

## PRESENTE Y FUTURO

### REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

# Papel creciente del control del ritmo en los pacientes con fibrilación auricular



## Revisión de actualización de JACC

A. John Camm, MD,<sup>a</sup> Gerald V. Naccarelli, MD,<sup>b</sup> Suneet Mittal, MD,<sup>c</sup> Harry J.G.M. Crijns, MD, PhD,<sup>d</sup> Stefan H. Hohnloser, MD,<sup>e</sup> Chang-Sheng Ma, MD,<sup>f</sup> Andrea Natale, MD,<sup>g</sup> Mintu P. Turakhia, MD, MAS,<sup>h</sup> Paulus Kirchhof, MD, DS<sup>i,j,k,l</sup>

### RESUMEN

La considerable mortalidad y morbilidad asociadas a la fibrilación auricular (FA) suponen una carga considerable para los pacientes y para los servicios sanitarios. Aunque el manejo de la FA se ha centrado históricamente en la disminución de la recurrencia de la FA, con el tiempo ha evolucionado para decantarse por el control de la frecuencia. Recientemente, se ha hecho más hincapié en la reducción de los eventos adversos cardiovasculares mediante el control del ritmo, generalmente utilizando tratamientos de control del ritmo seguros y eficaces (normalmente fármacos antiarrítmicos y/o ablación de la FA). Cada vez es mayor la evidencia que respalda el control precoz del ritmo en los pacientes con FA que no ha llegado a ser aún de larga duración, pero la práctica clínica y las guías actuales todavía no reflejan plenamente este cambio. El control precoz del ritmo puede reducir de manera efectiva el remodelado auricular irreversible y prevenir las muertes relacionadas con la FA, la insuficiencia cardíaca y los ictus en los pacientes de alto riesgo. Su uso brinda la posibilidad de detener la progresión y evitar a los pacientes años de FA sintomática; por lo tanto, debería ofrecerse a los pacientes de manera más generalizada. (J Am Coll Cardiol 2022;79:1932-1948) © 2022 Los Autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso abierto (open access) que se publica bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más común en los adultos, y se calcula que en todo el mundo hay aproximadamente 44 millones de personas que tienen FA o aleteo (*flutter*) auricular<sup>1,2</sup>. Además, hay muchos pacientes con una FA no diagnosticada que a menudo puede detectarse por primera vez después de un ictus, de la aparición de una disfunción ventricular izquierda o de forma accidental<sup>3,4</sup>. La FA se asocia a una



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

<sup>a</sup> Cardiovascular Clinical Academic Group, St George's University of London, Londres, Reino Unido; <sup>b</sup> Penn State Heart and Vascular Institute, Penn State University, Hershey, Pensilvania, Estados Unidos; <sup>c</sup> Snyder Center for Comprehensive Atrial Fibrillation and Department of Cardiology, Valley Health System, Ridgewood, New Jersey, Estados Unidos; <sup>d</sup> Department of Cardiology, Maastricht University Medical Centre (MUMC) and Cardiovascular Research Institute (CARIM), Maastricht, Países Bajos; <sup>e</sup> Department of Cardiology, J.W. Goethe University, Frankfurt, Alemania; <sup>f</sup> National Clinical Research Center for Cardiovascular Diseases, Beijing, China; <sup>g</sup> Texas Cardiac Arrhythmia Institute, St David's Medical Center, Austin, Texas, Estados Unidos; <sup>h</sup> Center for Digital Health and Department of Medicine, Stanford University, Stanford, California, Estados Unidos; <sup>i</sup> Department of Cardiology, University Heart and Vascular Center, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburgo, Alemania; <sup>j</sup> DZHK (German Center for Cardiovascular Research), centro asociado Hamburg/Kiel/Luebeck, Berlin, Alemania; <sup>k</sup> Atrial Fibrillation Network (AFNET), Münster, Alemania; <sup>l</sup> Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 19 de noviembre de 2021; original revisado recibido el 1 de marzo de 2022, aceptado el 4 de marzo de 2022.

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CdV = calidad de vida

ECA = ensayos clínicos  
aleatorizados

ESC = *European Society of  
Cardiology*

FA = fibrilación auricular

FAA = fármacos antiarrítmicos

mortalidad y morbilidad considerables, que suponen una carga importante para los pacientes y para los servicios sanitarios<sup>2</sup>.

El manejo de este trastorno ha evolucionado a lo largo del tiempo y se ha producido un cambio de paradigma terapéutico que ha pasado de centrarse únicamente en la prevención de la recurrencia de la FA a centrarse en el control de la frecuencia ventricular, basándose en los llamados ensayos aleatorizados del «control de la frecuencia en comparación con el control del ritmo» realizados hace más de dos décadas<sup>5-8</sup>. Con el desarrollo más reciente de tratamientos dirigidos específicamente al restablecimiento y mantenimiento del ritmo sinusal mediante fármacos antiarrítmicos (FAA) y la ablación auricular izquierda, se hizo necesario reevaluar su repercusión en los principales resultados adversos cardiovasculares, como la muerte, el ictus, la embolia sistémica o la progresión de la insuficiencia cardíaca, así como la recurrencia de la FA y la calidad de vida (CdV)<sup>9, 10</sup>. Los resultados de varios ensayos clínicos y estudios observacionales posteriores sugieren que el control óptimo del ritmo puede ser preferible al simple control de la frecuencia<sup>11, 12</sup>.

En los últimos años, la intervención temprana de control del ritmo mediante el empleo de FAA o de una ablación percutánea ha mostrado resultados prometedores en el mantenimiento del ritmo sinusal, y es posible que retrase la progresión de la FA paroxística a una FA persistente o permanente<sup>12-14</sup>. En este artículo se exploran los fundamentos y la evidencia existente que respalda una adopción más generalizada del control temprano del ritmo en el tratamiento de la FA.

## MANEJO ACTUAL DE LA FA

El tratamiento abarca 3 ámbitos principales que se resumen en el esquema en inglés «ABC» de las directrices de la *European Society of Cardiology* (ESC) para la fibrilación auricular de 2020; corresponden a la «A» de *anticoagulation/avoid stroke* (anticoagulación/evitar el ictus), la «B» de *better symptom control* (mejor control de los síntomas) mediante el tratamiento de la frecuencia y el ritmo, y la «C» de *therapy of concomitant cardiovascular conditions* (tratamiento de los trastornos cardiovasculares simultáneos)<sup>2, 15, 16</sup>.

Los FAA que se utilizan habitualmente para restablecer y/o mantener el ritmo sinusal son la amiodarona, la dofetilida, la dronedarona, la flecainida, la propafenona y el sotalol<sup>2</sup>. Las estrategias farmacológicas de control de la frecuencia tienen como objetivo regular la frecuencia ventricular durante la FA con fármacos que bloquean el nódulo auriculoventricular; principalmente betabloqueantes, calcioantagonistas no dihidropiridínicos, digoxina y, ocasionalmente, amiodarona<sup>2</sup>. Excepcionalmente,

## PUNTOS CLAVE

- La FA es la arritmia más frecuente en los adultos, y se asocia a una carga sustancial para el paciente y para la asistencia sanitaria.
- Cada vez es mayor la evidencia que respalda el control precoz del ritmo para la mayoría de los pacientes con FA de diagnóstico reciente, así como para los que son sintomáticos.
- Se está produciendo un cambio de paradigma a favor del control del ritmo en lugar del control de la frecuencia en los pacientes con FA de nueva aparición.

se puede considerar la conveniencia de utilizar la ablación del nodo auriculoventricular y la estimulación permanente.

El uso actual del tratamiento de control del ritmo se basa en la evidencia generada en ensayos clave realizados inicialmente para comparar estrategias de control del ritmo frente a estrategias de control de la frecuencia. Estos estudios incluyen los siguientes: PIAF (*Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation*), AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*), RACE (*Rate Control Versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation*), AF-CHF (*Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure*), STAF (*Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation*) y J-RHYTHM (*Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation*) (tabla 1)<sup>17-22</sup>. En general, se han observado pocas diferencias significativas en los criterios de valoración importantes entre las estrategias de control del ritmo y las de control de la frecuencia en estos ensayos comparativos (tabla 2), pero los metanálisis han puesto de manifiesto que se necesitaron menos hospitalizaciones para aplicar el control simple de la frecuencia<sup>18-20</sup>. Como consecuencia de ello, el tratamiento se orienta actualmente en principio al control inicial de la frecuencia, y el control del ritmo se reserva para controlar los síntomas que persisten a pesar de un control adecuado de la frecuencia<sup>2, 16</sup>. Los registros generales de la FA sugieren que el 75%-85% de los pacientes con FA no reciben tratamientos de control del ritmo<sup>23, 24</sup>.

No es de extrañar que el mantenimiento del ritmo sinusal fuera mayor en los pacientes que recibieron un tratamiento de control del ritmo que en los que recibieron un tratamiento de control de la frecuencia<sup>20, 22</sup>. Aunque los resultados del estudio RACE sugieren que el mantenimiento del ritmo sinusal es menos importante que las enfermedades cardiovasculares concomitantes como causa de eventos cardiovasculares, el posterior ensayo

**TABLA 1. Diseño de estudio de los ensayos clínicos que han utilizado estrategias de control del ritmo y de la frecuencia en el tratamiento de la FA**

Ensayo <sup>a</sup>	N	Seguimiento	Clasificación de la FA	Estrategia de control del ritmo <sup>b</sup>	Estrategia de control de la frecuencia	Anticoagulación
PIAF <sup>17</sup>	252	1 año	FA persistente	Amiodarona durante 3 semanas, cardioversión posterior en caso necesario. Amiodarona para el mantenimiento. Para las recurrencias, tratamiento según sea necesario a criterio del médico.	Diltiazem. Tratamiento adicional según las necesidades a criterio del médico.	Todos los pacientes
AFFIRM <sup>18</sup>	4060	Media: 3,5 años máximo: 6 años	FA no permanente recurrente	A criterio del médico: amiodarona (62,8% utilizada en cualquier momento), disopiramida (4,3%), flecainida (8,3%), moricizina (1,7%), procainamida (8,5%), propafenona (14,5%), quinidina (7,4%), sotalol (41,4%) y combinaciones de estos fármacos. Dofetilida podría utilizarse una vez que se disponga de ella (0,6%).	A criterio del médico: betabloqueantes, calcioantagonistas (verapamilo y diltiazem), digoxina o combinaciones de estos fármacos.	Se recomendaba el uso continuado de ACO en el grupo de control del ritmo, pero podía suspenderse a criterio del médico <sup>c</sup> .
RACE <sup>19</sup>	522	Media: 2,3 años	FA o ALA persistentes	Cardioversión eléctrica y luego tratamiento con FAA con sotalol. Se usa amiodarona, flecainida y propafenona para las recurrencias.	Digitálicos, un calcioantagonista no dihidropiridínico o un betabloqueante, solos o en combinación.	ACO durante 4 semanas antes y 4 semanas después de la cardioversión. La ACO podía suspenderse al cabo de 1 mes <sup>d</sup> .
STAF <sup>147</sup>	200	36 meses	FA persistente	Cardioversión interna o externa, con nuevas cardioversiones en caso de recurrencia de la FA. Para la profilaxis de la recurrencia de la FA: FAA de clase I o sotalol <sup>e</sup> , o betabloqueante y/o amiodarona <sup>f</sup> .	Betabloqueantes, digitálicos, calcioantagonistas o ablación/modificación del nódulo AV con o sin un marcapasos.	Todos los pacientes
AF-CHF <sup>20</sup>	1376	Media: 37 meses; máximo 74 meses	Antecedentes de FA con documentación electrocardiográfica <sup>g</sup>	Tratamiento agresivo con FAA y cardioversión eléctrica en un plazo de 6 semanas tras la aleatorización si no se alcanza el ritmo sinusal. Repetir las cardioversiones para la recurrencia de la FA. Amiodarona para el mantenimiento y sotalol o dofetilida en caso necesario. Amiodarona (82%), dofetilida (< 1%) y sotalol (2%).	Dosis ajustadas de betabloqueantes con digitálicos. Ablación del nódulo AV con marcapasos, recomendada si no se alcanza el objetivo de frecuencia cardíaca.	Todos los pacientes
J-RHYTHM <sup>22</sup>	885	Media: 578 d	FA paroxística	FAA según las guías japonesas actuales <sup>148</sup> . Amiodarona (0,5%), aprindina (7,2%), bepridil (6,7%), cibenzolina (20,8%), disopiramida (8,8%), flecainida (8,1%), pilsicainida (32,5%), pirmenol (1,0%) y propafenona (11,7%).	Betabloqueantes, calcioantagonistas o digitálicos.	Todos los pacientes <sup>h</sup>

<sup>a</sup> Ensayos tradicionales de control del ritmo frente a control de la frecuencia. <sup>b</sup> Se indican los porcentajes de pacientes tratados con FAA cuando se dispone de ellos y cuando se utilizó más de un fármaco en el estudio. <sup>c</sup> Si el RS se mantiene durante  $\geq 4$ , y preferiblemente 12 semanas consecutivas con tratamiento de FAA. <sup>d</sup> Si el RS está presente al cabo de 1 mes, puede suspenderse la ACO o se puede cambiar por el uso de ácido acetilsalicílico. <sup>e</sup> En ausencia de enfermedad coronaria y en los pacientes con una función de VI normal. <sup>f</sup> En pacientes con enfermedad coronaria o deterioro de la función del VI. <sup>g</sup> Definido como 1 episodio de una duración  $\geq 6$  h o que ha requerido cardioversión en los 6 meses previos o un episodio de una duración  $\geq 10$  min en los 6 meses previos y una cardioversión eléctrica previa para la FA. <sup>h</sup> Según un protocolo modificado respecto al utilizado en el ensayo AFFIRM.

FAA = fármaco antiarrítmico; FA = fibrilación auricular; AF-CHF = Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure; AFFIRM = Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management; ALA= aleteo (flutter) auricular; AV = auriculoventricular; ECG = electrocardiograma; J-RHYTHM = Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation; VI = ventrículo izquierdo; ACO = anticoagulación oral; PIAF = Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation; RACE = Rate Control Versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation; RS = ritmo sinusal; STAF = Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation.

RACE III no observó un efecto potente del tratamiento intensivo de las enfermedades cardiovasculares concomitantes tras la cardioversión por lo que respecta a la FA recurrente o a los eventos clínicos<sup>25-27</sup>. Sin embargo, un control eficaz del ritmo puede ser beneficioso para la prevención de los eventos cardiovasculares graves, además de estar indicado en los pacientes con síntomas de FA muy manifiestos<sup>19, 28</sup>.

Tras aplicar los ajustes para las covariables preespecificadas de las características iniciales en el ensayo

AFFIRM, se observó una tendencia a una mayor mortalidad con el control del ritmo en comparación con el control de la frecuencia<sup>18</sup>. Del mismo modo, en el estudio RACE, la mortalidad tendió a ser menor con el control de la frecuencia que con el control del ritmo, sobre todo en los pacientes de sexo femenino o con hipertensión, aunque el número total de pacientes fue bajo<sup>19, 29, 30</sup>. En cambio, en un subgrupo de pacientes sin insuficiencia cardíaca al inicio del ensayo AFFIRM, hubo un riesgo significativamente mayor de insuficiencia cardíaca inciden-

<b>TABLA 2. Criterios de valoración clave de los ensayos en los que se han utilizado estrategias de control del ritmo y de control de la frecuencia en el tratamiento de la FA</b>			
<b>Ensayo</b>	<b>Criterio de valoración principal</b>	<b>Resultado en el criterio de valoración principal</b>	<b>Pacientes en RS</b>
PIAF <sup>17</sup>	Mejora de los síntomas asociados a la FA (palpitaciones, disnea y mareo)	Ausencia de diferencias significativas entre los grupos de tratamiento	Control del ritmo: 56% al final del estudio Control de la frecuencia: 10% al final del estudio
AFFIRM <sup>18</sup>	Mortalidad global	Control del ritmo: 24% a los 5 años de seguimiento Control de la frecuencia: 21% a los 5 años de seguimiento (n. s. en todo el periodo de seguimiento)	Control del ritmo: 62,6% a los 5 años de seguimiento Control de la frecuencia: 34,6% a los 5 años de seguimiento
RACE <sup>19</sup>	Combinación de muerte por causas cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, complicaciones tromboembólicas, hemorragia, necesidad de un marcapasos o eventos adversos graves	Control del ritmo: 22,6% al final del estudio Control de la frecuencia: 17,2% al final del estudio (no inferioridad, próximo a la superioridad)	Control del ritmo: 39% al final del estudio Control de la frecuencia: 10% al final del estudio
STAF <sup>147</sup>	Combinación de muerte, ictus o accidente isquémico transitorio, embolia sistémica o reanimación cardiorrespiratoria	Control del ritmo: 5,54%/años Control de la frecuencia: 6,09%/año (n. s.)	Control del ritmo: 38% en el último seguimiento Control de la frecuencia: 9% en el último seguimiento
AF-CHF <sup>20</sup>	Muerte por causas cardiovasculares	Control del ritmo: 27% al final del estudio Control de la frecuencia: 25% al final del estudio (n. s.)	Control del ritmo: 73% a los 4 años de seguimiento Control de la frecuencia: 30% a 41% durante el seguimiento <sup>b</sup>
J-RHYTHM <sup>22</sup>	Combinación de mortalidad total, infarto cerebral sintomático, embolia sistémica, hemorragia mayor, hospitalización por insuficiencia cardíaca <sup>a</sup> y discapacidad física/psicológica que requiera una modificación de la estrategia	Control del ritmo: 15,3% al final del estudio Control de la frecuencia: 22,0% al final del estudio (HR: 0,664; p = 0,0128)	Control del ritmo: 72,7% a los 3 años de seguimiento Control de la frecuencia: 43,9% a los 3 años

<sup>a</sup> Requiere administración intravenosa de diuréticos. <sup>b</sup> Los datos presentados corresponden a pacientes con FA (59% a 10%).  
HR = hazard ratio; n. s. = no significativo; RS = ritmo sinusal; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

te y/o muerte cardíaca en el grupo de control de la frecuencia en comparación con el grupo de control del ritmo<sup>31</sup>. Los factores predictivos de la mortalidad en el estudio AFFIRM fueron la edad avanzada, las comorbilidades y el uso de digoxina o FAA, mientras que el uso de anticoagulación y el ritmo sinusal durante el seguimiento se asociaron a una menor mortalidad<sup>32</sup>.

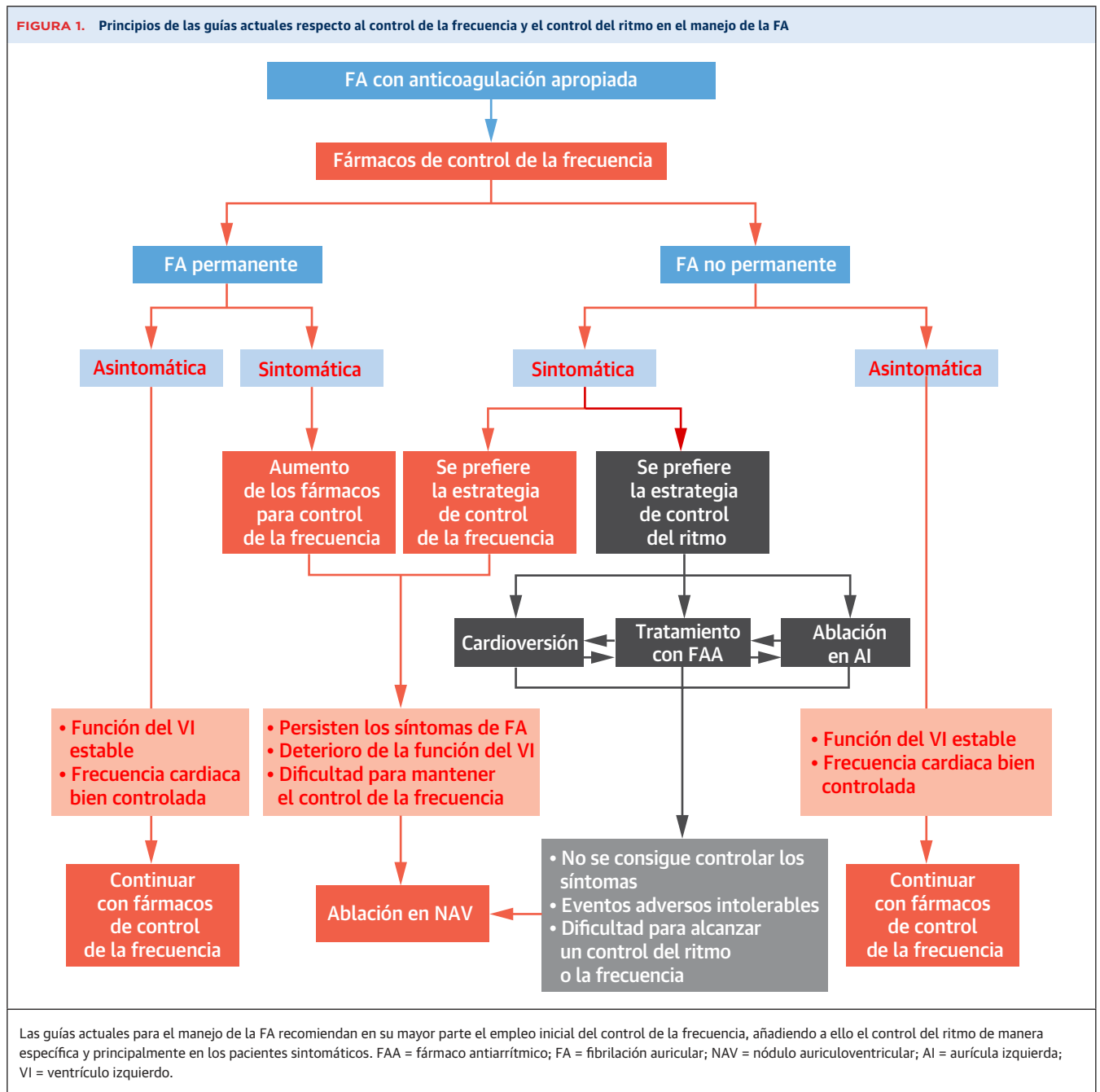
En los ensayos PIAF, AFFIRM y STAF, hubo menos pacientes que requirieron hospitalización en el grupo de control de la frecuencia que en el grupo de control del ritmo<sup>17, 18, 21</sup>. Del mismo modo, el número de pacientes que fueron hospitalizados en el AF-CHF fue menor en los asignados aleatoriamente al tratamiento de control de la frecuencia, y esta diferencia fue significativa durante el primer año del estudio<sup>20</sup>. Estas diferencias se observan de manera habitual en todos estos ensayos controlados y aleatorizados (ECA), ya que las hospitalizaciones son intrínsecamente más probables con el control del ritmo que con el control de la frecuencia; esto se debe a la monitorización que es necesaria durante el ajuste individualizado de la dosis de medicación y a la alta probabilidad de reingresos asociados al uso de FAA, como los debidos a efectos adversos de los fármacos y a la necesidad de otras intervenciones de control del ritmo, como la ablación auricular izquierda y la cardioversión. Cuando se

excluyeron las debidas a los ajustes del tratamiento para el control del ritmo, las tasas de hospitalización de los análisis del estudio AFFIRM fueron similares en ambas cohortes<sup>33</sup>.

En general, las tasas de ictus, embolia sistémica y hemorragia mayor no mostraron diferencias entre las estrategias de tratamiento, aunque la supervivencia sin eventos (los eventos comprendían la mortalidad total, el ictus sintomático, la embolia sistémica, la hemorragia mayor, la insuficiencia cardíaca y la discapacidad física/psicológica) fue significativamente mejor con el control del ritmo que con el control de la frecuencia (p = 0,0128) en el ensayo J-RHYTHM<sup>19, 22, 34, 35</sup>.

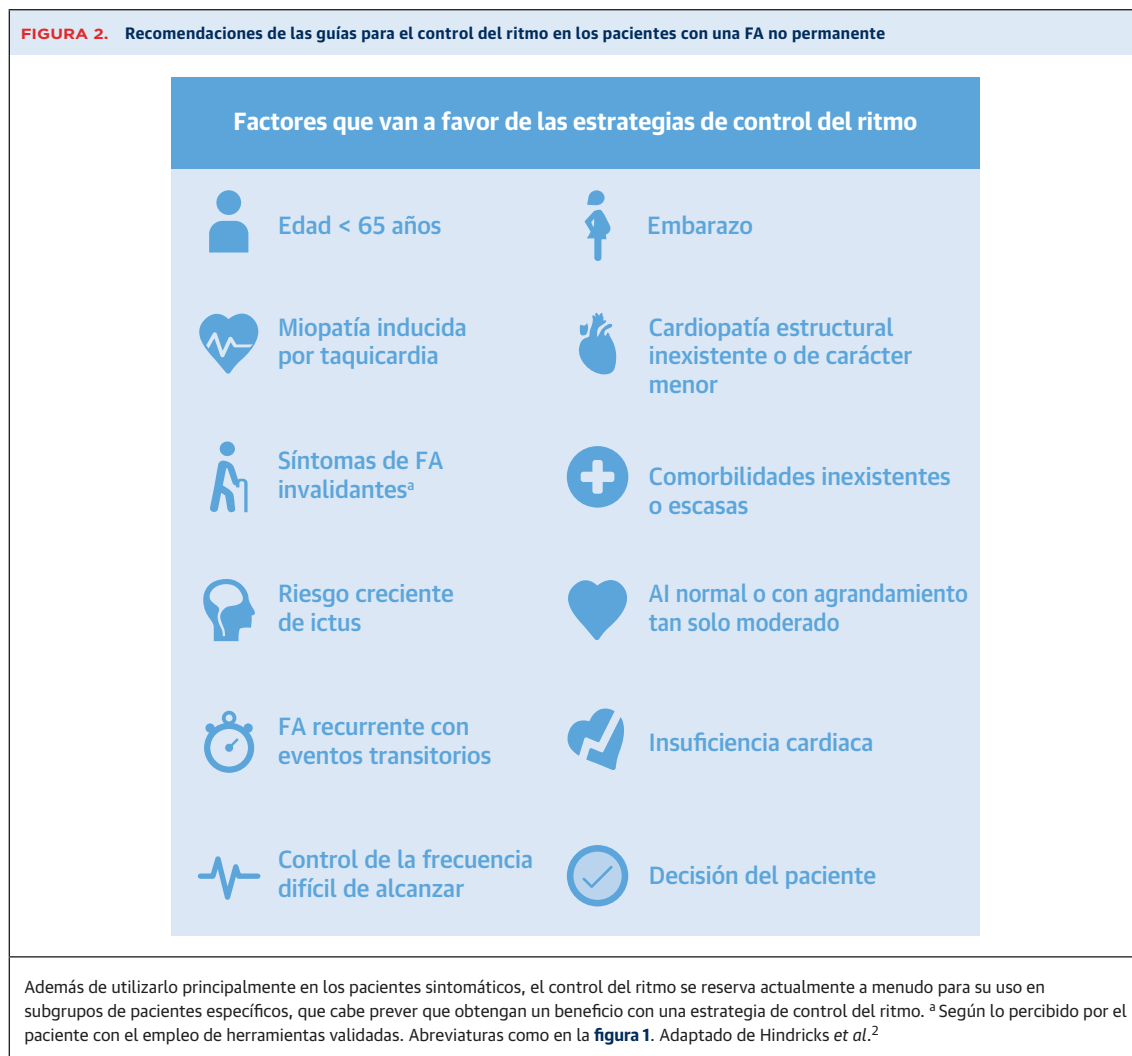
La CdV sufre un deterioro significativo en los pacientes con FA en comparación con la de la población general y la de los grupos de control, incluidos los pacientes con enfermedad coronaria<sup>36-38</sup>. A pesar de ello, la CdV no siempre se evalúa en los ensayos clínicos de comparación del control del ritmo con el control de la frecuencia, y estos estudios han tenido limitaciones metodológicas, como un tamaño muestral pequeño, la falta de un grupo de control, los periodos de seguimiento a corto plazo (< 6 meses) y el uso de instrumentos de valoración de la CdV genéricos en vez de específicos para la FA. Además, es posible que los subestudios en los que se ha evaluado la CdV, incluso

**FIGURA 1.** Principios de las guías actuales respecto al control de la frecuencia y el control del ritmo en el manejo de la FA



en los ensayos más grandes, no hayan tenido el poder estadístico suficiente para proporcionar análisis interpretables<sup>37</sup>. A pesar de estas limitaciones, el resultado predominante de los ensayos de comparación del control del ritmo con el control de la frecuencia, como el RACE y el PIAF, es que se observa que la CdV mejora con ambas estrategias, a menudo con poca diferencia entre ambas<sup>39, 40</sup>. Sin embargo, el ensayo CABANA (*Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation*) y el estudio de observación RECORD-AF (*Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation*), así como algunos registros grandes de la práctica clínica real, como el ESC-EHRA EORP-AF (*ESC-European Heart Rhythm Association EURObservational Research Programme AF General Long-Term Registry*), han descrito un posible beneficio de CdV con el control del ritmo en comparación con el control de la frecuencia<sup>41-43</sup>. Por otra parte, cuando se opta por el tratamiento de control del ritmo, hay datos uniformes que indican que la ablación de la FA mejora la CdV en mayor medida que el tratamiento con FAA, debido tal vez a la incompetencia cronotrópica y al consiguiente deterioro de la tolerancia al esfuerzo

en los ensayos más grandes, no hayan tenido el poder estadístico suficiente para proporcionar análisis interpretables<sup>37</sup>. A pesar de estas limitaciones, el resultado predominante de los ensayos de comparación del control del ritmo con el control de la frecuencia, como el RACE y el PIAF, es que se observa que la CdV mejora con ambas estrategias, a menudo con poca diferencia entre ambas<sup>39, 40</sup>. Sin embargo, el ensayo CABANA (*Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation*) y el estudio de observación RECORD-AF (*Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation*), así como algunos registros grandes de la práctica clínica real, como el ESC-EHRA EORP-AF (*ESC-European Heart Rhythm Association EURObservational Research Programme AF General Long-Term Registry*), han descrito un posible beneficio de CdV con el control del ritmo en comparación con el control de la frecuencia<sup>41-43</sup>. Por otra parte, cuando se opta por el tratamiento de control del ritmo, hay datos uniformes que indican que la ablación de la FA mejora la CdV en mayor medida que el tratamiento con FAA, debido tal vez a la incompetencia cronotrópica y al consiguiente deterioro de la tolerancia al esfuerzo

**FIGURA 2.** Recomendaciones de las guías para el control del ritmo en los pacientes con una FA no permanente

como consecuencia del tratamiento con FAA<sup>42, 44, 45</sup>. Globalmente, los ensayos recientes han aportado 2 enseñanzas clave. En primer lugar, un grado incluso bajo de carga de FA puede comportar un deterioro de la CdV, pero el restablecimiento del ritmo sinusal puede mejorar la CdV<sup>46</sup>. En segundo lugar, las reducciones de la carga de FA pueden mejorar de manera trascendente la CdV y reducir el riesgo de eventos como los de insuficiencia cardíaca, incluso sin una desaparición total de la FA<sup>42, 47, 48</sup>.

A partir de la evidencia existente, ha surgido un patrón de tratamiento basado en proporcionar un control inicial de la frecuencia a la mayor parte de los pacientes, reservando el control del ritmo para el número relativamente bajo de pacientes que continúan presentando muchos síntomas (**figura 1**). En la práctica clínica y en las guías sobre la FA publicadas por la ESC y por la *American Heart Association* (AHA), el *American College of Cardiology* (ACC) y la *Heart Rhythm Society* (HRS), el control del ritmo se añade al control de la frecuencia de manera específica y principal para aliviar los síntomas o, en subgrupos de pacientes es-

pecíficos en los que cabe prever un efecto beneficioso con una estrategia de control del ritmo (**figura 2**)<sup>2, 15, 16</sup>.

## EVOLUCIÓN DE LOS MÉTODOS DE CONTROL DEL RITMO

### TRATAMIENTO CON FAA PARA EL CONTROL DEL RITMO.

El tratamiento farmacológico para la FA tuvo una notable evolución que llevó a que el tratamiento con FAA fuera el fundamento del manejo clínico de la FA<sup>49</sup>. El mantenimiento del ritmo sinusal se ha asociado de por sí a una reducción de las muertes y los eventos cardiovasculares<sup>21, 32</sup>. En general, los FAA aumentan a aproximadamente al doble la probabilidad de mantener el ritmo sinusal, en comparación con lo que ocurre cuando no se usa ningún tratamiento de control del ritmo<sup>50-55</sup>. En los ECA, la proporción de pacientes que se mantienen en ritmo sinusal es diversa, pero suele estar entre el 36% y el 83% con el control del ritmo y entre el 10% y el 61% con el control de la frecuencia<sup>12, 18-20, 54, 56</sup>.

**TABLA 3. Diseño del estudio y resultados de los ensayos EAST-AFNET 4 y ATHENA**

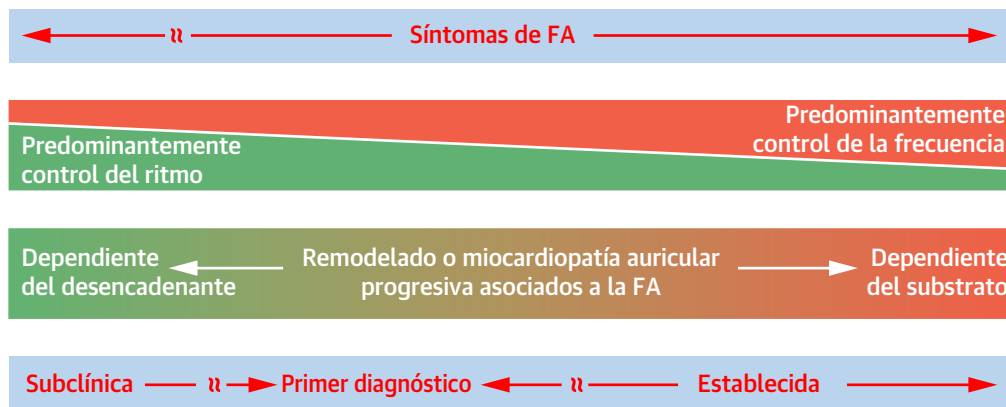
	Ensayo	
	EAST-AFNET 4 <sup>12</sup>	ATHENA <sup>11, 104, 105</sup>
N	2789	4628
Seguimiento	Mediana: 5,1 años	Media: 21 meses; Máximo: 2,5 años
Clasificación de la FA	FA de inicio reciente ( $\leq$ 12 meses) y con riesgo de ictus <sup>a</sup>	FA o ALA paroxísticos o persistentes y $\geq$ 1 factor de riesgo adicional
Estrategia de control del ritmo <sup>b</sup>	Control temprano del ritmo: FAA o ablación, así como cardioversión para la FA persistente. FAA: 87,0%; tratamiento inicial: amiodarona (19,6%), dronedarona (16,7%), flecaínida (35,9%), propafenona (7,0%), otros FAA (7,6%) Ablación 8,0% <sup>c</sup>	Dronedarona
Grupo de tratamiento comparador	Asistencia habitual: control de la frecuencia complementado con control del ritmo solamente en los pacientes sintomáticos con un tratamiento de control de la frecuencia adecuado <sup>d</sup>	Placebo/asistencia estándar
Anticoagulación	Asistencia estándar <sup>d</sup>	Las tasas de uso de ACO fueron similares a las observadas en la práctica clínica comunitaria
Criterio de valoración principal	Combinación de muerte por causas cardiovasculares, ictus u hospitalización con agravamiento de la insuficiencia cardíaca o síndrome coronario agudo	Primera hospitalización debida a causas cardiovasculares o muerte por cualquier causa
Resultado en el criterio de valoración principal	Se produjo con menos frecuencia con el control temprano del ritmo que con la asistencia habitual (HR: 0,79; p = 0,005)	Dronedarona: 31,9% Placebo: 39,4% (HR: 0,76; p < 0,001)
Pacientes en ritmo sinusal	Control temprano del ritmo: 82,1% a los 2 años Asistencia habitual: 60,5% a los 2 años	Dronedarona: 42,9% <sup>e</sup> Placebo: 29,2% <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Edad > 75 años, AIT/ictus previos, o  $\geq$  2 de los criterios siguientes: edad > 65 años, sexo femenino, insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad coronaria grave, enfermedad renal crónica o hipertrofia ventricular izquierda. <sup>b</sup> Se indican los porcentajes de pacientes tratados con FAA cuando se dispone de ellos y cuando se utilizó más de un fármaco en el estudio. <sup>c</sup> Los porcentajes de pacientes tratados con FAA o ablación no suman el 100%, ya que no todos los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento. <sup>d</sup> Según las guías sobre el tratamiento de la FA<sup>16, 149, 150</sup>. <sup>e</sup> Proporción de pacientes que no presentaron una recurrencia de la FA o el ALA durante el ensayo ATHENA de entre los pacientes que habían sido tratados con una ablación previa y estaban en RS en la situación inicial.

ATHENA = A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedaron 400 mg BID for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from any Cause in Patients with AF/atrial flutter; EAST-AFNET 4 = Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial; AIT = accidente isquémico transitorio; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

Sin embargo, a pesar de los claros efectos del tratamiento de control del ritmo en cuanto al mantenimiento del ritmo sinusal, los ECA, las revisiones sistemáticas y los metanálisis no han descrito en general diferencias significativas entre las estrategias de control del ritmo y las de control de la frecuencia por lo que respecta a la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad de causa cardiovascular, el ictus, la insuficiencia cardíaca y otras complicaciones cardiovasculares<sup>5-8, 57</sup>. Algunos de los metanálisis iniciales observaron tendencias favorables al control de la frecuencia para reducir el riesgo de muerte, ictus y hospitalización<sup>58, 59</sup>. Sin embargo, es posible que los resultados de estos ensayos que se llevaron a cabo en las décadas de los años ochenta y noventa se vieran afectados por la falta de tratamientos seguros y eficaces, el pequeño tamaño muestral, la inclusión de pacientes con FA de larga evolución, las diferencias en los criterios de valoración, una monitorización menos estricta, el uso de tratamientos insuficientes o mal equilibrados para los trastornos médicos subyacentes y para la anticoagula-

ción, las sepsis inesperadas en el grupo de control de la frecuencia, como ocurrió en el estudio AF-CHE, y el uso de dosis de FAA inapropiadamente altas o insuficientes, que pueden reducir la eficacia o tener efectos proarrítmicos<sup>15, 20, 60, 61</sup>. En el ensayo AFFIRM, el nivel elevado de cambio de grupo de tratamiento de los pacientes para pasar del control de la frecuencia al control del ritmo a causa de síntomas no controlados o insuficiencia cardíaca resalta la importancia de esos aspectos del manejo de los pacientes que no se tuvieron en cuenta durante el diseño de ese ensayo<sup>18</sup>. Además, incluso los ensayos de la FA más prolongados de 5-6 años podrían considerarse relativamente cortos en comparación con el número de años de posibles efectos adversos de la FA que afrontan los pacientes con una FA de larga evolución. Por ejemplo, los resultados de estudios observacionales realizados en Canadá mostraron también diferencias de mortalidad pequeñas hasta 4 años después del inicio del tratamiento para el control del ritmo o de la frecuencia, tras lo cual, los resultados a largo plazo fueron progresivamente más

**FIGURA 3.** Control del ritmo en la FA y progresión subyacente de la miocardiopatía/remodelado auriculares**C: Control de los factores de riesgo cardiovascular, tratamiento «upstream» (inicial) y control del estilo de vida****? Anticoagulación****A: Anticoagulación****B: Mejor control de los síntomas**

En la actualidad, el control del ritmo se recomienda tan solo después de la aparición de síntomas de FA resistentes, y entonces puede ser ya demasiado tarde para prevenir la progresión de la FA. Cada vez es mayor la evidencia que respalda que el control del ritmo es una estrategia importante en las fases iniciales de la FA en combinación con un control de la frecuencia y con los tratamientos «upstream» (iniciales), tal como se expresa en la vía holística «Atrial fibrillation Better Care» («ABC») (A: *anticoagulation/avoid stroke* (anticoagulación/evitación del ictus); B: *better symptom management* (mejor control de los síntomas); C: *cardiovascular and comorbidity optimization* (optimización cardiovascular y de la comorbilidad))<sup>2</sup>. Es importante señalar que el manejo del estilo de vida y el control de las comorbilidades deben iniciarse mucho antes de que aparezcan manifestaciones de la FA en los pacientes en riesgo. La anticoagulación debe iniciarse tan pronto como sea posible después del inicio de la FA y a veces se inicia antes de la aparición de la FA cuando hay una comorbilidad subyacente que requiere anticoagulación o cuando hay episodios breves de taquiarritmia paroxísticas insuficientes para establecer un diagnóstico formal de FA con riesgo de ictus. Los síntomas asociados a la FA con los que las guías recomiendan una decisión respecto al tratamiento pueden aparecer en cualquier etapa tras el inicio de la FA. Abreviaturas como en la **figura 1**.

favorables con el control del ritmo, de tal manera que la mortalidad se redujo en el grupo de control del ritmo después del año 5<sup>62</sup>.

El entusiasmo inicial por los FAA se redujo después de que se observara su asociación con un exceso de mortalidad en los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, disfunción ventricular izquierda y extrasistolia ventricular, que es atribuible probablemente a sus efectos proarrítmicos o inotrópicos negativos, en los estudios CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*), CAST II, SWORD (*Survival With Oral d-Sotalol in Patients With Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction*) y ALIVE (*Azimilide Post-Infarct Survival Evaluation*) en la década de los noventa<sup>63-66</sup>. Sin embargo, esto fue seguido de una evaluación de los FAA utilizados para el control del ritmo en pacientes con FA y del desarrollo de FAA con una mayor especificidad auricular a comienzos del siglo XXI<sup>50-54</sup>. Además, ha habido avances en el campo de la ablación de la FA (aislamiento de venas pulmonares), que se ha ob-

servado que es más eficaz que los FAA para mantener el ritmo sinusal (en especial en los pacientes en los que los FAA no son eficaces) con un buen perfil de seguridad<sup>67,68</sup>.

Al mismo tiempo, el tratamiento de las comorbilidades cardiovasculares ha sufrido cambios importantes. Algunos de estos cambios han reducido de manera directa o indirecta la probabilidad de aparición de una FA, han modificado el contexto hemodinámico, trombogénico y electrofisiológico en el que se produce la FA y pueden haber mejorado su tratamiento y el posible éxito y la seguridad de los tratamientos de control del ritmo. También se ha observado que el uso de tratamientos «upstream» (iniciales) (como los antagonistas de receptores de mineralcorticoides, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de angiotensina y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2) se asocia a un mejor mantenimiento del ritmo sinusal<sup>26, 69, 70-77</sup>. Los ajustes en el estilo de vida, como la reducción de peso, el aumento del



ejercicio y el tratamiento de la apnea del sueño, pueden conducir también a una reducción de la carga de la FA<sup>2</sup>. En conjunto, estos avances han creado una mejor base para un control del ritmo contemporáneo exitoso. El manejo moderno comprende tratamientos desarrollados en este nuevo contexto e incluye la ablación auricular izquierda y el FAA dronedarona<sup>11</sup>. Por lo que respecta a la dronedarona, los estudios realizados han puesto de manifiesto que este fármaco es eficaz para mantener el ritmo sinusal en los pacientes que han presentado una FA<sup>78</sup>. Aunque es menos eficaz que la amiodarona por lo que respecta a la reducción de la recurrencia de la FA, la dronedarona se asocia a un mejor perfil de seguridad, por lo que se recomienda como opción de tratamiento de primera línea para el control del ritmo en diversas poblaciones de pacientes<sup>2,79</sup>.

#### **ABLACIÓN DE LA FA PARA EL CONTROL DEL RITMO.**

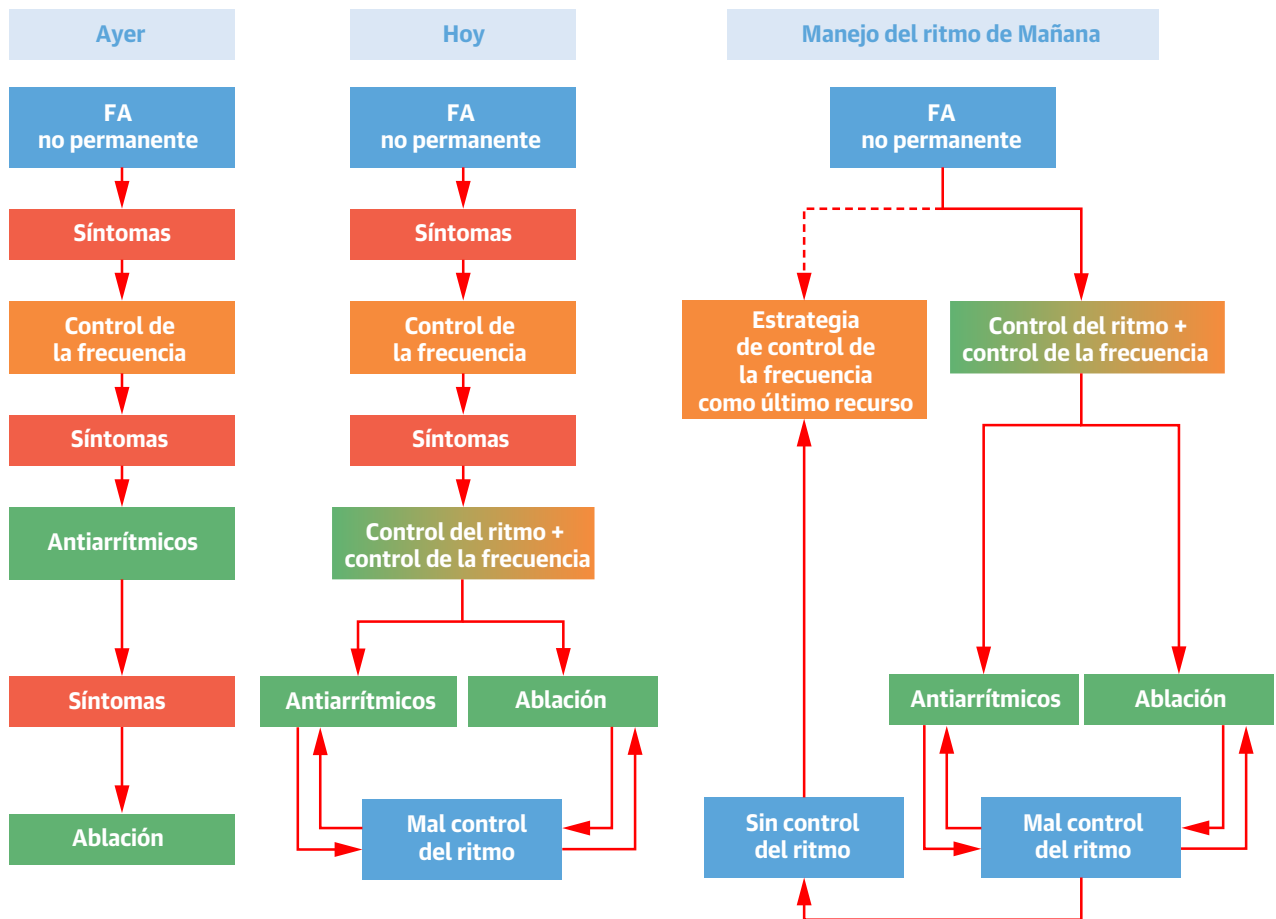
Desde finales del siglo XX, se ha producido un rápido desarrollo de la ablación, que ha pasado de ser una intervención experimental a constituir una importante opción de tratamiento para la FA que se recomienda en numerosas guías<sup>2, 15, 16, 80</sup>. Aunque la ablación se acompaña de complicaciones inmediatas a causa de su carácter de intervención compleja, que pueden comportar daños colaterales en órganos y estructuras próximos, la tasa de complicaciones ha disminuido en los últimos años en centros experimentados, gracias a las iniciativas de mejora de la calidad y al avance de las técnicas y los dispositivos<sup>81, 82</sup>. Además, la ablación es más eficaz que los FAA para mantener el ritmo sinusal, incluso cuando se emplea como tratamiento de primera línea para el control del ritmo<sup>13, 80, 83-85</sup>.

Los estudios iniciales de la ablación mostraron a menudo una superioridad por lo que respecta a alcanzar el ritmo sinusal, en comparación con el tratamiento farmacológico, si bien en estos estudios se incluyó con frecuencia a pacientes con una FA sintomática en los que anteriormente había fracasado el tratamiento con FAA, lo cual comportaba un posible sesgo<sup>45, 86-92</sup>. Sin embargo, al investigar la eficacia de la ablación en pacientes en los que no se había aplicado anteriormente ningún tratamiento de control del ritmo, los ensayos RAAFT (*Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation Trial*) y RAAFT-2 pusieron de manifiesto que la recurrencia de la FA se produjo en un número significativamente menor de pacientes en el grupo de ablación en comparación con el grupo de FAA (13% frente a 63%, respectivamente, y 55% frente a 72%, respectivamente)<sup>93, 94</sup>. En el estudio a más largo plazo MANTRA-PAF (*Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation*), que también incluyó a pacientes con FA paroxística sintomática que no habían recibido nin-

gún tratamiento previo con FAA para la FA, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a la ablación mediante radiofrecuencia o a un tratamiento con FAA<sup>83</sup>. Aunque no se observó una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento en cuanto a la carga acumulada de FA (criterio de valoración) a lo largo del período de 24 meses del ensayo, la carga de FA fue inferior en el grupo de ablación en el punto temporal de valoración de los 24 meses, en comparación con el grupo de FAA ( $p = 0,007$ ). Además, hubo más pacientes del grupo de ablación que del grupo tratado con FAA que se mantuvieron sin FA (85% y 71%, respectivamente;  $p = 0,004$ ) y que se mantuvieron sin FA sintomática (93% y 84%, respectivamente;  $p = 0,01$ ) a los 24 meses<sup>83</sup>. Estas observaciones se reprodujeron en el seguimiento de 5 años, en el que la carga acumulada de FA fue inferior en ambos grupos en comparación con la situación inicial, pero fue significativamente inferior en el grupo de ablación en comparación con el grupo de FAA<sup>68</sup>.

Los resultados de los ensayos posteriores CAPTAF (*Catheter Ablation compared with Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation*), CABANA, AATAC (*Ablation vs Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device*) y CASTLE-AF (*Catheter Ablation vs Standard Conventional Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation*) han puesto de manifiesto que la ablación puede reducir significativamente la carga de FA y la frecuencia de recurrencias de la FA, en comparación con el tratamiento farmacológico de control del ritmo<sup>44, 47, 87, 93-95</sup>.

En el estudio CABANA, el criterio de valoración principal combinado de muerte, ictus invalidante, hemorragia grave o parada cardíaca no mostró diferencias entre los grupos de ablación y de tratamiento farmacológico. Además, la proporción de pacientes con una FA persistente o de larga evolución se redujo de aproximadamente un 57% en ambos grupos al inicio del ensayo a un 16% en el grupo de ablación frente a un 26% en el grupo de tratamiento farmacológico, lo cual pone de manifiesto que la ablación puede aportar un beneficio en los pacientes con una FA de larga evolución<sup>67</sup>. La ablación de la FA se asoció a unas tasas de recurrencia de la FA inferiores a las observadas con el tratamiento farmacológico (37% frente a 58%, respectivamente, en el seguimiento de 1 año y 50% frente a 69%, respectivamente, en el seguimiento de 3 años), lo cual es coherente con lo observado en otros ensayos de la ablación. Sin embargo, en el 17,1% de los pacientes fue necesaria una nueva intervención de ablación durante el seguimiento tras el blanqueo, lo cual indicaba que la ablación no debe ser considerada un tratamiento curativo de la FA mediante una sola aplicación<sup>67, 95, 96</sup>. Así, el estudio CABANA confirma que la ablación de la FA previene la recurrencia de la FA de manera

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Resumen de la evolución del control del ritmo para la fibrilación auricularCamm AJ, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(19):1932-1948.

Las estrategias del tratamiento temprano de la fibrilación auricular (FA) (Ayer) se centraban en un aumento escalonado desde el control de la frecuencia inicial al control del ritmo en los pacientes con síntomas de FA persistente, y se reservaba la ablación como intervención para una fase avanzada. Las guías más recientes (Hoy) recomiendan una combinación de estrategias de control del ritmo y control de la frecuencia para los pacientes sintomáticos en el caso de que no se alcance un control suficiente con los tratamientos de primera línea centrados en la frecuencia. El paradigma de tratamiento que nosotros recomendamos (control del ritmo de Mañana) sitúa el control del ritmo en un lugar más prominente dentro del manejo del ritmo en la FA, como tratamiento de primera línea en combinación con el tratamiento del nódulo auriculoventricular (control de la frecuencia) para la mayoría de los pacientes, con la ablación como enfoque terapéutico temprano importante.

más eficaz que el tratamiento con FAA en una población de pacientes con FA establecida y trastornos cardiovasculares concomitantes<sup>96</sup>.

Los estudios pequeños iniciales de la ablación en pacientes con insuficiencia cardíaca mostraron no solo su eficacia por lo que respecta al restablecimiento del ritmo sinusal, sino también una mejora de la fracción de eyección ventricular izquierda, incluso en los pacientes que tenían anteriormente un buen control de la frecuencia ventricular, y la ablación ha sido en general superior al tratamiento con fármacos antiarrítmicos en estos pacientes<sup>97, 98</sup>. En el estudio multicéntrico AATAC, se estudió a pacientes con una FA persistente y una insuficiencia cardíaca coexistente que fueron asignados aleatoriamente a

una ablación percutánea o a un tratamiento con amiodarona. A los 2 años de seguimiento, la ablación percutánea fue superior al tratamiento farmacológico por lo que respecta a alcanzar una ausencia de FA, una reducción de las hospitalizaciones de causa cardiovascular no programadas y de la mortalidad, y una mejora sustancial de la fracción de eyección ventricular izquierda, la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos y la CdV<sup>47</sup>.

En el estudio CASTLE-AF se incluyó a pacientes con FA e insuficiencia cardíaca coexistentes, a los que se asignó aleatoriamente un tratamiento de ablación percutánea o un tratamiento farmacológico de control de la frecuencia. En el primer grupo se observó una reducción de la carga

de FA y una mejora de la fracción de eyección ventricular izquierda en comparación con el grupo de tratamiento farmacológico<sup>99</sup>. Además, el objetivo principal combinado (muerte u hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca) se produjo en un número significativamente inferior de pacientes en el grupo de ablación en comparación con el grupo de tratamiento farmacológico ( $p = 0,006$ ). Sin embargo, algunos autores han expresado cierta preocupación por los problemas metodológicos de este ensayo, como el bajo número de eventos de los criterios de valoración, la exclusión de los pacientes del análisis por intención de tratar y los pacientes en los que no se dispuso de datos de seguimiento<sup>100</sup>. La mejora de la función ventricular izquierda después de la ablación de la FA parece ser uniforme en varios ensayos aleatorizados<sup>101</sup>.

Estos estudios, además de los más recientes, como el ensayo STOP-AF (*A Clinical Study of the Arctic Front Cryoablation Balloon for the Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation*), EARLY-AF (*Early Aggressive Invasive Intervention for Atrial Fibrillation*) y los ensayos CRYO-First (*Cryoablation catheter ablation vs AADs as a first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation*) proporcionan una evidencia importante que muestra que la ablación de la FA es igual de segura que el tratamiento con FAA, y resulta más eficaz para mantener el ritmo sinusal cuando se emplea como tratamiento de control del ritmo de primera línea en los pacientes sintomáticos con FA<sup>13, 85, 89</sup>. Los metanálisis de los ensayos que han explorado la repercusión de la ablación en una amplia gama de criterios de valoración clínicos «duros», más allá de la recurrencia de la FA han respaldado de manera uniforme el uso de la ablación como opción terapéutica eficaz<sup>102, 103</sup>. Aunque los ensayos concretos incluidos en estos análisis fueron relativamente pequeños, considerados en conjunto mostraron un beneficio claro con la ablación en comparación con la intervención farmacológica, con reducciones significativas de la mortalidad, el ictus y la hospitalización, en especial en el contexto de la insuficiencia cardíaca congestiva.

### **NUEVA EVIDENCIA QUE RESPALDA EL CONTROL TEMPRANO DEL RITMO**

Aunque el desarrollo de los FAA se ha centrado en gran parte en la erradicación de la FA, la seguridad es también una cuestión importante. Al desarrollar un fármaco únicamente como antiarrítmico auricular, se hizo necesario diseñar un ECA para documentar la seguridad y establecer la posible eficacia respecto a los resultados cardiovasculares principales en los pacientes con FA. El ensayo ATHENA (*A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedaronone 400 mg BID for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from any Cause in Patients with AF/atrial flutter*) se llevó a cabo en 2005–2006 y sigue siendo el ECA más grande de un trata-

miento antiarrítmico para la FA realizado hasta la fecha. Se evaluó el criterio principal formado por la muerte y la hospitalización de causa cardiovascular en 4628 pacientes tratados con dronedarona o con un placebo, en ambos casos además del tratamiento estándar de referencia, que incluía el control de la frecuencia (**tabla 3**)<sup>11</sup>. Los pacientes incluidos en el ensayo habían tenido una FA o un aleteo auricular paroxístico o persistentes en los 6 meses previos a la aleatorización y cumplían  $\geq 1$  factor de riesgo CHADS<sub>2</sub>, con una fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 40\%$  o un crecimiento auricular izquierdo<sup>11</sup>. La mayoría de los pacientes recibieron anticoagulantes orales (ACO) y tratamiento de control de la frecuencia<sup>11, 104</sup>. No se permitió el tratamiento con otros FAA y la ablación de la FA se usó tan solo de forma excepcional, con lo que el grupo de referencia del ensayo ATHENA constituye un grupo de control de la frecuencia<sup>105</sup>. El tratamiento con dronedarona redujo el riesgo de un criterio de valoración principal de hospitalización debida a eventos cardiovasculares inesperados o muerte por cualquier causa, en comparación con el placebo<sup>11, 106</sup>. Además, hubo una reducción nominalmente significativa de los criterios de valoración secundarios con dronedarona en comparación con el grupo de referencia, entre otros en el de muerte de causa cardiovascular (criterio de valoración secundario) y el de ictus (análisis *post hoc*)<sup>11, 104</sup>.

Aunque en el estudio ATHENA se observó que un posible control del ritmo aportaba unos resultados cardiovasculares mejores que los del tratamiento estándar de referencia basado en el control de la frecuencia, el ensayo puso de manifiesto también que la dronedarona era un tratamiento seguro en la población de ese estudio<sup>11</sup>. Los datos observacionales que recogen información sobre la asistencia habitual han reproducido el menor riesgo de hospitalización por eventos cardiovasculares, un criterio de valoración combinado de hospitalización de causa cardiovascular/muerte por cualquier causa y un menor riesgo de proarritmia ventricular en los pacientes tratados con dronedarona en comparación con los tratados con otros FAA<sup>107, 108</sup>. Estos efectos beneficiosos de la dronedarona se han observado también en pacientes con FA y enfermedad coronaria, y en los que han sido tratados con una ablación de la FA antes de la inclusión en el ensayo<sup>12, 105, 109</sup>. Sin embargo, en pacientes hospitalizados con una insuficiencia cardíaca de nueva aparición o inestable que presentan una fracción de eyección reducida, así como en pacientes con una FA o aleteo permanentes de alto riesgo, la dronedarona puede asociarse a resultados clínicos adversos<sup>110, 111</sup>.

**BENEFICIO CLÍNICO DE UN TRATAMIENTO PRECOZ DEL RITMO.** Igual de importante que reconocer el beneficio aportado por las estrategias de control del ritmo en una amplia gama de pacientes, lo es también apreciar la importancia de adoptar este enfoque de forma temprana.

Se ha observado que el tratamiento temprano de control del ritmo en pacientes que han sufrido un primer episodio de FA o que presentan una FA de nueva aparición o paroxística tiene resultados muy prometedores, que están por encima de los beneficios que aporta el control del ritmo en sí<sup>13, 67, 84, 112</sup>. Se ha sugerido que el efecto autopropagante de la FA a través del remodelado estructural de las aurículas subyace en la importancia de tratar la FA de manera temprana para que exista la posibilidad de detener la progresión y facilitar el mantenimiento del ritmo sinusal<sup>113-115</sup>. Dado que con tan solo unos días o semanas de arritmia pueden producirse ya estos cambios auriculares, es posible que el restablecimiento precoz del ritmo sinusal pueda prevenir este daño que puede ser irreversible y reducir el riesgo de ictus que se incrementa ya con tan solo episodios breves de FA asintomática<sup>115, 116</sup>. Los datos del ensayo ATHENA y los datos observacionales del estudio RECORD-AF han mostrado una menor probabilidad de progresión a una FA permanente con el empleo de una estrategia de control del ritmo en comparación con una estrategia de control de la frecuencia<sup>56, 117</sup>.

Recientemente se ha publicado el estudio EAST-AFNET 4 (*Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial*) realizado en pacientes con una FA diagnóstica en los 12 meses previos a la aleatorización que tenían un riesgo de ictus (**tabla 3**) que ha respaldado un tratamiento integral temprano de la FA, lo cual modifica el punto de vista del control temprano del ritmo como concepto terapéutico general<sup>12</sup>. En el estudio, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a la asistencia habitual recomendada en las guías (control de la frecuencia más ACO como tratamiento primario, con la adición de un control del ritmo para el control de los síntomas según las guías de ESC y de AHA/ACC/HRS) o a la asistencia recomendada en las guías más un tratamiento temprano de control del ritmo, consistente habitualmente en FAA o, en menor medida, una ablación, iniciados inmediatamente después de la aleatorización<sup>2, 15, 16, 118</sup>. El criterio de valoración principal fue la combinación de la muerte por causas cardiovasculares, el ictus (isquémico o hemorrágico) y la hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca o un síndrome coronario agudo, que se redujo en un 21% en los pacientes asignados al control temprano del ritmo, en comparación con la asistencia habitual ( $p = 0,005$ )<sup>12</sup>. Cada uno de los componentes del primer criterio de valoración principal fue numéricamente menos frecuente en los pacientes asignados aleatoriamente al control temprano del ritmo, en comparación con la asistencia habitual, mientras que no hubo diferencias en el segundo criterio principal de valoración que fue el número de noches de hospitalización anuales con una u otra estrategia<sup>12</sup>. Además, el criterio de valoración principal de la seguridad (muerte, ictus o eventos adversos graves rela-

cionados con el tratamiento de control del ritmo) no mostró diferencias significativas entre los grupos de aleatorización. En comparación con los pacientes a los que se asignó la asistencia habitual, la frecuencia de los ictus se redujo en aproximadamente una tercera parte y la mortalidad total fue un 16% inferior en los pacientes asignados aleatoriamente a un control temprano del ritmo<sup>12</sup>. Los efectos adversos graves relacionados con el tratamiento de control del ritmo fueron menos frecuentes en los pacientes a los que se aplicó un tratamiento de control del ritmo temprano en comparación con los que recibieron la asistencia habitual, pero se dieron con poca frecuencia, como se observó también en los ensayos STOP-AF First y CABANA, en los que muchos de los efectos adversos asociados anteriormente a los FAA no se observaron<sup>12, 42, 84</sup>.

Un subanálisis reciente del ensayo EAST-AFNET 4 en pacientes con insuficiencia cardíaca (predominantemente pacientes con fracción de eyección preservada) mostró que el primer criterio de valoración principal se produjo con menos frecuencia en los pacientes que recibieron un tratamiento de control temprano del ritmo en comparación con los pacientes que recibieron la asistencia habitual; y que el criterio de valoración principal de seguridad se produjo en el 17,9% de los participantes del grupo de tratamiento de control temprano del ritmo en comparación con el 21,6% de los del grupo de asistencia habitual<sup>119</sup>. Además, también se observaron resultados prometedores en un subanálisis en el que se estratificaron los efectos del tratamiento en el estudio EAST-AFNET 4 en función de que hubiera o no síntomas<sup>120</sup>. Estos datos mostraron un efecto beneficioso uniforme del control temprano del ritmo en comparación con la asistencia habitual, independientemente de que el paciente fuera sintomático o asintomático. Se observó un efecto del tratamiento por lo que respecta al criterio de valoración principal de 0,77 (IC del 95%: 0,57-1,03) en los pacientes asintomáticos, de 0,84 (IC del 95%: 0,66-1,09) en los que tenían síntomas leves o moderados, y de 0,68 (IC del 95%: 0,47-0,99) en los que tenían síntomas graves ( $p$  para la interacción = 0,743)<sup>120</sup>.

Al igual que se observó en los estudios PIAF, AFFIRM y RACE, en el estudio EAST-AFNET 4 no se hallaron diferencias en las puntuaciones de la CdV entre las dos estrategias<sup>12</sup>. Esto era de esperar, ya que el tratamiento de control del ritmo guiado por los síntomas formaba parte de la asistencia habitual según las guías sobre la FA en vigor en ese momento y según las guías actuales sobre la FA<sup>2, 121</sup>. Sin embargo, a diferencia de lo observado en los estudios AFFIRM y RACE, el ictus se produjo con menos frecuencia en el grupo de control temprano del ritmo que en el grupo de control de la frecuencia<sup>12</sup>. El uso de amiodarona y de dronedarona como opciones de FAA en el estudio EAST-AFNET 4 y la disponibilidad de la ablación de la FA en los pacientes en los que fracasaba el trata-

miento con FAA pueden haber contribuido a producir este resultado, dado que pueden utilizarse de forma segura en pacientes con cardiopatías estructurales<sup>10</sup>. En los estudios AFFIRM y RACE, se utilizó con frecuencia el sotalol y en ambos ensayos se dispuso de amiodarona; en el estudio RACE se administró flecainida y propafenona tras la reaparición de la FA.

Como reacción a los resultados del estudio EAST-AFNET 4, se han llevado a cabo otros análisis para explorar la importancia del inicio inmediato del tratamiento de la FA. En el ensayo AFFIRM, los pacientes a los que se había diagnosticado una FA en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio no mostraron diferencias en cuanto a la supervivencia, la hospitalización por causas cardiovasculares o el ictus isquémico entre las estrategias de control de la frecuencia y de control del ritmo, lo cual sugiere la importancia de un inicio temprano del tratamiento, independientemente de la estrategia utilizada<sup>122</sup>. En apoyo de este concepto cabe citar que el inicio de cualquiera de los dos tratamientos  $\leq 1$  año después del diagnóstico se asoció a un menor riesgo de aparición de eventos del criterio de valoración principal combinado de muerte por causas cardiovasculares, ictus isquémico, ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca o infarto agudo de miocardio en un análisis de una base de datos de atención sanitaria de ámbito nacional de Corea, lo cual replica los efectos beneficiosos observados en el ensayo EAST-AFNET 4<sup>123</sup>. En otro análisis realizado en pacientes del registro EORP-AF de ESC-EHRA que cumplieran los criterios de elegibilidad del ensayo EAST-AFNET 4, se observó un efecto similar, aunque la asociación no cumplió los criterios de las pruebas estadísticas rigurosas, debido posiblemente a la edad relativamente joven de la población y al número relativamente bajo de pacientes<sup>43</sup>. Estas observaciones se confirmaron en el estudio de Optum, una gran base de datos de asistencia sanitaria estadounidense, así como en las bases de datos nacionales de Corea y de Taiwán<sup>123-126</sup>. Es importante destacar que estos análisis de datos de salud ordinarios confirmaron la seguridad de un tratamiento temprano de control del ritmo<sup>43, 123, 125, 126</sup>.

Globalmente, se han demostrado los efectos beneficiosos del control temprano del ritmo tanto con el tratamiento farmacológico como con la ablación, que son muy eficaces cuando se utilizan en la FA de inicio reciente<sup>80, 104, 113, 116, 127, 128</sup>. De entre los tratamientos farmacológicos, la dronedarona ha sido el FAA más ampliamente estudiado en cuanto al control del ritmo y a los resultados adversos cardiovasculares en la FA no permanente, especialmente en el ensayo ATHENA<sup>10, 11</sup>. Los análisis *post hoc* según el tiempo de evolución de la FA en este ensayo sugirieron que el efecto de la dronedarona fue más robusto en los pacientes con unos antecedentes de FA/aleteo auricular de duración corta ( $< 3$  meses) o intermedia

( $\geq 3$  meses a  $< 24$  meses) que en los pacientes que tenían unos antecedentes más prolongados ( $\geq 24$  meses)<sup>112</sup>. Sin embargo, la dronedarona no debe utilizarse en pacientes con FA permanente, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o una descompensación/hospitalización reciente por insuficiencia cardíaca. En un metanálisis reciente se observó que los pacientes con un tiempo entre el diagnóstico y la ablación más corto ( $\leq 1$  año) tenían un riesgo de recurrencia de la FA inferior al de los pacientes con un tiempo más largo ( $> 1$  año)<sup>129</sup>. Los resultados del ensayo ATTEST (*Atrial Fibrillation Progression Trial*) pusieron de manifiesto que la ablación precoz como parte de la asistencia estándar era superior al tratamiento con FAA solos para retrasar la progresión de la FA paroxística recurrente a una FA persistente, y que el efecto era evidente al año de seguimiento y se mantenía a lo largo de 3 años<sup>14</sup>. Se han observado efectos beneficiosos robustos similares de la ablación como tratamiento de primera línea en una serie de ensayos; y como resultado del reciente estudio STOP-AF First, que ha investigado los resultados de la ablación con criobalón cuando se utiliza como tratamiento inicial en pacientes con FA paroxística que no han recibido tratamiento de control del ritmo, esta técnica ha sido aprobada recientemente como tratamiento de primera línea para la FA en los Estados Unidos<sup>13, 83, 84, 85, 89</sup>. Los análisis de los ensayos CASTLE-AF, CABANA y otros estudios respaldaron el empleo de la ablación precoz en pacientes con FA e insuficiencia cardíaca para prevenir la progresión, ya que se observaron mejoras de los resultados clínicos superiores en los pacientes que se encontraban en las clases funcionales de insuficiencia cardíaca inferiores<sup>130</sup>. Serán necesarios nuevos análisis para evaluar plenamente si la progresión de la FA a formas más persistentes puede prevenirse mediante el control temprano del ritmo, además de reducir el riesgo de resultados cardiovasculares adversos.

Aunque es posible que la ablación percutánea auricular izquierda sea el mejor tratamiento, la disponibilidad de recursos no permite utilizarla en todos los casos. Hay que mejorar el tratamiento con FAA y simplificar la ablación percutánea para aumentar la utilidad clínica del control del ritmo. El mundo académico y la industria farmacéutica siguen buscando nuevos FAA más eficaces y seguros, como los inhibidores del canal de potasio activado por el calcio de baja conductancia (SK), los inhibidores del canal de potasio sensible al ácido relacionado con TWIK (TASK-1), la inhibición del canal de sodio lento y los inhibidores multicanal; así como métodos de ablación alternativos, como la ablación de campo pulsado o la electroporación<sup>131-136</sup>. Se están explorando de manera creciente posibles mejoras del tratamiento quirúrgico para los casos más resistentes<sup>137</sup>.

En la práctica clínica real, el inicio rápido del tratamiento puede verse obstaculizado por la naturaleza, a menudo

asintomática, de la FA temprana. Sin embargo, los programas informales de detección sistemática y la introducción de dispositivos sanitarios móviles, como los relojes inteligentes, han aumentado las tasas de detección de la FA<sup>138</sup>. Una revisión sistemática determinó que el examen de detección sistemática en un solo punto temporal en la población ambulatoria general tiene la posibilidad de identificar un nuevo caso tratable de FA por cada 83 personas de edad  $\geq 65$  años examinadas<sup>139</sup>. Además, el aprovechamiento de los datos del pulso captados por sensores portátiles, como los relojes inteligentes, cada vez más omnipresentes, puede facilitar la detección de la FA a gran escala y, como resultado de la investigación en curso en este ámbito, varios dispositivos móviles sanitarios han sido autorizados recientemente por la *Food and Drug Administration* de EE. UU. para su uso clínico en la detección de la FA<sup>138, 140, 141</sup>. Es posible que esto conduzca a un aumento explosivo de los casos tempranos, pero a menudo asintomáticos, de FA. No se ha explorado aún por completo cuál es el mejor tratamiento de estos casos, pero su identificación brindará una oportunidad de abordar la enfermedad en una etapa muy temprana y de elaborar esquemas para determinar la forma de tratamiento del ritmo cuyo uso deba considerarse, por ejemplo mediante el uso de puntuaciones clínicas o de inteligencia artificial<sup>142, 143</sup>.

## CONCLUSIONES

Los resultados alentadores de ensayos recientes respaldan el empleo del control del ritmo como estrategia que puede ser importante en las fases iniciales de la FA, y ello podría constituir un avance importante para reducir al mínimo la carga de la FA tanto para los pacientes como para los servicios de asistencia sanitaria en todo el mundo (**figura 3**). En consecuencia, se está produciendo un cambio de paradigma (**ilustración central**) tendente a ofrecer un control precoz del ritmo a todos los pacientes con una FA de diagnóstico reciente, que no se refleja aún en las guías actuales. Puede ser necesario también un control concomitante de la frecuencia hasta (o a menos) que el control del ritmo sea plenamente eficaz; el control de la frecuencia sin un tratamiento concomitante de control del ritmo en los pacientes resistentes a este último es mejor entenderlo y describirlo como una estrategia para la fase final en el tratamiento de control de la frecuencia.

La evidencia disponible respalda una intervención temprana en todos los pacientes con una FA que no haya llegado a ser de larga evolución, y en ellos puede ser eficaz para reducir la miocardiopatía auricular estructural irreversible, los síntomas no controlables y/o los ictus en los pacientes en riesgo. El control del ritmo continúa desempeñando también un papel importante en el control de los síntomas en los pacientes con una FA más avanzada y puede ser preferible en los pacientes de menor edad y los

que tienen riesgo de ictus. En los pacientes con FA e insuficiencia cardíaca, la ablación percutánea puede ser preferible a los FAA debido a las dificultades existentes para optimizar la estrategia farmacológica en esa población<sup>2</sup>.

Dados sus posibles beneficios, en general se considera que alcanzar y mantener un ritmo sinusal constituye un objetivo importante en el tratamiento de la FA. La evolución continuada del tratamiento de la FA conducirá al desarrollo de FAA con un perfil de seguridad mejor que el de los FAA anteriores, y es posible que la mejora en los tratamientos de ablación no solo reduzca sino que prácticamente elimine las recurrencias de la FA, en especial al aplicarla en una fase temprana del curso de la enfermedad<sup>2, 144</sup>. Un mejor conocimiento de los mecanismos que inician la FA permitirá mejorar también los resultados a largo plazo del control del ritmo.

A la vista de la evidencia aportada por los ECA iniciales y por los registros, los objetivos principales del control del ritmo han sido anteriormente reducir los síntomas asociados a la FA, incluidos los generados por la intolerancia al ejercicio y los aparecidos tras la cardioversión, así como mejorar la CdV en los pacientes con FA<sup>2</sup>. Sin embargo, la práctica clínica actual se está desplazando hacia el enfoque de ofrecer un control del ritmo, no solo para los síntomas persistentes, sino también para reducir el riesgo de resultados cardiovasculares adversos en los pacientes con una FA de nueva aparición o de diagnóstico reciente<sup>2, 16, 145, 146</sup>. El tratamiento temprano de la FA no es solo una posibilidad, sino que está pasando a ser algo necesario a medida que los exámenes médicos de detección informales y la identificación de la FA por parte del público no médico van siendo cada vez más frecuentes.

Dadas las oportunidades que ofrece el tratamiento de control del ritmo para reducir la carga de la FA y detener la progresión, el control del ritmo es algo que debe ofrecerse a los pacientes de manera más amplia para evitar condenarles a un posible período de muchos años de FA sintomática y a una anticoagulación obligatoria.

**AGRADECIMIENTOS** Se dispuso de ayuda editorial por parte de Louise Gildea, PhD, y Heather Shawcross, PhD, de Fishawack Communications Ltd, financiada por Sanofi. Los autores expresan su agradecimiento a Wanda Stipek, PharmD, BCPS, (Sanofi) por la coordinación para la elaboración, la facilitación de los comentarios con los autores y la revisión crítica del manuscrito; así como a Mattias Wieloch, MD, PhD, (Sanofi) por su revisión crítica de este manuscrito.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Este trabajo contó con el apoyo de Sanofi únicamente para la ayuda editorial en la preparación del artículo. El Dr. Camm ha recibido pagos por consultoría de Allergan, Arca, Acesion, Incarda, Menarini, Milestone,

Sanofi, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Pfizer, Boston Scientific, Abbott, Biotronik, Medtronic y Johnson and Johnson; y ha recibido subvenciones para su centro de Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo y Pfizer/Bristol Myers Squibb. El Dr. Naccarelli ha recibido pagos como consultor de ARCA, Sanofi, Janssen, GlaxoSmithKline, Omeicos, Milestone y Acesion. El Dr. Mittal ha recibido pagos como consultor de Abbott, Baylis Medical, Boston Scientific, Medtronic, Philips y Sanofi. El Dr. Crijns ha recibido pagos como consultor/asesor/conferenciante de Acesion, Incarda, Sanofi, Roche, Ksyos, Corsano Health y DZHK; ha recibido apoyo para actividades de formación de Medtronic, Abbott y Boston Scientific; y ha contado con el apoyo de ZonMw (subvención número 104021005 - RACE 9). El Dr. Hohnloser ha recibido pagos por consultoría de Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Boston Scientific, Daiichi-Sankyo, Gilead, Johnson & Johnson, Medtronic, Pfizer, Sanofi, Servier y Zoll; y ha recibido pagos por conferencias de Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Pfizer, Sanofi y Medtronic. El Dr. Ma ha recibido honorarios de Bristol Myers Squibb, Pfizer, Johnson & Johnson, Boehringer Ingelheim y Bayer por dictar conferencias; no ha recibido pagos personales. El Dr. Natale ha sido consultor de Abbott, Baylis, Biosense Webster, Boston Scientific, Biotronik y Medtronic. El Dr. Turakhia ha recibido pagos personales de Medtronic Inc, Abbott, Biotronik, Sanofi, Pfizer, Bayer, Myokardia, Johnson and Johnson, Milestone Pharmaceuticals, InCarda Pharmaceuticals, 100Plus, AliveCor, Acutus Medical y BrightInsight; ha recibido subvenciones de Bristol

Myers Squibb, la *American Heart Association*, Apple, Bayer y la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos; y es editor de *JAMA Cardiology*. El Dr. Kirchof ha recibido apoyo para investigación en proyectos de ciencia básica, traslacional y clínica de la Unión Europea, British Heart Foundation, Leducq Foundation, Medical Research Council (Reino Unido), Centro de Investigación Cardiovascular de Alemania, y de varias empresas farmacéuticas y de dispositivos médicos con actividad en el campo de la fibrilación auricular; ha recibido honorarios de varias de estas empresas en el pasado, pero no en los últimos 3 años; consta en 2 patentes de las que es titular la University of Birmingham (tratamiento de la fibrilación auricular WO 2015140571 y marcadores para la fibrilación auricular WO 2016012783); y ha contado con la financiación parcial de la Unión Europea para BigData@Heart (contrato EU IMI 116074), AFFECT-AF (contrato 847770), y MAESTRIA (contrato 965286), British Heart Foundation (PG/17/30/32961 y PG/20/22/35093; AA/18/2/34218), Centro de Investigación Cardiovascular de Alemania financiado por el Ministerio de Educación e Investigación de Alemania (DZHK) y la Leducq Foundation.

---

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Prof. A. John Camm, St George's University of London, Cranmer Terrace, London, SW17 ORE, Reino Unido. Correo electrónico: jcam@mgu.ac.uk. Twitter: @johncamm.

## BIBLIOGRAFÍA

- Andrade J, Khairy P, Dobromir D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation. *Circ Res*. 2014;114:1453-1468.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, 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(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44:3357-3364.
- Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, et al. Searching for atrial fibrillation poststroke: a white paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019;140:1834-1850.
- Ahn J, Kim HJ, Choe JC, et al. Treatment strategies for atrial fibrillation with left ventricular systolic dysfunction: meta-analysis. *Circ J*. 2018;82:1770-1777.
- Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105:226-238.
- Depoorter L, Sels L, Deschodt M, Van Grootven B, Van der Linden L, Tournoy J. Clinical outcomes of rate vs rhythm control for atrial fibrillation in older people: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2020;37:19-26.
- Sethi NJ, Feinberg J, Nielsen EE, Sañ S, Gluud C, Jakobsen JC. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0186856.
- Endo A, Kohsaka S, Suzuki S, et al. Impact of drug alteration to maintain rhythm control in paroxysmal atrial fibrillation. Subanalysis from J-RHYTHM study. *Circ J*. 2010;74:870-875.
- Heijman J, Hohnloser SH, Camm AJ. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: lessons from the past and opportunities for the future. *EP Europace*. 2021;23:ii14-ii22.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-678.
- Kirchof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383:1305-1316.
- Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4):305-315.
- Kuck KH, Lebedev DS, Mikhaylov EN, et al. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). *Europace*. 2021;23:362-369.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-e76.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-132.
- Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:1789-1794.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-1833.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834-1840.
- Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-2677.
- Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1690-1696.
- Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM study. *Circ J*. 2009;73:242-248.
- Fosbol EL, Holmes DN, Piccini JP, et al. Provider specialty and atrial fibrillation treatment strategies in United States community practice: findings from the ORBIT-AF registry. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000110.

24. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC guidelines on atrial fibrillation: primary results of the Prevention of Thromboembolic Events- European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16:6-14.
25. Rienstra M, Van Gelder IC, Hagens VE, Veeger NJ, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ. Mending the rhythm does not improve prognosis in patients with persistent atrial fibrillation: a subanalysis of the RACE study. *Eur Heart J*. 2006;27:357-364.
26. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018;39:2987-2996.
27. Nguyen BO, Crijns H, Tijssen JGP, et al. Long-term outcome of targeted therapy of underlying conditions in patients with early persistent atrial fibrillation and heart failure: data of the RACE 3 trial. *Europace*. Published online November 13, 2021. <https://doi.org/10.1093/europace/euab270>
28. Hagens VE, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *Am Heart J*. 2005;149:1106-1111.
29. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, et al. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1298-1306.
30. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Van Gelder IC. Enhanced cardiovascular morbidity and mortality during rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation in hypertensives: data of the RACE study. *Eur Heart J*. 2007;28:741-751.
31. Slee A, Saksena S. Impact of initial heart failure emergence on clinical outcomes of atrial fibrillation patients in the AFFIRM trial. *Am Heart J*. 2020;220:1-11.
32. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004;109:1509-1513.
33. Wyse DG, Slee A, Epstein AE, et al. Alternative endpoints for mortality in studies of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM study experience. *Heart Rhythm*. 2004;1:531-537.
34. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1185-1191.
35. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149:650-656.
36. Dorian P, Jung W, Newman D, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1303-1309.
37. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119:448-e441-e419.
38. van den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE, et al. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. *Eur Heart J*. 2001;22:247-253.
39. Hagens VE, Rancho AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:241-247.
40. Grönfeldt GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2003;24:1430-1436.
41. Ha AC, Breithardt G, Camm AJ, et al. Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation treated with rhythm control versus rate control: insights from a prospective international registry (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation: RECORD-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:896-904.
42. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1275-1285.
43. Proietti M, Vitolo M, Harrison SL, et al. 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*. 2021;11(1):70-84. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01914-y>
44. Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1059-1068.
45. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:333-340.
46. Samuel M, Khairy P, Champagne J, et al. Association of atrial fibrillation burden with health-related quality of life after atrial fibrillation ablation: substudy of the Cryoballoon vs Contact-Force Atrial Fibrillation Ablation (CIRCA-DOSE) randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6(11):1324-1328. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3063>
47. Biase LD, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device. *Circulation*. 2016;133:1637-1644.
48. Gupta D, Vijgen J, Potter TD, et al. Quality of life and healthcare utilisation improvements after atrial fibrillation ablation. *Heart*. 2021;107:1296.
49. Geng M, Lin A, Nguyen TP. Revisiting antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: reviewing lessons learned and redefining therapeutic paradigms. *Front Pharmacol*. 2020;11:581837. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.581837>
50. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, 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;380:238-246.
51. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*. 2004;351:2384-2391.
52. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:913-920.
53. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352:1861-1872.
54. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2000;342:913-920.
55. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125:381-389.
56. Camm AJ, Breithardt G, Crijns H, et al. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation: RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:493-501.
57. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:258-262.
58. Testa L, Biondi-Zoccai GG, Dello Russo A, Bellocchi F, Andreotti F, Crea F. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2005;26:2000-2006.
59. Kumana CR, Cheung BM, Cheung GT, Ovedal T, Pederson B, Lauder IJ. Rhythm vs rate control of atrial fibrillation meta-analysed by number needed to treat. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:347-354.
60. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004;109:1973-1980.
61. 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;9:Cd005049.
62. Ionescu-Iutu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2012;172:997-1004.
63. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324:781-788.
64. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992;327:227-233.



65. Waldo AL, Camm AJ, deRuyster H, et al. Survival with oral d-sotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: rationale, design, and methods (the SWORD trial). *Am J Cardiol*. 1995;75:1023-1027.
66. Camm AJ, Karam R, Pratt CM. The Azimilide Post-Infarct Survival Evaluation (ALIVE) trial. *Am J Cardiol*. 1998;81:35d-39d.
67. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. 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;321:1261-1274.
68. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart*. 2017;103:368-376.
69. Naccarelli GV, Filippone EJ, Foy A. Do mineralocorticoid receptor antagonists suppress atrial fibrillation/flutter? *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(2):153-155.
70. Rahimi K, Emberson J, McGale P, et al. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;342:d1250.
71. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:828-835.
72. Yang Q, Qi X, Li Y. The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:99.
73. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:123.
74. Zhang Z, Zhang X, Korantzopoulos P, et al. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:96.
75. Alexandre J, Dolladille C, Doutesnel L, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on atrial fibrillation occurrence: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression to identify modifying factors. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013267.
76. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part 1: primary prevention. *Europace*. 2011;13:308-328.
77. Li H-L, Lip GYH, Feng Q, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:100.
78. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357:987-999.
79. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedronarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:597-605.
80. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:349-361.
81. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018;20:157-208.
82. Rehman KA, Wazni OM, Barakat AF, et al. Life-threatening complications of atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol EP*. 2019;5(3):284-291.
83. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;367:1587-1595.
84. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4):316-324. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029554>
85. Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, et al. Cryoballoon ablation vs antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23:1033-1041.
86. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:22-28.
87. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118:2498-2505.
88. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354:934-941.
89. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1713-1723.
90. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2340-2347.
91. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multicentre, randomized, controlled study (Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation study). *Eur Heart J*. 2006;27:216-221.
92. Krittayaphong R, Raungrattanaamporn O, Bhuripanyo K, et al. A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai*. 2003;86(suppl 1):S8-S16.
93. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311:692-700.
94. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293:2634-2640.
95. Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, et al. Recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in the CABANA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:3105-3118.
96. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure. *Circulation*. 2021;143:1377-1390.
97. Turagam MK, Garg J, Whang W, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med*. 2019;170:41-50.
98. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2373-2383.
99. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-427.
100. Packer M, Kowey PR. Building castles in the sky. *Circulation*. 2018;138:751-753.
101. Willems S, Meyer C, de Bono J, et al. Cabins, castles, and constant hearts: rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2019;40:3793-3799.
102. Barra S, Baran J, Narayanan K, et al. Association of catheter ablation for atrial fibrillation with mortality and stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018;266:136-142.
103. Saglietto A, De Ponti R, Di Biase L, et al. Impact of atrial fibrillation catheter ablation on mortality, stroke, and heart failure hospitalizations: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31:1040-1047.
104. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedronarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation*. 2009;120:1174-1180.
105. Vamos M, Calkins H, Kowey PR, et al. Efficacy and safety of dronedronarone in patients with a prior ablation for atrial fibrillation/flutter: insights from the ATHENA study. *Clin Cardiol*. 2020;43:291-297.
106. Torp-Pedersen C, Crijns HJGM, Gaudin C, et al. Impact of dronedronarone on hospitalization burden in patients with atrial fibrillation: results from the ATHENA study. *EP Europace*. 2011;13:1118-1126.
107. Goehring EL, Bohn RL, Pezzullo J, et al. Outcomes associated with dronedronarone use in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2020;135:77-83.
108. Friberg L. Ventricular arrhythmia and death among atrial fibrillation patients using antiarrhythmic drugs. *Am Heart J*. 2018;205:118-127.
109. Pisters R, Hohnloser SH, Connolly SJ, et al. Effect of dronedronarone on clinical end points in patients with atrial fibrillation and coronary heart

- disease: insights from the ATHENA trial. *Europace*. 2014;16:174-181.
110. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2678-2687.
111. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268-2276.
112. Blomström-Lundqvist C, Marrouche N, Connolly S, et al. Efficacy and safety of dronedarone by atrial fibrillation history duration: Insights from the ATHENA study. *Clin Cardiol*. 2020;43:1469-1477.
113. Cosio FG, Aliot E, Botto GL, et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace*. 2008;10:21-27.
114. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91:265-325.
115. Nattel S, Guasch E, Savelieva I, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J*. 2014;35:1448-1456.
116. Kirchhof P. Can we improve outcomes in AF patients by early therapy? *BMC Med*. 2009;7:72.
117. Page RL, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Rhythm- and rate-controlling effects of dronedarone in patients with atrial fibrillation (from the ATHENA trial). *Am J Cardiol*. 2011;107:1019-1022.
118. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention trial. *Am Heart J*. 2013;166:442-448.
119. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, et al. Early rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation*. 2021;144(11):845-858. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.056323>
120. Willems S, Borof K, Brandes A, et al. Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J*. 2021;43(12): 1219-1230. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab593>
121. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-2747.
122. Yang E, Tang O, Metkus T, et al. The role of timing in treatment of atrial fibrillation: an AFFIRM substudy. *Heart Rhythm*. 2021;18:674-681.
123. Kim D, Yang PS, You SC, et al. Treatment timing and the effects of rhythm control strategy in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2021;373:n991.
124. Dickow J, Van Houten HK, Sangaralingham LR, et al. Generalizability of the EAST-AFNET 4 trial: assessing outcomes of early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2021;42(suppl 1):ehab724. 0441.
125. Chao T, Chan YH, Lip GYH, Chen SA. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42. ehab724.0587.
126. Kim D, Yang PS, You SC, et al. Comparative effectiveness of early rhythm control versus rate control for cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e023055
127. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2008;117: 1518-1525.
128. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med*. 1999;340:1849-1854.
129. Chew DS, Black-Maier E, Loring Z, et al. Diagnosis-to-ablation time and recurrence of atrial fibrillation following catheter ablation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e008128.
130. Sohns C, Zintl K, Zhao Y, et al. Impact of left ventricular function and heart failure symptoms on outcomes post ablation of atrial fibrillation in heart failure: CASTLE-AF Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e008461.
131. Yan Y, Skarsfeldt MA, Diness JG, Bentzen BH. Small conductance calcium activated K(+) channel inhibitor decreases stretch induced vulnerability to atrial fibrillation. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;37: 100898.
132. Wiedmann F, Beyersdorf C, Zhou XB, et al. Treatment of atrial fibrillation with doxapram: TASK-1 potassium channel inhibition as a novel pharmacological strategy. *Cardiovasc Res*. Published online May 24, 2021. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab177>
133. Leelapatana P, Thongprayoon C, Prasitlumkum N, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, Chokesuwattanakul R. Role of ranolazine in the prevention and treatment of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diseases*. 2021;9.
134. Chen W, Gan L, Wang Y. Characteristics of hERG and hNav1.5 channel blockade by sulcardine sulfate, a novel anti-arrhythmic compound. *Eur J Pharmacol*. 2019;844:130-138.
135. Reddy VY, Dukkupati SR, Neuzil P, et al. Pulsed field ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 1-year outcomes of IMPULSE, PEF-CAT, and PEF-CAT II. *J Am Coll Cardiol EP*. 2021;7:614- 627.
136. McBride S, Avazzadeh S, Wheatley AM, et al. Ablation modalities for therapeutic intervention in arrhythmia-related cardiovascular disease: focus on electroporation. *J Clin Med*. 2021:10.
137. Badhwar V. Robotic-assisted biatrial Cox-maze ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Published online October 5, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.09.053>
138. Ding EY, Marcus GM, McManus DD. Emerging technologies for identifying atrial fibrillation. *Circ Res*. 2020;127:128-142.
139. Lowres N, Olivier J, Chao T-F, et al. Estimated stroke risk, yield, and number needed to screen for atrial fibrillation detected through single time screening: a multicountry patient-level meta-analysis of 141,220 screened individuals. *PLoS Med*. 2019;16:e1002903.
140. Tison GH, Sanchez JM, Ballinger B, et al. Passive detection of atrial fibrillation using a commercially available smartwatch. *JAMA Cardiol*. 2018;3:409-416.
141. Dörr M, Nothgriff V, Brasier N, et al. The WATCH AF trial: SmartWATCHes for detection of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol EP*. 2019;5:199-208.
142. Kim RS, Simon S, Powers B, et al. Machine learning methodologies for prediction of rhythm-control strategy in patients diagnosed with atrial fibrillation: observational, retrospective, case-control study. *JMIR Med Inform*. 2021;9:e29225.
143. Malavasi VL, Vitolo M, Colella J, et al. Rhythm- or rate-control strategies according to 45-AF characterization scheme and long-term outcomes in atrial fibrillation patients: the FAMo (Fibrillazione Atriale in Modena) cohort. *Intern Emerg Med*. Published online December 2, 2021. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02890-x>
144. Son YJ, Baek KH, Lee SJ, Seo EJ. Health-related quality of life and associated factors in patients with atrial fibrillation: an integrative literature review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16.
145. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: Diagnosis and Management. 2021. Accessed January 10, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng196>
146. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Heart Rhythm*. 2017;14:e445-e494.
147. Carlsson J, Boos C. Confounding factors in rate versus rhythm control trials in patients with atrial fibrillation: lessons from the strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) pilot study. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7:122-126.
148. The Japanese Guidelines for Atrial Fibrillation Management. [In Japanese. *Jpn Circ J*. 2001;65: 931-979.
149. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-2429.
150. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:e1-e88.

**PALABRAS CLAVE** fármacos antiarrítmicos, progresión de la fibrilación auricular, ablación percutánea, intervención precoz, fibrilación auricular de nueva aparición, fibrilación auricular paroxística