. Recorded data encompassed clinical characteristics, treatment specifics, echocardiography results, and ECV procedure variables.

From a total of 2430 ECV candidates across both registries, we selected those patients treated with an amiodarone regimen initiated one month prior to ECV as AAD (beta-blockers or calcium antagonists were allowed). The recommended regimen involved 600 mg daily for the first week, 400 mg daily for the second week, and 200 mg daily until ECV. Pharmacological cardioversion induced by amiodarone was considered when sinus rhythm (SR) was detected on an electrocardiogram (ECG) obtained before performing ECV. Although monitoring the QT interval is mandatory during treatment with amiodarone, this parameter was not collected in the present study database. Similarly, the analytical parameters for evaluating thyroid function were also not collected. In both registries, those patients in whom AAD was withdrawn were documented, along with the reasons for withdrawal (such as toxicity, other adverse effects, ineffectiveness, etc.). Amiodarone was not discontinued before ECV in any case. Structural heart disease was defined by the presence of anomalies such as moderate or severe valvular heart disease, any grade of mitral stenosis, previous myocardial infarction, systolic dysfunction (ejection fraction < 50%), or any cardiomyopathy [38]. Those patients who did not revert to SR underwent ECV. The flow chart is presented in Figure 1.

Weight categories were established by BMI according to World Health Organization (WHO) criteria [39]: normal weight was defined as a BMI between 18.5 and 24.9 kg/m², overweight as a BMI between 25 and 29.9 kg/m², and obesity as a BMI equal to or greater than 30 kg/m². Subgroups of obesity (classes 1, 2, and 3) were not considered due to the significant reduction in the number of patients per group.

4.2. Statistical Analysis

Continuous quantitative variables with a normal distribution are presented as mean ± standard deviation (SD), while categorical variables are expressed as frequencies and percentages.

The comparison between patients who reverted to SR and those who did not revert was conducted using a Chi-square test.

Correlations between BMI and SR reversion in the subgroups were assessed using the Kendall rank correlation coefficient. Univariable and multivariable regression analyses were performed to evaluate predictors of SR reversion (logistic regression), with a specific focus on BMI considered both as a quantitative variable and as a variable categorized into normal weight, overweight, and obesity categories.

Additionally, a stratified analysis was carried out based on the WHO definition [39], categorizing patients into different BMI groups to compare overweight and obese individuals (BMI 25–29.9 and BMI ≥ 30 kg/m², respectively) with those classified as having a normal BMI (18.5–24.9 kg/m²).

Statistical significance was defined as a *p*-value < 0.05.

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0.

Studies were conducted in accordance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki and were approved by the Institutional Review Board and Ethics Committee of the Hospital Universitari de Sant Joan (main board; code 11-12-22/12obs3) and subsequently by all participating centers. All participants provided informed written consent before taking part in the studies.

5. Conclusions

In our study, we found that higher BMI levels within the obesity and overweight range were linked to reduced effectiveness of amiodarone in reverting to SR among patients with persistent AF. This suggests a detrimental clinical effect of excess body fat on amiodarone's efficacy.

Overall, we think that our study provides valuable insights into the complex relationship between obesity, pharmacological treatment efficacy, and AF management, underscoring the importance of individualized approaches in clinical practice.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ph17060693/s1>, Table S1: Baseline characteristics of the 467 patients without structural heart disease. Table S2: Parameters associated with reversion to SR before ECV in patients without structural heart disease treated with amiodarone. Multivariate analysis.

Author Contributions: Conceptualization, J.M.A.; Methodology, C.L. and J.M.A.; Validation, J.M.A.; Investigation, C.L., P.R., A.E.-A., V.B. and J.M.G.; Resources, S.H. and X.V.; Writing—original draft, C.L. and J.M.A.; Writing—review & editing, C.L., P.R., A.E.-A., V.B. and J.M.G.; Supervision, X.V.; Project administration, S.H. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding for this study.

Institutional Review Board Statement: The studies were conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and were approved by the Institutional Review Board and Ethics Committee of the Hospital Universitari de Sant Joan de Reus (1-12-04/10obs3, 10-02-25/2PROJ3, 11-12-22/12obs3).

Informed Consent Statement: The participants provided informed written consent prior to participating in these studies.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy restrictions.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest related to this manuscript.

References

1. Lippi, G.; Sanchis-Gomar, F.; Cervellin, G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int. J. Stroke* **2021**, *16*, 217–221. [CrossRef] [PubMed]
2. Wyse, D.G.; Waldo, A.L.; DiMarco, J.P.; Domanski, M.J.; Rosenberg, Y.; Schron, E.B.; Kellen, J.C.; Greene, H.L.; Mickel, M.C.; Dalquist, J.E.; et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators*. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *23*, 1825–1833.
3. Van Gelder, I.C.; Hagens, V.E.; Bosker, H.A.; Kingma, J.H.; Kamp, O.; Kingma, T.; Said, S.A.; Darmanata, J.I.; Timmermans, A.J.; Tijssen, J.G.; et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *347*, 1834–1840. [CrossRef] [PubMed]

4. Kirchhof, P.; Camm, A.J.; Goette, A.; Brandes, A.; Eckardt, L.; Elvan, A.; Fetsch, T.; van Gelder, I.C.; Haase, D.; Haegeli, L.M.; et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation | Enhanced Reader. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 1305–1316. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Vizzardi, E.; Curnis, A.; Latini, M.G.; Salghetti, F.; Rocco, E.; Lupi, L.; Rovetta, R.; Quinzani, F.; Bonadei, I.; Bontempi, L.; et al. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: A literature review. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* **2014**, *15*, 235–253. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Hindricks, G.; Potpara, T.; Dagres, N.; Arbelo, E.; Bax, J.J.; Blomström-Lundqvist, C.; Boriani, G.; Castella, M.; Dan, G.A.; Dilaveris, P.E.; et al. 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. *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 373–498. [[PubMed](#)]
7. Hernández-Madrid, A.; Svendsen, J.H.; Lip, G.Y.H.; Van Gelder, I.C.; Dobreanu, D.; Blomstrom-Lundqvist, C. Cardioversion for atrial fibrillation in current European practice: Results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* **2013**, *15*, 915–918. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Freedman, M.D.; Somberg, J.C. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J. Clin. Pharmacol.* **1991**, *31*, 1061–1069. [[CrossRef](#)]
9. Lafuente-Lafuente, C.; Alvarez, J.; Leenhardt, A.; Mouly, S.; Extramiana, F.; Caulin, C.; Funck-Brentano, C.; Bergmann, J. Amiodarone concentrations in plasma and fat tissue during chronic treatment and related toxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2009**, *67*, 511–519. [[CrossRef](#)]
10. Brien, J.F.; Jimmo, S.; Brennan, F.J.; Ford, S.E.; Armstrong, P.W. Distribution of amiodarone and its metabolite, desethylamiodarone, in human tissues. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1987**, *65*, 360–364. [[CrossRef](#)]
11. Adams, P.C.; Holt, D.W.; Storey, G.C.A.; Morley, A.R.; Callaghan, J.; Campbell, R.W.F. Amiodarone and its desethyl metabolite: Tissue distribution and morphologic changes during long-term therapy. *Circulation* **1985**, *72*, 1064–1075. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. Available online: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48048/FT_48048.html (accessed on 10 January 2024).
13. Galperín, J.; Elizari, M.V.; Chiale, P.A.; Molina, R.T.; Ledesma, R.; Scapín, A.O.; Blanco, M.V.; Bonato, R.; Lago, M.; Grupo de Estudio de Fibrilación Auricular Con Amiodarona (GEFACA) Investigators. Pharmacologic Reversion of Persistent Atrial Fibrillation with Amiodarone Predicts Long-Term Sinus Rhythm Maintenance. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* **2003**, *8*, 179–186. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Nalliah, C.J.; Sanders, P.; Kottkamp, H.; Kalman, J.M. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* **2015**, *37*, 1565–1572. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Cheymol, G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin. Pharmacokinet.* **2000**, *39*, 215–231. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Abdussalam, A.; Elshenawy, O.H.; bin Jardan, Y.A.; El-Kadi, A.O.S.; Brocks, D.R. The Obesogenic Potency of Various High-Caloric Diet Compositions in Male Rats, and Their Effects on Expression of Liver and Kidney Proteins Involved in Drug Elimination. *J. Pharm. Sci.* **2017**, *106*, 1650–1658. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Fukuchi, H.; Nakashima, M.; Araki, R.; Komiya, N.; Hayano, M.; Yano, K.; Sasaki, H.; Yukawa, E. Effect of obesity on serum amiodarone concentration in Japanese patients: Population pharmacokinetic investigation by multiple trough screen analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2009**, *34*, 329–336. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Ornelas-Loredo, A.; Kany, S.; Abraham, V.; Alzahrani, Z.; Darbar, F.A.; Sridhar, A.; Ahmed, M.; Alamar, I.; Menon, A.; Zhang, M.; et al. Association between Obesity-Mediated Atrial Fibrillation and Therapy with Sodium Channel Blocker Antiarrhythmic Drugs. *JAMA Cardiol.* **2020**, *5*, 57–64. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Lehnert, A.; Foissac, F.; Bouazza, N.; Urien, S.; Oualha, M.; Renolleau, S.; Barbanti, C.; Di Marzio, A.; Bonnet, D.; Abdalla, S.; et al. Amiodarone/N-desethylamiodarone population pharmacokinetics in paediatric patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2022**, *88*, 5369–5377. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Ligeró, C.; Bazan, V.; Guerra, J.M.; Rodríguez-Mañero, M.; Viñolas, X.; Alegret, J.M. Influence of body mass index on recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *PLoS ONE* **2023**, *18*, e0291938. [[CrossRef](#)]
21. Kanagala, R.; Murali, N.S.; Friedman, P.A.; Ammash, N.M.; Gersh, B.J.; Ballman, K.V.; Shamsuzzaman, A.S.M.; Somers, V.K. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* **2003**, *107*, 2589–2594. [[CrossRef](#)]
22. de Heide, J.; Kock-Cordeiro, D.B.M.; Bhagwandien, R.E.; Hoogendijk, M.G.; van der Meer, K.C.; Wijchers, S.A.; Szili-Torok, T.; Zijlstra, F.; Lenzen, M.J.; Yap, S.-C. Impact of undiagnosed obstructive sleep apnea on atrial fibrillation recurrence following catheter ablation (OSA-AF study). *IJC Heart Vasc.* **2022**, *40*, 101014. [[CrossRef](#)]
23. Amrani AEI Viñolas, X.; Arias, M.A.; Bazan, V.; Valdovinos, P.; Alegret, J.M. Pharmacological cardioversion after pre-treatment with antiarrhythmic drugs prior to electrical cardioversion in persistent atrial fibrillation: Impact on maintenance of sinus rhythm. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 1029. [[CrossRef](#)]
24. Alpert, M.A.; Omran, J.; Bostick, B.P. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Curr. Obes. Rep.* **2016**, *5*, 424–434. [[CrossRef](#)]
25. Alpert, M.A.; Lavie, C.J.; Agrawal, H.; Aggarwal, K.B.; Kumar, S.A. Obesity and heart failure: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl. Res.* **2014**, *164*, 345–356. [[CrossRef](#)]

26. Pisters, R.; Nieuwlaet, R.; Prins, M.H.; Le Heuzey, J.-Y.; Maggioni, A.P.; Camm, A.J.; Crijns, H.J.; for the Euro Heart Survey Investigators. Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow-up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Europace* **2012**, *14*, 666–674. [[CrossRef](#)]
27. Seko, Y.; Kato, T.; Haruna, T.; Izumi, T.; Miyamoto, S.; Nakane, E.; Inoko, M. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 1–8. [[CrossRef](#)]
28. Rabkin, S.W. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* **2014**, *12*, 31–42. [[CrossRef](#)]
29. Gaeta, M.; Bandera, F.; Tassinari, F.; Capasso, L.; Cargnelutti, M.; Pelissero, G.; Malavazos, A.E.; Ricci, C. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Europace* **2017**, *19*, 747–752. [[CrossRef](#)]
30. Conte, M.; Petraglia, L.; Cabaro, S.; Valerio, V.; Poggio, P.; Pilato, E.; Attena, E.; Russo, V.; Ferro, A.; Formisano, P.; et al. Epicardial Adipose Tissue and Cardiac Arrhythmias: Focus on Atrial Fibrillation. *Front. Cardiovasc. Med.* **2022**, *9*, 932262. [[CrossRef](#)]
31. Balan, A.I.; Halat, iu, V.B.; Scridon, A. Oxidative Stress, Inflammation, and Mitochondrial Dysfunction: A Link between Obesity and Atrial Fibrillation. *Antioxidants* **2024**, *13*, 117. [[CrossRef](#)]
32. Zakynthinos, G.E.; Tsolaki, V.; Oikonomou, E.; Vavouranakis, M.; Siasos, G.; Zakynthinos, E. Metabolic Syndrome and Atrial Fibrillation: Different Entities or Combined Disorders. *J. Pers. Med.* **2023**, *13*, 1323. [[CrossRef](#)]
33. Flegal, K.M.; Shepherd, J.A.; Looker, A.C.; Graubard, B.I.; Borrud, L.G.; Ogden, C.L.; Harris, T.B.; Everhart, J.E.; Schenker, N. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am. J. Clin. Nutr.* **2009**, *89*, 500–508. [[CrossRef](#)]
34. Rothman, K.J. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int. J. Obes.* **2008**, *32* (Suppl. S3), S56–S59. [[CrossRef](#)]
35. Mehra, R.; Benjamin, E.J.; Shahar, E.; Gottlieb, D.J.; Nawabit, R.; Kirchner, H.L.; Sahadevan, J.; Redline, S.; Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The sleep heart health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2006**, *173*, 910–916. [[CrossRef](#)]
36. Ng, C.Y.; Liu, T.; Shehata, M.; Stevens, S.; Chugh, S.S.; Wang, X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am. J. Cardiol.* **2011**, *108*, 47–51. [[CrossRef](#)]
37. Alegret, J.M.; Viñolas, X.; Sagristá, J.; Hernández-Madrid, A.; Berruezo, A.; Moya, A.; Martínez Sande, J.L.; Pastor, A.; nombre de los investigadores del Estudio REVERSE. Clinical characteristics of patients with persistent atrial fibrillation referred for cardioversion: Spanish cardioversion registry (REVERSE). *Rev. Esp. Cardiol.* **2008**, *61*, 630–634. [[CrossRef](#)]
38. Alegret, J.M.; Viñolas, X.; Martínez-Rubio, A.; Pedrote, A.; Beiras, X.; García-Sacristán, J.F.; Crespo-Mancebo, F.; Ruiz-Mateas, F. Gender differences in patients with atrial fibrillation undergoing electrical cardioversion. *J. Women's Health* **2015**, *24*, 466–470. [[CrossRef](#)]
39. Obesity and Overweight. World Health Organization, News-Room/Fact-Sheets [Internet]. 1–6 June 2021. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on 6 September 2023).

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent

MARIA CARMEN LIGERO FERRER

DISCUSSIÓ

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent

MARIA CARMEN LIGERO FERRER

6. DISCUSSIÓ

L'IMC, un paràmetre que s'obté d'una raó matemàtica que relaciona el pes amb l'alçada i que permet estimar el grau de sobrepès/obesitat d'un individu, s'ha relacionat, entre altres, amb el risc d'HTA, DM, episodis cardiovasculars i mortalitat. En aquesta tesi s'avalua la seva relació amb alguns aspectes vinculats amb l'eficàcia de l'estratègia de control del ritme relacionats amb la CVE en la FA persistent. En concret, amb la recurrència de la FA després d'una CVE exitosa i amb l'eficàcia cardioversora de l'amiodarona administrada com a fàrmac facilitador de la CVE. Els principals resultats obtinguts descriuen, per una part, que els pacients que van experimentar una recurrència de FA tenien un IMC més elevat que aquells que van mantenir el RS, així com un progressiu augment de la incidència de recurrència de FA en els pacients amb IMC de sobrepès i obesitat. Per una altra part, entre els pacients a qui es va administrar amiodarona com a fàrmac facilitador de la CVE, aquells que van revertir a RS tenien un IMC més baix en comparació amb els pacients que van persistir en FA, observant-se una disminució progressiva en la incidència de reversió a RS entre els pacients amb IMC en rang de sobrepès i obesitat. Aquests resultats suggereixen l'IMC com a variable a tenir present en la presa de decisions en la indicació de la CVE en pacients amb FA persistent i en les conseqüents estratègies a desenvolupar.

Influència de l'índex de massa corporal en la recurrència de la fibril·lació auricular

És conegut que la principal limitació per a la utilització de la CVE a la FA persistent és l'elevada incidència de recurrència de FA després del procediment. Aquestes recurrències es concentren durant els primers 3 mesos post-CVE, i especialment durant el primer mes, per a anar disminuint la seva incidència progressivament (103). Al llarg dels anys diferents publicacions han recollit diversitat de variables que s'han relacionat amb la recurrència de la FA post-CVE i que són, principalment, l'edat, sexe, DM, HTA, variables relacionades amb l'estructura i funció cardíaca (dilatació auricular esquerra, hipertròfia ventricular esquerra, disfunció ventricular esquerra, pressió auricular esquerra elevada...), presència de cardiopatia estructural, en especial de valvulopatia mitral (fonamentalment estenosi mitral), MPOC, SAOS, i la durada de la FA. Al mateix temps, la utilització de FAA peri-CVE ha demostrat la seva eficàcia per a reduir les recurrències de FA post-CVE en la FA persistent, especialment quan es mantenen durant els 3 mesos posteriors a la CVE. Així, s'ha descrit una incidència de recurrència de FA en el primer mes post-CVE entorn el 40% en els pacients tractats amb FAA en comparació amb el 59% en pacients sense tractament, i del 43% en els primers 3 mesos en aquells tractats amb FAA davant d'un 82% en els pacients que no van rebre FAA (129). Tot i així, la capacitat de predicció de les recurrències de FA aplicada a la presa de decisions en un pacient concret segueix sent limitada. Per una part, encara que s'han descrit moltes variables en relació a la recurrència de FA, en els diferents estudis publicats s'identifiquen amb freqüència

variables predictores poc coincidents. Per una altra part, en aquests estudis la capacitat predictora dels models de les anàlisis multivariants que identifiquen variables predictores independents de recurrència de FA, definida pel R^2 , és baixa. Diferents factors poden contribuir a la diversitat de les variables predictores descrites a les publicacions prèvies, però hi pot influir especialment l'heterogeneïtat de les poblacions estudiades. Aquí hi pot tenir a veure el moment històric en què es van realitzar els diferents estudis. En un primer moment, als anys 70 i principis dels 80, la CVE en la FA persistent es duia a terme en un entorn on predominava la valvulopatia mitral, especialment l'estenosi mitral, amb la conseqüent relació amb una aurícula esquerra especialment dilatada dels pacients sotmesos a CVE. Així, els estudis d'aquella època relacionen l'estenosi mitral i la mida de l'aurícula esquerra amb la incidència de recurrència de FA post-CVE (182,183). Amb el pas dels anys la prevalença de valvulopatia mitral reumàtica als països occidentals va anar disminuint progressivament i el pacient a qui es plantejava la CVE era preferentment un pacient amb una FA no valvular, (perquè la FA en general ha anat augmentat per l'envelliment). En aquest nou escenari la utilització de la CVE electiva en la FA persistent ha depès, en certa manera, de l'interès i de les tendències o preferències del moment per l'estratègia de control del ritme. Així, a finals de la dècada del 1990 s'estén la idea que restaurar el RS permet restablir el ritme cardíac fisiològic i, per tant, recuperar la fisiologia normal del cicle cardíac, i conseqüentment, aquest restabliment de la fisiologia cardíaca havia de tenir un impacte positiu en el pronòstic. Els estudis AFFIRM i RACE van intentar objectivar

aquest hipotètic benefici, observant-se però, i com és conegut, que l'estratègia de control del ritme no era superior a la de control de la freqüència cardíaca (11,12). Això va portar en els anys posteriors a un certa disminució de la utilització de la CVE (184). També és conegut que molts dels pacients que es van reclutar als estudis AFFIRM i RACE no eren els candidats idonis per a l'estratègia de control del ritme. Al mateix temps, els progressius millors resultats de l'ablació per catèter i la seva accessibilitat van permetre que fos incorporada de forma rutinària a la pràctica clínica. Així, posteriors estudis que inclouen pacients més adequats per a l'estratègia de control del ritme i l'ús del procediment d'ablació per catèter han mostrat certs beneficis pronòstics (79,86,87). Actualment la selecció del candidat és més acurada, en el sentit d'incloure pacients que *a priori* tinguin més probabilitats de mantenir el RS, descartant aquells que presenten, per exemple, una estenosi mitral, una aurícula esquerra molt dilatada o una FA de llarga durada. La no inclusió de pacients amb aquestes característiques a les sèries actuals pot portar a que aquestes variables no esdevinguin variables relacionades amb la recurrència de FA post-CVE, la qual cosa no vol dir que de fet no ho siguin. Per exemple, un grau de dilatació important de l'aurícula esquerra estimada amb el seu diàmetre anteroposterior, com pot ser un diàmetre de 60 mm, fa molt poc probable el manteniment del RS post-CVE, atès que forma part dels canvis descrits associats al remodelat auricular que perpetua l'arrítmia. Un altre exemple pot ser la presència d'una estenosi mitral greu o una FA de molt llarga durada, per exemple de més de 3 anys. Actualment pràcticament no es deriven pacients amb aquestes

característiques clíniques per a la realització d'una CVE, la qual cosa fa que en sèries actuals aquestes variables podrien no assolir la significació estadística com a variables relacionades amb la recurrència de la FA post-CVE, sense que es pugui descartar que realment ho siguin. Per tant, identificar noves variables predictores pot ser útil en la millora de la predicció de les recurrències de FA post-CVE. Entre elles, el sobrepès i l'obesitat poden ser candidates i poden tenir transcendència, donat el seu potencial efecte i la seva elevada prevalença. De fet, en els estudis analitzats en aquesta tesi al voltant del 45% dels participants tenia un IMC en el rang de sobrepès i al voltant del 38% en el rang d'obesitat. Aquestes xifres subratllen la importància que pot tenir l'IMC com a variable predictora del manteniment del RS post-CVE.

Diferents estudis epidemiològics han descrit prèviament la relació entre l'IMC i la incidència de FA de nova aparició. El sobrepès i l'obesitat han estat relacionats amb un augment del risc de FA incident (175,185). Com a possibles causes, s'han proposat alguns canvis estructurals, funcionals, metabòlics i neurohumorals induïts per l'obesitat i que afecten el cor. L'obesitat està relacionada amb el creixement de les cavitats cardíques, inclòs el remodelat auricular (186,187), un fet relacionat tant amb el desenvolupament com amb la persistència de la FA (102,188–190). Tanmateix, múltiples alteracions neurohumorals i metabòliques observades en l'obesitat podrien contribuir en els canvis estructurals i de la funció cardíaca. Aquestes alteracions inclouen l'augment de la resistència a la insulina, l'activació del sistema renina-angiotensina-aldosterona i la HTA (186). El sistema

renina-angiotensina-aldosterona té un paper clau reconegut en la inducció de la inflamació i la fibrosi cardíaca, base del remodelat elèctric i estructural de les aurícules i dels ventricles. Aquests canvis donen lloc a alteracions en els corrents iònics i a les unions cel·lulars que condueixen al desenvolupament de la FA (191,192).

D'altra banda, s'ha descrit l'associació entre IMC i greix visceral, en concret el greix epicàrdic (193). Donada la seva proximitat al cor, la influència del greix epicàrdic en l'aritmogènesi ha despertat un gran interès els darrers anys. De fet, el volum del teixit adipós epicàrdic s'ha relacionat amb la incidència de FA (194). El teixit adipós epicàrdic té activitat endocrina que podria contribuir al remodelat estructural del cor i concretament del miocardi auricular. La fibrosi auricular pot ser induïda per l'acció paracrina de les adipocitocines secretades pel teixit adipós epicàrdic, potenciada per la infiltració grassa i la inflamació del teixit miocàrdic que condueix al remodelat fibròtic del teixit adipós a l'epicardi auricular (195,196).

Els trastorns del son associats a l'obesitat, com la SAOS, també contribueixen a la disfunció autonòmica per hipòxia i acidosi. Els mecanismes arritmogènics inclouen automatisme anormal, activitat desencadenada i mecanismes de reentrada (197).

Tots aquests factors i mecanismes descrits podrien justificar la relació del sobrepès i obesitat amb la recurrència de FA post-CVE observada en el nostre estudi. No obstant això, cal assenyalar que les associacions observades podrien estar influenciades per possibles factors de confusió, com la presència de cardiopatia estructural, mida de l'aurícula esquerra o HTA. En el nostre estudi, després d'excloure

els pacients amb cardiopatia estructural i ajustar per altres variables relacionades, el sobrepès i l'obesitat es van mantenir com a variables associades a un major risc de recurrència de FA. Prèviament l'IMC s'ha descrit com un factor predictiu de la recurrència de la FA després de l'ablació per catèter, principalment en el rang d'obesitat (176,177). En el nostre estudi, per als pacients tractats amb CVE, la influència de l'IMC sobre l'augment del risc de recurrència de FA va ser evident des del rang de sobrepès. Del nostre estudi i dels estudis previs sobre les recurrències de FA post-ablació per catèter, es desprèn que és important que els pacients escollits per a una estratègia de control del ritme segueixin un estricte control dels factors de risc cardiovascular, concretament un control adequat dels factors metabòlics i del pes. Tot això contribuiria a augmentar les probabilitats d'èxit de l'estratègia de control del ritme. Tanmateix, davant l'elevada taxa de recurrències post-CVE, cal tenir present el sobrepès i l'obesitat en la presa de decisions sobre si la millor estratègia a escollir en un pacient determinat és el control del ritme o el control de la freqüència cardíaca.

El nostre estudi té diverses limitacions. En primer lloc, té les limitacions pròpies d'una anàlisi *post hoc*. Pel que fa a la detecció de la recurrència de FA, aquesta es va diagnosticar a partir d'un ECG de superfície de 12 derivacions. Probablement es podrien haver detectat episodis autolimitats de FA silent durant el període de seguiment amb dispositius de monitorització ECG prolongada, però el principal interès clínic era identificar la recurrència de FA persistent. Som conscients que l'avaluació del sobrepès o l'obesitat mitjançant l'IMC és un

enfocament limitat, ja que no mesura la quantitat de greix corporal ni la seva distribució. La SAOS s'ha associat amb un augment del risc de recurrència de la FA després de l'ablació per catèter (198). L'antecedent de SAOS només es va recollir en un dels registres que formen part d'aquest estudi (180). Va implicar només un petit nombre de pacients (36 pacients), de manera que no s'ha pogut analitzar l'efecte de la SAOS en la recurrència de la FA. D'altra banda, també s'ha informat de que el baix pes pot augmentar significativament el risc de recurrència de FA després de l'ablació per catèter (199). El nombre de pacients amb baix pes candidats per ser inclosos en el nostre estudi va ser molt baix (16 pacients) per a permetre anàlisi de subgrups i per aquest motiu van ser exclosos de l'estudi.

No obstant això, creiem que els punts forts del nostre estudi són la seva mida i la seva naturalesa observacional, proporcionant una visió del món real.

Influència de l'índex de massa corporal en l'eficàcia cardioversora de l'amiodarona

Com s'ha descrit anteriorment, els FAA han demostrat la seva eficàcia en la reducció de les recurrències de FA post-CVE (113). Entre ells, l'amiodarona és el més eficaç i el més utilitzat a Europa i Espanya (128,130). Per les seves característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques, l'amiodarona sol iniciar-se prèviament a la CVE amb una pauta d'impregnació, contribuint a més a facilitar l'èxit de la CVE i possibilitant la reversió a RS prèvia a la CVE. Tot i que és un FAA antic, la capacitat cardioversora de l'amiodarona sobre la FA i els

factors que hi poden influir encara són objecte de debat. De fet, l'ús clínic de la capacitat cardioversora de l'amiodarona no consta en la seva fitxa tècnica. Donada la distribució preferent de l'amiodarona al teixit adipós, l'IMC podria ser un factor implicat en la capacitat cardioversora de l'amiodarona pre-CVE. En aquest estudi vam observar una relació inversa entre l'IMC i l'eficàcia de l'amiodarona per a revertir FA a RS en pacients amb FA persistent que havien estat tractats amb aquest FAA prèviament a una CVE electiva. L'IMC elevat va reduir la probabilitat de restablir el RS, observant una disminució progressiva d'aquesta probabilitat en pacients amb sobrepès i obesitat en comparació amb aquells amb normopès. Pel que coneixem fins ara, aquest és el primer estudi que demostra una associació significativa entre l'augment de l'IMC i l'eficàcia de l'amiodarona per a restaurar el RS.

La disminució de la resposta a l'amiodarona observada en pacients amb sobrepès i obesitat en aquest estudi es pot atribuir parcialment a les característiques farmacocinètiques d'aquest FAA i el seu principal metabòlit, la desetilamiodarona. Les molècules lipofíliques com aquestes mostren una predisposició a sortir del torrent sanguini i acumular-se en regions amb una elevada densitat de lípids. De manera consistent, diversos estudis han demostrat l'acumulació extensa d'amiodarona i el seu principal metabòlit al teixit adipós (200,201). Aquesta distribució extravascular condueix a un augment del volum de distribució, prolongació de la semivida d'eliminació i reducció de la concentració plasmàtica del fàrmac. En conseqüència, és raonable plantejar la hipòtesi que els pacients amb sobrepès i obesitat poden

requerir dosis més altes d'amiodarona per tal d'aconseguir resultats cardíacs equivalents, donada la seva major proporció de teixit adipós.

S'ha informat anteriorment que els fàrmacs lipofílics, com l'amiodarona, que es distribueixen parcialment al teixit adipós, s'haurien de dosificar en funció del pes corporal ideal juntament amb el percentatge de l'excés de pes corporal del pacient (202). L'amiodarona es metabolitza al fetge a desetilamiodarona, un metabòlit actiu que comparteix propietats amb el fàrmac principal però té una semivida d'eliminació significativament més llarga (203). En models d'experimentació animal amb rates mascles obesas, s'ha descrit la disminució de l'expressió de diverses proteïnes implicades en el metabolisme de fàrmacs a nivell hepàtic i renal. Això suggereix un metabolisme ineficient de determinats fàrmacs en pacients obesos (204). No obstant això, un estudi realitzat sobre una població japonesa va revelar alteracions en la farmacocinètica de l'amiodarona administrada per via oral, amb disminució de l'eliminació del fàrmac en els pacients classificats segons el seu IMC en sobrepès o obesitat (205). Tot i així, hi pot haver variacions racials o ètniques no conegudes que podrien afectar la farmacocinètica de l'amiodarona. A més, els resultats d'altres estudis no només indiquen que l'obesitat té un paper en la mediació de la resposta als FAA en la FA, també destaquen la reducció de l'eficàcia terapèutica dels FAA bloquejadors del canal de sodi en comparació amb aquells que actuen sobre el canal de potassi (206). Nous estudis haurien d'analitzar si un augment de la dosi de l'amiodarona en pacients obesos s'associa a un benefici clínic.

L'IMC pot influir en la farmacocinètica de l'amiodarona i modificar

l'efecte d'aquest fàrmac. En d'altres fàrmacs com la digoxina, que s'utilitza per a modular la resposta ventricular en la FA, controlar els nivells plasmàtics pot resultar útil en determinats escenaris clínics. En relació a l'amiodarona, diversos estudis han examinat la seva farmacocinètica, però l'evidència disponible segueix sent limitada. De fet, la farmacocinètica de l'amiodarona s'ha descrit utilitzant models d'un, dos, tres i fins i tot quatre compartiments (207). A més, la monitorització terapèutica farmacològica hauria d'incloure el seu principal metabòlit, N-desetilamiodarona, que es creu que és farmacològicament actiu. Tanmateix, la llarga vida mitjana de l'amiodarona suposa un repte, ja que requereix un temps considerable per a assolir concentracions en estat estacionari (*steady-state*). Caldria avaluar en estudis posteriors la utilitat de la monitorització tant de l'amiodarona com del seu principal metabòlit actiu en la pràctica clínica.

Prèviament, en el primer estudi hem trobat en pacients amb FA persistent que un major IMC s'associa amb un augment de la probabilitat de recurrència de la FA després de la CVE (208). En aquest context clínic, més enllà de considerar les propietats farmacocinètiques i farmacodinàmiques de l'amiodarona, d'altres factors relacionats amb l'obesitat implicats en les recurrències de la FA també poden tenir un paper important, com ara els trastorns del son associats a l'obesitat. En la SAOS, l'aparició d'hipòxia nocturna i l'acidosi poden actuar com a desencadenants, afavorint la recurrència de la FA (117,209). Per contra, la cardioversió farmacològica de la FA persistent depèn principalment de l'eficàcia de l'amiodarona i la seva capacitat de

cardioversió, juntament amb la seva distribució en el teixit adipós. La durada de l'arrítmia també és un factor important. La FA persistent es defineix com un episodi que es perllonga més enllà de set dies i que necessita la cardioversió per a la seva finalització a causa de la baixa probabilitat de reversió espontània a RS (210). Per tant, es pot inferir que la restauració del RS en aquest estudi resulta principalment de l'efecte farmacològic de l'amiodarona.

A més, l'obesitat s'associa amb el creixement de les cavitats cardíques, inclòs el remodelat auricular (186,187), un fenomen relacionat tant amb l'inici com amb la perpetuació de la FA (189,190) i potencialment correlacionat amb una reducció de la probabilitat de reversió farmacològica a RS. No obstant això, cal destacar que fins i tot després d'excloure pacients amb cardiopatia estructural i ajustant per altres variables rellevants, com ara la mida auricular, el sobrepès i l'obesitat van romandre com a factors associats amb una probabilitat disminuïda de reversió a RS.

Tanmateix, existeix una correlació ben establerta entre l'IMC i el greix epicàrdic (193). S'ha suggerit que el greix epicàrdic és un contribuent potencial a la fisiopatologia de la FA. Això és perquè el teixit adipós epicàrdic presenta activitat endocrina que pot promoure la fibrosi del miocardi auricular. El mecanisme suggerit implica l'efecte paracrí d'adipocitocines alliberades pel teixit adipós epicàrdic, amplificat per la infiltració del teixit miocàrdic pel greix i la inflamació, que finalment condueix a la reestructuració fibròtica del teixit adipós a l'epicardi auricular (211). El coneixement emergent de les múltiples facetes del teixit adipós epicàrdic i les seves contribucions a la

fisiopatologia de la FA subratllen el seu potencial com a diana terapèutica per a estratègies innovadores de maneig de la FA (212). En aquest aspecte, resulta prometedora el futur en la investigació entorn a les intervencions dirigides al teixit adipós epicàrdic, que permeti avançar en enfocaments personalitzats i efectius de la FA.

L'obesitat està íntimament relacionada amb el desenvolupament i la progressió de la FA a través de diversos mecanismes, incloent disfunció metabòlica, inflamació i alteracions neurohormonals. La resistència a la insulina, la dislipèmia i la hiperglucèmia associades a l'obesitat promouen la fibrosi auricular, l'estrès oxidatiu i la disfunció mitocondrial, creant un substrat arritmogènic per a la FA. La inflamació, tant al teixit adipós com a nivell sistèmic, contribueix al remodelat elèctric i estructural de les aurícules, facilitant l'inici i la perpetuació de la FA. A més, la hiperactivitat del sistema nerviós simpàtic i l'activació del sistema renina-angiotensina-aldosterona promouen la inestabilitat elèctrica i la fibrosi auricular, predisposant així a la FA als individus obesos.

Aquests mecanismes interrelacionats il·lustren la complexitat del paper de l'obesitat en el desenvolupament de la FA i destaquen la importància de les estratègies terapèutiques orientades a mitigar aquests processos patològics en la prevenció i el maneig de la FA en pacients obesos (213,214).

Hem de reconèixer diverses limitacions d'aquest estudi. En primer lloc i com ja s'ha mencionat prèviament, l'IMC serveix com una mesura simplista per a avaluar el sobrepès o l'obesitat, estimant el greix corporal per fórmules derivades. Altres mètodes antropomètrics, com

l'estimació a través de la relació cintura-maluc o el plec cutani, o tècniques específiques, com ara la pletismografia o absorciometria de raigs X de doble energia resultarien més precisos (215,216), però menys assequibles. A més, no podem descartar la possibilitat que la SAOS no diagnosticada, i per tant no tractada (197) també hagi pogut afectar la resposta a l'amiodarona entre els pacients amb sobrepès i obesitat amb FA persistent, reduint potencialment la probabilitat de reversió a RS (198).

CONCLUSIONS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent

MARIA CARMEN LIGERO FERRER

7. CONCLUSIONS

1. L'IMC s'ha identificat com a variable independent relacionada amb la recurrència de FA post-CVE electiva per FA persistent.
2. S'ha observat un progressiu increment de la taxa de recurrència de FA post-CVE en pacients amb sobrepès i obesitat.
3. S'ha identificat l'IMC com a variable independent inversament relacionada amb l'eficàcia de l'amiodarona en la reversió a RS en pacients tractats pre-CVE per FA persistent.
4. Valors progressivament més alts d'IMC, dins del rang d'obesitat i sobrepès, es relacionen amb una progressiva reducció de l'eficàcia de l'amiodarona en el restabliment del RS en els pacients amb FA persistent.

Els resultats d'aquesta tesi suggereixen un efecte clínic perjudicial del sobrepès i l'obesitat en l'estratègia de control del ritme en la FA persistent, en concret a la CVE. Així doncs, s'hauria de tenir present l'IMC elevat com a factor de risc de recurrència de FA i, en conseqüència, s'hauria de considerar una estratègia de control del pes en el maneig dels pacients amb FA persistent a qui s'indica una CVE electiva. Al mateix temps, aquesta tesi proporciona informació sobre la

complexa relació entre l'obesitat, l'eficàcia de la CVE i el tractament farmacològic i el maneig de la FA, destacant la importància dels enfocaments individualitzats en la pràctica clínica. Aquests resultats animen a futures investigacions sobre l'estratègia de control del ritme idònia en pacients amb sobrepès i obesitat.

BIBLIOGRAFIA

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent

MARIA CARMEN LIGERO FERRER

8. BIBLIOGRAFIA

1. Book Notices. Huang Ti Nei Ching Su Wên: The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine. JAMA. 1950;143(5):509.
2. Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. BMJ. 1995 Nov 18;311(7016):1361-3.
3. Aronson JK. One hundred years of atrial fibrillation. Br J Clin Pharmacol. 2005 Oct;60(4):345-6.
4. Einthoven W. Le telecardiogramme. Arch Int de Physiol. 1906;4:132-64.
5. Bootsma BK, Hoelen AJ, Strackee J, Meijler FL. Analysis of R-R Intervals in Patients with Atrial Fibrillation at Rest and During Exercise. Circulation. 1970 May;41(5):783-94.
6. Kannel WB, Abbott RD SD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. N Engl J Med. 1982 Apr 29;306(17):1018-22.
7. McMillan RL, Welfare CR, Since Frey NC. Chronic auricular fibrillation. Its Treatment with Quinidine Sulfate. J Am Med Assoc. 1947 Dec 27;135(17):1132-6.
8. Stillings D. The first defibrillator? Med Prog Technol. 1974;2(4):205-6.
9. Vishnevskii AA, Tsukerman BM, Smelovskii SI. Control of fibrillating arrhythmia by the method of electrical defibrillation of the atrium. Klin Med (Mosk). 1959 Aug;37:26-9. Russian.
10. Cakulev I, Efimov IR, Waldo AL. Cardioversion: Past, present, and future. Circulation. 2009 Oct 20;120(16):1623-32.
11. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al., Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002 Dec 5;347(23):1825-33.

12. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1834-40.
13. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004 Mar 30;109(12):1509-13.
14. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Houghton T, Kaye GC, et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFÉ-II Study). *Heart*. 2009 Jun;95(11):924-30.
15. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah D C, 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 Sep 3;339(10):659-66.
16. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):417-427.
17. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. *Circulation*. 2021 Apr 6;143(14):1377-90.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
19. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.

20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JVV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
21. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093–104.
22. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009 Aug 15;374(9689):534-42.
23. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8.
24. Dublin S, Anderson ML, Haneuse SJ, Heckbert SR, Crane PK, Breitner JCS, et al. Atrial fibrillation and risk of dementia: A prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Aug;59(8):1369-75.
25. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, et al. Mortality Trends in Patients Diagnosed With First Atrial Fibrillation. A 21-Year Community-Based Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 6;49(9):986–92.
26. Odotayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Sep 6;354:i4482.
27. Kannel WD, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* Apr 29. 1982;306(17):1018–22.
28. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 1;167(5):1807–24.
29. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 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. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373–498.
30. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2014 Apr 1;67(4):259–69.
 31. Ohlrogge AH, Brederbecke J, Schnabel RB. Global Burden of Atrial Fibrillation and Flutter by National Income: Results From the Global Burden of Disease 2019 Database. *J Am Heart Assoc.* 2023 Sep 1;12(17).
 32. Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol.* 2017 Jun;40(6):413-18.
 33. Li H, Song X, Liang Y, Bai X, Liu-Huo WS, Tang C, et al. Global, regional, and national burden of disease study of atrial fibrillation/flutter, 1990–2019: results from a global burden of disease study, 2019. *BMC Public Health.* 2022 Dec 1;22(1).
 34. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013 Sep;34(35):2746-51.
 35. Charitos EI, Stierle U, Ziegler PD, Baldewig M, Robinson DR, Sievers HH, et al. A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: Insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions. *Circulation.* 2012 Aug 14;126(7):806–14.
 36. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Angel Cabrera J, Ann Chen S, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace.* 2016 Oct;18(10):1455-90.
 37. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. Vol. 339. *N Engl J Med* 1998; 339:659-66;

38. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017 Apr 28;120(9):1501-17.
39. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008 Apr;1(1):62-73.
40. Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J.* 2012 Aug;33(15):1870-7.
41. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart.* 2019 Dec;105(24):1860-7.
42. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. *Circulation.* 1995 Oct;92(7):1954-68.
43. Merino JL. Mecanismos electrofisiológicos y diagnóstico de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2016 Jan;16(A):12-19.
44. Lau DH, Linz D, Schotten U, Mahajan R, Sanders P, Kalman JM. Pathophysiology of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Rotors, Foci and Fibrosis. *Heart Lung Circ.* 2017 Sep 1;26(9):887-93.
45. Li X, Garcia-Elias A, Benito B, Nattel S. The effects of cardiac stretch on atrial fibroblasts: analysis of the evidence and potential role in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2022 Jan 29;118(2):440-60.
46. Zhou M, Wang H, Chen J, Zhao L. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020 Jan;43(1):133-45.
47. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Apr;12(4):230-43.

48. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: Pathophysiology and therapy. *Circ Res.* 2014;114(9):1500–15.
49. Rebecchi M, De Ruvo E, Sgueglia M, Lavallo C, Canestrelli S, Politano A, et al. Atrial fibrillation and sympatho-vagal imbalance: from the choice of the antiarrhythmic treatment to patients with syncope and ganglionated plexi ablation. *Eur Heart J Suppl.* 2023 Apr 26;25(Suppl C):C1-C6.
50. Severs NJ, Bruce AF, Dupont E, Rothery S. Remodelling of gap junctions and connexin expression in diseased myocardium. *Cardiovasc Res.* 2008 Oct 1;80(1):9-19.
51. Nishida K, Qi XY, Wakili R, Comtois P, Chartier D, Harada M, et al. Mechanisms of atrial tachyarrhythmias associated with coronary artery occlusion in a chronic canine model. *Circulation.* 2011 Jan 18;123(2):137–46.
52. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 2020 Jun 19;127(1):4-20.
53. Andersen JH, Andreasen L, Olesen MS. Atrial fibrillation—a complex polygenetic disease.. *Eur J Hum Genet.* 2021 Jul;29(7):1051-60.
54. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998 Sep 8;98(10):946-52.
55. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016 Nov;18(11):1609-1678.
56. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med.* 2015 May;128(5):509-18.e2.
57. Bakhai A, Darius H, De Caterina R, Smart A, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation patients with or without specific

- symptoms: Results from the PREFER in AF registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016 Oct 1;2(4):299–305.
58. Freeman J V., Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Association between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Jul 23;8(4):393–402.
 59. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006 May;119(5):448.e1-19.
 60. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: Validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965–72.
 61. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2007 Nov;9(11):1006-23
 62. Peinado R, Arribas F, Ormaetxe JM, Badía X. Variation in quality of life with type of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Dec;63(12):1402-9.
 63. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002 Oct 1;113(5):359-64.
 64. Verhaert DVM, Brunner-La Rocca HP, van Veldhuisen DJ, Vernooij K. The bidirectional interaction between atrial fibrillation and heart failure: consequences for the management of both diseases. *Europace*. 2021 Apr 10;23(23 Suppl 2):ii40-ii45.
 65. Skinner NS, Mitchell JH, Wallace AG, Sarnoff SJ, Bethesda M. Hemodynamic Consequences of Atrial Fibrillation at Constant Ventricular Rates. *Am J Med*. 1964 Mar;36:342-50.

66. Lau CP, Leung WH, Wong CK, Cheng CH. Haemodynamics of induced atrial fibrillation: a comparative assessment with sinus rhythm, atrial and ventricular pacing. *Eur Heart J*. 1990 Mar;11(3):219-24.
67. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Oct;30(4):1039-45.
68. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R, et al. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol*. 1996 Dec 15;78(12):1433-6.
69. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Melita H. Atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy and heart failure: an underappreciated and elusive condition. *Heart Fail Rev*. 2022 Nov;27(6):2119-2135.
70. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, Magnani JW, Fontes JD, Sinner MF, et al. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. *Circulation*. 2012 Jun 12;125(23):2933-43
71. van der Velden RMJ, Hermans ANL, Pluymaekers NAHA, Gawalko M, Elliott A, Hendriks JM, et al. Dyspnea in patients with atrial fibrillation: Mechanisms, assessment and an interdisciplinary and integrated care approach. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022 Jul 19;42:101086.
72. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):155-66.
73. Bukowska A, Hammwöhner M, Corradi D, Mahardhika W, Goette A. Atrial thrombogenesis in atrial fibrillation : Results from atrial fibrillation models and AF-patients. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2018 Mar;29(1):76-83.
74. Holmes Jr DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 8;64(1):1-12

75. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 30;75(25):3122–35.
76. Ibáñez Criado JL, Ibáñez Criado A, Barrio-López T, Brouzet T, Castellanos E, Ortiz M, et al. New Approach for Atrioventricular Conduction Modulation by Ablation at a Distance From the Atrioventricular Node: Role in Nonpharmacologic Rate Control of Atrial Tachyarrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021 Apr 1;14(4):E009550.
77. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012 Jul 21;380(9838):238-46.
78. Camm J. Antiarrhythmic drugs for the maintenance of sinus rhythm: Risks and benefits. *Int J Cardiol*. 2011 Jun 28;155(3):362–71.
79. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al; CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 2;321(13):1261-1274.
80. Darby AE. Recurrent Atrial Fibrillation After Catheter Ablation: Considerations For Repeat Ablation And Strategies To Optimize Success. *J Atr Fibrillation*. 2016 Jun 30;9(1):1427.
81. Sultan A, Lüker J, Andresen D, Kuck KH, Hoffmann E, Brachmann J, et al. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: Data from the German Ablation Registry. *Sci Rep*. 2017 Nov 30;7(1):16678.
82. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000 Nov 25;356(9244):1789–94.
83. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 21;41(10):1690–6.

84. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2667-77.
85. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, et al.; J-RHYTHM Investigators. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J*. 2009 Feb;73(2):242-8.
86. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al.; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1305-1316.
87. Proietti M, Vitolo M, Harrison SL, Lane DA, Fauchier L, Marin F, et al.; ESC-EHRA EORP-AF Long-Term General Registry Investigators. Real-world applicability and impact of early rhythm control for European patients with atrial fibrillation: a report from the ESC-EHRA EORP-AF Long-Term General Registry. *Clin Res Cardiol*. 2022 Jan;111(1):70-84.
88. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Feb;378(5):417-27.
89. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 17;70(16):1949-61.
90. Han S, Jia R, Cen Z, Guo R, Zhao S, Bai Y, et al. Early rhythm control vs. rate control in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Feb 6;10:978637.
91. Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, Maggioni AP, Camm AJ, et al. Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow-up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Europace*. 2012 May;14(5):666-74.
92. James J. Morris JR. MD, Robert H. Peter MD,, Henry D. McIntosh M.D. Electrical Conversion of Atrial Fibrillation: Immediate and Long-term Results and Selection of Patients. *Ann Intern Med*. 1966;65(2).

93. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: Results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*. 2004 Aug;25(16):1385–94.
94. Alegret JM, Viñolas X, Sagristá J, Hernandez-Madrid A, Pérez L, Sabaté X, et al.; REVERSE Study Investigators. Predictors of success and effect of biphasic energy on electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2007 Oct;9(10):942-6.
95. Dittrich HC, Erickson JS, Schneiderman T, Blacky AR, Savides T, Nicod PH. Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1989 Jan 15;63(3):193–7.
96. Lerman BB, Deale OC. Relation between transcatheter and transthoracic current during defibrillation in humans. *Circ Res*. 1990 Dec;67(6):1420-6.
97. Schmidt AS, Lauridsen KG, Torp P, Bach LF, Rickers H, Løfgren B. Maximum-fixed energy shocks for cardioverting atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2020 Feb 1;41(5):626-31.
98. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Oct 26;360(9342):1275-9.
99. Page RL, Kerber RE, Russell JK, Trouton T, Waktare J, Gallik D, et al.; BiCard Investigators. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 19;39(12):1956-63.
100. Um KJ, McIntyre WF, Mendoza PA, Ibrahim O, Nguyen ST, Lin SH, et al. Pre-treatment with antiarrhythmic drugs for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Europace*. 2022 Oct 13;24(10):1548–59.
101. Alegret JM, Viñolas X, Tajés H, Valdovinos P, Palomares R, Arias MA, et al. Utility of Amiodarone Pre-Treatment as a Facilitator of the Acute Success of Electrical Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020 Feb 1;34(1):89–94.

102. Frick M, Frykman V, Jensen-Urstad M, Ostergren J, Rosenqvist M. Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2001 Mar;24(3):238-44.
103. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, De Kam PJ, Van Den Berg MP, Haaksma J, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jan;31(1):167-73.
104. Charitakis E, Dragioti E, Stratinaki M, Korela D, Tzeis S, Almroth H, et al. Predictors of recurrence after catheter ablation and electrical cardioversion of atrial fibrillation: an umbrella review of meta-analyses. *Europace.* 2023 Feb 8;25(1):40-48.
105. Waris E, Kreuz KE, Salokannel J. Factors influencing persistence of sinus rhythm after DC shock treatment of atrial fibrillation. *Acta Med Scand.* 1971 Mar;189(3):161-6.
106. Ewy GA, Ulfers L, Hager WD, Rosenfeld AR, Roeske WR, Goldman S. Response of atrial fibrillation to therapy: role of etiology and left atrial diameter. *J Electrocardiol.* 1980 Apr;13(2):119-23.
107. Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, Maggioni AP, Camm AJ, et al. Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow-up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Europace.* 2012 May;14(5):666-74.
108. Marchese P, Bursi F, Delle Donne G, Malavasi V, Casali E, Barbieri A, et al. Indexed left atrial volume predicts the recurrence of non-valvular atrial fibrillation after successful cardioversion. *Eur J Echocardiogr.* 2011 Mar;12(3):214-21.
109. Houghton AR, Sharman A, Pohl JE. Determinants of successful direct current cardioversion for atrial fibrillation and flutter: the importance of rapid referral. *Br J Gen Pract.* 2000 Sep;50(458):710-1.
110. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Domenichini G, Martignani C, Valzania C, et al. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation or atrial flutter in clinical practice: Predictors of long-term outcome. *Int J Clin Pract.* 2007 May;61(5):748-56.

111. Gurevitz OT, Varadachari CJ, Ammash NM, Malouf JF, Rosales AG, Herges RM et al. The effect of patient sex on recurrence of atrial fibrillation following successful direct current cardioversion. *Am Heart J.* 2006 Jul;152(1):155.e9-13.
112. Suttorp MJ, Kingma JH, Koomen EM, van 't Hof A, Tijssen JG, Lie KI. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1993 Mar 15;71(8):710-3.
113. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Sep 4;9(9):CD005049.
114. Ma XJ, Zhang XH, Guo W Bin. Factors to predict recurrence of atrial fibrillation in patients with hypertension. *Clin Cardiol.* 2009 May;32(5):264–8.
115. Soran H, Younis N, Currie P, Silas J, Jones IR, Gill G. Influence of diabetes on the maintenance of sinus rhythm after a successful direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation. *QJM.* 2008 Mar;101(3):181-7.
116. Mazza A, Bendini MG, Cristofori M, Nardi S, Leggio M, De Cristofaro R, et al. Baseline apnoea/hypopnoea index and high-sensitivity C-reactive protein for the risk of recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: A predictive model based upon the multiple effects of significant variables. *Europace.* 2009 Jul;11(7):902–9.
117. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman K V., et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003 May 27;107(20):2589–94.
118. Van Gelder C, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of Uneventful Cardioversion and Maintenance of Sinus Rhythm from Direct-Current Electrical Cardioversion of Chronic Atrial Fibrillation and Flutter. *Am J Cardiol.* 1991 Mar 1;68:41–6.
119. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J.* 2015;79(3):495-502.

120. Raitt MH, Volgman AS, Zoble RG, Charbonneau L, Padder FA, O'Hara GE, et al. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2006 Feb 1;151(2):390–6.
121. Alla VM, Kanuri S, Bansal O, Reddy YM, Kaushik M, Esterbrooks D, et al. Number of shocks during elective cardioversion predicts long term recurrence of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2012 Jul 26;158(3):451–3.
122. Lima T, Perpétuo L, Henrique R, Fardilha M, Leite-Moreira A, Bastos J, Vitorino R. Galectin-3 in prostate cancer and heart diseases: a biomarker for these two frightening pathologies? *Mol Biol Rep.* 2023 Mar;50(3):2763-2778.
123. Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D, Canpinar H, Canpolat U, Evranos B, et al. The association of serum galectin-3 levels with atrial electrical and structural remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 Jun 1;26(6):635–40.
124. Fashanu OE, Norby FL, Aguilar D, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Chen LY, et al. Galectin-3 and incidence of atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J.* 2017 Oct 1;192:19–25.
125. Zhang G, Wu Y. Circulating Galectin-3 and Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: A Meta-Analysis. *Cardiovasc Ther.* 2019 Apr 2;2019:4148129.
126. Demirel O, Berezin AE, Mirna M, Boxhammer E, Gharibeh SX, Hoppe UC, Lichtenauer M. Biomarkers of Atrial Fibrillation Recurrence in Patients with Paroxysmal or Persistent Atrial Fibrillation Following External Direct Current Electrical Cardioversion. *Biomedicines.* 2023 May 16;11(5):1452.
127. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Jan 2;83(1):109–279.
128. El Amrani A, Viñolas X, Arias MA, Bazan V, Valdovinos P, Alegret JM. Pharmacological Cardioversion after Pre-Treatment with Antiarrhythmic Drugs Prior to Electrical Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation: Impact on Maintenance of Sinus Rhythm. *J Clin Med.* 2021 Mar 3;10(5):1029.

129. Alegret JM, Viñolas X, Grande A, Castellanos E, Asso A, Tercedor L, Carmona JR, Medina O, Alberola AG, Fidalgo ML, Pérez-Alvarez L, Sabaté X. Clinical effectiveness of antiarrhythmic treatment after electrical cardioversion in patients without structural heart disease. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Dec;61(12):1274-9.
130. Hernández-Madrid A, Svendsen JH, Lip GY, Van Gelder IC, Dobreanu D, Blomstrom-Lundqvist C; Scientific Initiatives Committee, European Heart Rhythm Association (EHRA). Cardioversion for atrial fibrillation in current European practice: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2013 Jun;15(6):915-8.
131. Charlier R, Deltour G, Tondeur R, Binon F. Studies in the benzofuran series. VII. Preliminary pharmacological study of 2-butyl-3-(3,5-diiodo-4-beta-N-diethylaminoethoxybenzoyl)-benzofuran. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1962 Sep 1;139:255-64.
132. Vastesaegeer MM, Gillot PH, van der Straeten P. L'effet anti-arythmique de l'amiodarone (L.3428) [Anti-arrhythmic effect of amiodarone (L3428)]. *Brux Med*. 1971 Feb;51(2):99-104.
133. Zipes DP, Troup PJ. New Antiarrhythmic Agents Amiodarone, Aprindine, Disopyramide, Ethmozin, Mexiletine, Tocainide, Verapamil. *J Am Coll Cardiol* . 1984;3:1059–71.
134. Pollak PT. Oral amiodarone: historical overview and development. *Pharmacotherapy*. 1998 Nov-Dec;18(6 Pt 2):1215-65.
135. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2007 Mar 1;356(9):935-41.
136. Greene HL, Waldo AL, Corley SD, Coutu B, Domanski MJ, Faillace RT, et al. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: An AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jul 2;42(1):20–9.
137. Nattel S, Singh BN. Evolution, mechanisms, and classification of antiarrhythmic drugs: focus on class III actions. *Am J Cardiol*. 1999 Nov 4;84(9A):11R-19R.

138. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res.* 1997 Jul;35(1):13-29.
139. Wu L, Rajamani S, Shryock JC, Li H, Ruskin J, Antzelevitch C, et al. Augmentation of late sodium current unmasks the proarrhythmic effects of amiodarone. *Cardiovasc Res.* 2008 Feb;77(3):481-8.
140. Zipes DP, Prystowsky EN, Heger JJ. Amiodarone: electrophysiologic actions, pharmacokinetics and clinical effects. *J Am Coll Cardiol.* 1984 Apr;3(4):1059-71.
141. Tarapués M, Cereza G, Arellano AL, Montané E, Figueras A. Serious QT interval prolongation with ranolazine and amiodarone. *Int J Cardiol.* 2014 Mar 1;172(1).
142. Suzuki T, Morishima M, Kato S, Ueda N, Honjo H, Kamiya K. Atrial selectivity in Na channel blockade by acute amiodarone. *Cardiovasc Res.* 2013 Apr 1;98(1):136-44.
143. Burashnikov A, Antzelevitch C. Role of late sodium channel current block in the management of atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013 Feb;27(1):79-89.
144. Ohyama K, Nakajima M, Nakamura S, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. A significant role of human cytochrome P450 2C8 in amiodarone N-deethylation: an approach to predict the contribution with relative activity factor. *Drug Metab Dispos.* 2000 Nov;28(11):1303-10.
145. Zahno A, Brecht K, Morand R, Maseneni S, Török M, Lindinger PW, et al. The role of CYP3A4 in amiodarone-associated toxicity on HepG2 cells. *Biochem Pharmacol.* 2011 Feb 1;81(3):432-41.
146. Latini R, Tognoni G, Kates RE. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokinet.* 1984 Mar-Apr;9(2):136-56.
147. Zipes DP, Prystowsky EN, Heger JJ. Amiodarone: Electrophysiologic actions, pharmacokinetics and clinical effects. *J Am Coll Cardiol.* 1984 Apr;3(4):1059-71.

148. Deng P, You T, Chen X, Yuan T, Huang H, Zhong D. Identification of amiodarone metabolites in human bile by ultraperformance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Drug Metab Dispos*. 2011 Jun;39(6):1058-69.
149. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014 Dec 14;35(47):3346–55.
150. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2000 Jan;21(1):66-73.
151. Um KJ, McIntyre WF, Mendoza PA, Ibrahim O, Nguyen ST, Lin SH, et al. Pre-treatment with antiarrhythmic drugs for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Europace*. 2022 Oct 1;24(10):1548–59.
152. Centers for Disease Control and Prevention. NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY III Body Measurements (Anthropometry). Westat, Inc. 1650 Research Boulevard Rockville, MD 20850; 1988.
153. World Health Organization. WHO Technical Report Series 854. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva; 1995.
154. Bouchard C. BMI, fat mass, abdominal adiposity and visceral fat: where is the 'beef'? *Int J Obes (Lond)*. 2007 Oct;31(10):1552-3.
155. Obesity and overweight. World Health Organization, news-room/fact-sheets [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 6];(June):1–6. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
156. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis*. 1972 Jul 1;25(6):329-43.

157. Dong XJ, Zhang XQ, Wang BB, Hou FF, Jiao Y, Wang JG. The burden of cardiovascular disease attributable to high body mass index—an observational study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2024 Mar 1;10(2):154–67.
158. Buss J. Limitations of body mass index to assess body fat. *Workplace Health Saf*. 2014 Jun;62(6):264.
159. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: Definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Nov;11(6):693–700.
160. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011 Jan 1;52(1):71–4.
161. Temkin AM, Bowers RR, Ulmer CZ, Penta K, Bowden JA, Nyland J, et al. Increased adiposity, inflammation, metabolic disruption and dyslipidemia in adult male offspring of DOSS treated C57BL/6 dams. *Sci Rep*. 2019 Feb 6;9(1):1530.
162. Canale MP, Manca di Villahermosa S, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A, Di Daniele N. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:865965.
163. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: An update. *Circulation*. 2012 Sep 4;126(10):1301–13.
164. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018 Apr 1;3(4):280–7.
165. The top 10 causes of death. World Health Organization, news-room/fact-sheets [Internet]. 2020;(December 2020):1–9. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
166. Shah NR, Braverman ER. Measuring adiposity in patients: The utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS One*. 2012 Apr 2;7(4).

167. Taylor AE, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y, Martin RM, Whincup PH, Yarnell JW, et al. Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2010 Mar;91(3):547-56.
168. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017 Jul 6;377(1):13-27.
169. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol.* 2018 Apr 1;3(4):280-7.
170. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013 Jan 2;309(1):71-82.
171. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Sep;38(3):789-95.
172. Bozkurt B, Deswal A. Obesity as a prognostic factor in chronic symptomatic heart failure. *Am Heart J.* 2005 Dec 1;150(6):1233-9.
173. Tsatsoulis A, Paschou SA. Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Curr Obes Rep.* 2020 Jun 1;9(2):109-20.
174. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983 May;67(5):968-77.
175. Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Janszky I, Romundstad P, et al. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2017 Mar 1;32(3):181-92.

176. Pranata R, Henrina J, Yonas E, Putra ICS, Cahyadi I, Lim MA, et al. BMI and atrial fibrillation recurrence post catheter ablation: A dose-response meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2021 Jun 1;51(6).
177. Glover BM, Hong KL, Dagres N, Arbelo E, Laroche C, Riahi S, et al. Impact of body mass index on the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart.* 2019 Feb 1;105(3):244–50.
178. Alegret JM, Viñolas X, Sagristá J, Hernández-Madrid A, Berruezo A, Moya A, et al., nombre de los investigadores del Estudio REVERSE. Perfil clínico de los pacientes con fibrilación auricular persistente remitidos a cardioversión: Registro sobre la cardioversión en España (REVERSE) [Clinical characteristics of patients with persistent atrial fibrillation referred for cardioversion: Spanish Cardioversion Registry (REVERSE)]. *Rev Esp Cardiol.* 2008 Jun;61(6):630-4.
179. Alegret JM, Viñolas X, Romero-Menor C, Pons S, Villuendas R, Calvo N, et al.; REVERCAT study investigators. Trends in the use of electrical cardioversion for atrial fibrillation: influence of major trials and guidelines on clinical practice. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012 Jun 18;12:42.
180. Alegret JM, Viñolas X, Martínez-Rubio A, Pedrote A, Beiras X, García-Sacristán JF, et al. Gender differences in patients with atrial fibrillation undergoing electrical cardioversion. *J Womens Health.* 2015 Jun 1;24(6):466–70.
181. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM et al. The Natural History of Lone Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 1987 Sep 10;317:669–74.
182. Ieri A, Zipoli A, Bartoli P, Marmugi P, Morelli G. Improvement of the cardiac function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. Echocardiographic study in patients with and without mitral stenosis. *G Ital Cardiol.* 1982;12(2):91–5.
183. Flugelman MY, Katznelson N, Kriwisky M, Shefer A, Gotsman MS. Restoration and Maintenance of Sinus Rhythm After Mitral Valve Surgery for Mitral Stenosis. *Am J Cardiol.* 1984 May 25;54:617–9.
184. Alegret JM, Viñolas X, Romero-Menor C, Pons S, Villuendas R, Calvo N, et al., REVERCAT study investigators. Trends in the use of electrical cardioversion for atrial fibrillation: influence of major trials and guidelines on clinical practice. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012 Jun 18;12:42

185. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2004 Nov 24;292(20):2471–7.
186. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Curr Obes Rep*. 2016 Dec;5(4):424-434.
187. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res*. 2014 Oct;164(4):345-56.
188. Marchese P, Bursi F, Delle Donne G, Malavasi V, Casali E, Barbieri A, et al. Indexed left atrial volume predicts the recurrence of non-valvular atrial fibrillation after successful cardioversion. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Mar;12(3):214-21.
189. Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, Maggioni AP, Camm AJ, et al.; Euro Heart Survey Investigators. Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow-up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Europace*. 2012 May;14(5):666-74.
190. Seko Y, Kato T, Haruna T, Izumi T, Miyamoto S, Nakane E, et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Sci Rep*. 2018 Apr 23;8(1):6366.
191. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: The Losartan Intervention for End point reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Mar 1;45(5):712-9.
192. Lavall D, Selzer C, Schuster P, Lenski M, Adam O, Schäfers HJ, et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *J Biol Chem*. 2014 Mar 7;289(10):6656-68.
193. Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014 Feb;12(1):31-42.

194. Wong CX, Abed HS, Molaee P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 26;57(17):1745-51.
195. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipokines. *Eur Heart J*. 2015 Apr 1;36(13):795-805a.
196. Ernault AC, Meijborg VMF, Coronel R. Modulation of Cardiac Arrhythmogenesis by Epicardial Adipose Tissue: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Oct 26;78(17):1730-1745.
197. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawab R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Apr 15;173(8):910-6.
198. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *American Journal of Cardiology*. 2011 Jul 1;108(1):47-51.
199. Deng H, Shantsila A, Guo P, Potpara TS, Zhan X, Fang X, et al. A U-shaped relationship of body mass index on atrial fibrillation recurrence post ablation: A report from the Guangzhou atrial fibrillation ablation registry. *EBioMedicine*. 2018 Sep 1;35:40-5.
200. Brien JF, Jimmo S, Brennan FJ, Ford SE, Armstrong PW. Distribution of amiodarone and its metabolite, desethylamiodarone, in human tissues. *Can J Physiol Pharmacol*. 1987 Mar;65(3):360-4.
201. Adams PC, Holt DW, Storey GCA, Morley AR, Callaghan J, Campbell RWF, et al. Amiodarone and its desethyl metabolite: tissue distribution and morphologic changes during long-term therapy. *Circulation*. 1985 Nov;72(5):1064-75.
202. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Sep;39(3):215-31.
203. Freedman MD, Somberg JC. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol*. 1991 Nov;31(11):1061-9.

204. Abdussalam A, Elshenawy OH, bin Jordan YA, El-Kadi AOS, Brocks DR. The Obesogenic Potency of Various High-Caloric Diet Compositions in Male Rats, and Their Effects on Expression of Liver and Kidney Proteins Involved in Drug Elimination. *J Pharm Sci.* 2017 Jun 1;106(6):1650–8.
205. Fukuchi H, Nakashima M, Araki R, Komiya N, Hayano M, Yano K, et al. Effect of obesity on serum amiodarone concentration in Japanese patients: Population pharmacokinetic investigation by multiple trough screen analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2009 Jun;34(3):329–36.
206. Ornelas-Loredo A, Kany S, Abraham V, Alzahrani Z, Darbar FA, Sridhar A, et al. Association between Obesity-Mediated Atrial Fibrillation and Therapy with Sodium Channel Blocker Antiarrhythmic Drugs. *JAMA Cardiol.* 2020 Jan 1;5(1):57–64.
207. Lehnert A, Foissac F, Bouazza N, Urien S, Oualha M, Renolleau S, et al. Amiodarone/N-desethylamiodarone population pharmacokinetics in paediatric patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Dec 1;88(12):5369–77.
208. Ligeró C, Bazan V, Guerra JM, Rodríguez-Mañero M, Viñolas X, Alegret JM. Influence of body mass index on recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *PLoS One.* 2023 Sep 22;18(9):e0291938.
209. de Heide J, Kock-Cordeiro DBM, Bhagwandien RE, Hoogendijk MG, van der Meer KC, Wijchers SA, et al. Impact of undiagnosed obstructive sleep apnea on atrial fibrillation recurrence following catheter ablation (OSA-AF study). *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022 Mar 24;40:101014.
210. Amrani A El, Viñolas X, Arias MA, Bazan V, Valdovinos P, Alegret JM. Pharmacological cardioversion after pre-treatment with antiarrhythmic drugs prior to electrical cardioversion in persistent atrial fibrillation: Impact on maintenance of sinus rhythm. *J Clin Med.* 2021 Mar 3;10(5):1029.
211. Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, Capasso L, Cargnelutti M, Pelissero G, et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2017 May 1;19(5):747–52.

212. Conte M, Petraglia L, Cabaro S, Valerio V, Poggio P, Pilato E, et al. Epicardial Adipose Tissue and Cardiac Arrhythmias: Focus on Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jun 30;9.
213. Balan AI, Halațiu VB, Scridon A. Oxidative Stress, Inflammation, and Mitochondrial Dysfunction: A Link between Obesity and Atrial Fibrillation. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Jan 17;13(1):117.
214. Zakynthinos GE, Tsolaki V, Oikonomou E, Vavouranakis M, Siasos G, Zakynthinos E. Metabolic Syndrome and Atrial Fibrillation: Different Entities or Combined Disorders. *J Pers Med*. 2023 Aug 28;13(9):1323.
215. Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, Graubard BI, Borrud LG, Ogden CL, et al. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am J Clin Nutr*. 2009 Feb;89(2):500-8.
216. Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Aug;32 Suppl 3:S56-9.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent

MARIA CARMEN LIGERO FERRER

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Influència de l'índex de massa corporal en el restabliment i el manteniment del ritme sinusal en la fibril·lació auricular persistent

MARIA CARMEN LIGERO FERRER



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI