



ESCUELA DE DOCTORADO  
INTERNACIONAL DE LA USC

José Nicolás  
López Canoa

Tesis doctoral

BIOMARCADORES DEL TEJIDO  
ADIPOSO EPICÁRDICO PARA  
LA CARACTERIZACIÓN  
AURICULAR DE PACIENTES  
CON FIBRILACIÓN  
AURICULAR

Santiago de Compostela, 2022





TESIS DE DOCTORADO

**BIOMARCADORES DEL TEJIDO  
ADIPOSO EPICÁRDICO PARA LA  
CARACTERIZACIÓN AURICULAR DE  
PACIENTES CON FIBRILACIÓN  
AURICULAR**

José Nicolás López Canoa

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO  
DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2022







## DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

D. José Nicolás López Canoa

Título de la tesis: Biomarcadores del tejido adiposo epicárdico para la caracterización auricular de pacientes con fibrilación auricular

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
- 4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En Santiago de Compostela, a 25 de octubre de 2022

**Fdo:**





## AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

“BIOMARCADORES DEL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO PARA LA  
CARACTERIZACIÓN AURICULAR DE PACIENTES CON FIBRILACIÓN  
AURICULAR”

D. José Ramón González-Juanatey y D. Moisés Rodríguez-Mañero

INFORMAN:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D. José Nicolás López Canoa, bajo nuestra dirección/tutorización, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declara también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de COMPENDIO DE PUBLICACIONES en los que la participación del doctorando fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, a 25 de octubre de 2022

**Fdo:**





## **CONFLICTOS DE INTERÉS**

El doctorando declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis doctoral.



*A mi hermano Pedro*



## AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis directores, Moisés Rodríguez Mañero y José Ramón González Juanatey, por la confianza y por creer en este proyecto desde sus inicios.

A Sonia Eiras, por tu generosidad y dedicación a lo largo de estos casi cinco años.

Al personal de la Unidad de Arritmias del CHUS y del Grupo de Cardiología Traslacional del IDIS, por que sin vosotros este proyecto no hubiese sido posible.

A mis padres y a mis hermanos, por confiar siempre en mí e inspirarme a ser mejor persona.

A Alba, por tu apoyo incondicional y empeño en sacar lo mejor de mí.

A mi hijo Pedro, por mostrarme lo que de verdad importa.



## ÍNDICE

RESUMEN .....	17
1. INTRODUCCIÓN .....	23
1.1 FIBRILACIÓN AURICULAR .....	23
1.2 TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO.....	31
2. HIPÓTESIS .....	37
3. OBJETIVOS .....	41
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	45
5. RESULTADOS .....	51
5.1. ARTÍCULO 1: “Plasma FABP4 levels are associated with left atrial fat volume in persistent atrial fibrillation and predict recurrence after catheter ablation” .....	51
5.2. ARTÍCULO 2: “Sex-related differences of fatty acid-binding protein 4 and leptin levels in atrial fibrillation”.....	53
5.3. ARTÍCULO 3: “The Role of Fatty Acid-Binding Protein 4 in the Characterization of Atrial Fibrillation and the Prediction of Outcomes after Catheter Ablation”.....	55
6. DISCUSIÓN.....	59
7. CONCLUSIONES.....	79
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	83



## RESUMEN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia clínica más frecuente en todo el mundo y su incidencia y prevalencia está en aumento en paralelo con el envejecimiento de la población y la pandemia de la obesidad. Estos factores predisponen a la acumulación de tejido adiposo epicárdico (TAE), que tiene la capacidad de modular el sistema cardiovascular y contribuir al desarrollo de arritmias, en especial la FA.

Los efectos del TAE pueden ser tanto locales como sistémicos, y se ha puesto de manifiesto que algunas adipoquinas secretadas por el TAE podrían tener un papel en la patogenia de la FA y explicar esta interacción. Recientemente, se ha identificado a la proteína transportadora de ácidos grasos 4 (FABP4) como un nuevo biomarcador de riesgo de FA. La FABP4 es una chaperona de ácidos grasos y otros lípidos secretada por los adipocitos, mayoritariamente, y por los macrófagos. Se sugiere que, bajo condiciones patológicas, como en la obesidad, la expresión y regulación de FABP4 se ve alterada y contribuye a la inflamación del TAE. En consecuencia, la elevación de los niveles circulantes de FABP4 ha sido ampliamente relacionada con la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, y las enfermedades cardiovasculares. El estudio de la relación entre los niveles plasmáticos de adipoquinas (principalmente FABP4), como indicador de TAE, y la FA es el eje central de este trabajo de tesis.

En primer lugar, nuestro objetivo era encontrar una adipoquina como indicadora de volumen de TAE medido por tomografía computarizada (TC) en pacientes con FA antes de la ablación con catéter. Medimos los niveles de tres adipoquinas (FABP4, leptina y perilipina) en las muestras de sangre auricular y periférica que se extrajeron de 70 pacientes justo antes del procedimiento de ablación. En línea con estudios previos, nuestro trabajo muestra que los pacientes con FA persistente tienen un volumen de TAE, a nivel de aurícula izquierda (AI), más alto que aquellos con FA paroxística. El hallazgo principal es que las concentraciones de FABP4, tanto locales (en la AI) como sistémicas, son un buen indicador del volumen de TAE de AI en pacientes con FA persistente, pero no en aquellos con FA paroxística. De igual modo, los niveles circulantes de FABP4 fue mejor predictor de recurrencia de FA después de la ablación que el propio volumen de TAE, lo que sugiere que FABP4 no es sólo un indicador de la cantidad de TAE en la AI, sino que también podría ser un marcador del grado de inflamación de esta. Además, los niveles de FABP4 y de leptina fueron ligeramente más altos en sangre periférica que en sangre auricular, en probable relación con una mayor adiposidad extracardíaca.

En segundo lugar, analizamos las diferencias en los niveles de FABP4 y leptina en función del sexo y de la carga de FA. Para ello, medimos las concentraciones de estas dos adipoquinas en un total de 322 sujetos, de los cuales 217 pertenecen a la cohorte de casos (pacientes con FA que se remiten para un procedimiento de ablación) y 105 casos a la cohorte de control, que incluye pacientes sin historia de FA que se sometieron a una TC cardíaca por otras indicaciones clínicas. Encontramos una relación positiva entre los niveles plasmáticos de FABP4 con la edad, el índice de masa corporal (IMC) y el sexo

femenino. También encontramos diferencias en los niveles de FABP4 en función de la carga de FA, siendo estos más altos en la cohorte de casos con FA que en la cohorte de control, independientemente de la edad, del IMC y del sexo. Asimismo, el hallazgo más relevante es que después de dividir a la población a estudio en función del sexo, estas diferencias de los niveles de FABP4 según la carga de FA se mantiene en las mujeres, pero no en los hombres. Estos resultados respaldan el papel de la FABP4 en el desarrollo de la FA y pueden ayudar a explicar las diferencias específicas relacionadas con el sexo.

En tercer lugar, proponemos que los niveles circulantes de FABP4 podrían representar un marcador de remodelado auricular patológico, asociado con un incremento en la tasa de recurrencia tras la ablación con catéter en pacientes con FA persistente. Así, en una muestra de 299 casos consecutivos que acuden para ablación de las venas pulmonares, los niveles de FABP4 fueron predictores independientes de las áreas de bajo voltaje (ABV) registradas en el mapeo electroanatómico. Las ABV se correlacionan con la fibrosis identificada por resonancia magnética y se consideran un parámetro subrogado de la progresión de la cardiopatía auricular. Por el contrario, los niveles de leptina y galectina-3 no han sido predictores de ABV en nuestra muestra. Sin embargo, la evaluación de las ABV no está disponible con anterioridad al procedimiento de ablación, lo que limita su uso en la estratificación previa de los pacientes candidatos a un procedimiento invasivo. En nuestro trabajo, proponemos un score que combina el tipo de FA (basado en el patrón temporal) con los niveles periféricos de FABP4 estratificados por encima o por debajo de la mediana (20 ng/mL). Este score permite reclasificar a los pacientes con patrones persistentes de una manera más eficiente que la clasificación clínica tradicional de la

JOSÉ NICOLÁS LÓPEZ CANOA

FA, identificando a un subgrupo de pacientes (FA persistente de larga duración con niveles de FABP4 >20 ng/mL) en los que la tasa de éxito fue muy baja.

En suma, este trabajo de tesis puede contribuir a una mejor comprensión de la interacción entre el TAE y la FA y, potencialmente, al desarrollo de estrategias terapéuticas alternativas.

# 1. INTRODUCCIÓN

---



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 FIBRILACIÓN AURICULAR

### Definición y epidemiología

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular que ocurre cuando una activación eléctrica auricular descoordinada comienza a dispararse en las aurículas y, en consecuencia, provoca contracciones auriculares irregulares e ineficaces (1). Electrocardiográficamente, la FA se caracteriza por la presencia de ondas P rápidas, irregulares y fibrilatorias que varían en tamaño, forma y tiempo, generando intervalos R-R irregulares cuando la conducción aurículo-ventricular no está comprometida (2).

La FA es la arritmia más común en todo el mundo y su incidencia y prevalencia están en aumento en paralelo con la obesidad y el envejecimiento de la población (3),(4). En España, se estima que en mayores de 40 años la prevalencia de fibrilación auricular puede ser mayor del 4% (5). Dada la repercusión clínica y la asociación con un incremento de la morbimortalidad (especialmente por accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca), la FA representa un problema de salud pública de primer orden.

### Fisiopatología y factores de riesgo

La fisiopatología de la FA abarca una interacción compleja entre factores desencadenantes, factores perpetuadores y sustrato arritmogénico. La concepción general es que los paroxismos de FA son iniciados por un “disparador” que comúnmente se origina en las venas pulmonares, las cuales tienen una arquitectura y propiedades que facilitan la reentrada y la actividad ectópica (posdespolarización temprana o tardía) (6). Si bien la FA puede ocurrir en ausencia de alteraciones auriculares conocidas, el sustrato arritmogénico es clave en la estabilización de las reentradas y perpetuación de la FA (7). Este sustrato vulnerable podría generarse por una predisposición genética, por una desregulación neurohormonal y/o por cambios moleculares e histológicos como la fibrosis, la infiltración grasa, la inflamación, la isquemia, o el remodelado vascular. Estos cambios mejoran la ectopia, estabilizan las reentradas, deterioran la conducción anisotrópica normal, provocan disfunción contráctil, y facilitan un estado de hipercoagulabilidad (8). La propia FA en sí misma (“FA propicia FA”) agrava muchos de estos mecanismos, lo que contribuye a explicar su carácter progresivo.

La mayoría de los factores de riesgo cardiovascular conocidos, modificables y no modificables, se asocian con un mayor riesgo de FA. Aunque ocasionalmente se observa en personas jóvenes y aparentemente sanas, el envejecimiento es el factor de riesgo independiente más consistente en todos los grupos étnicos (9). La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo a nivel mundial y la comorbilidad más frecuente asociada con esta arritmia (10). El riesgo de FA se asocia linealmente con el índice de masa corporal (IMC), de modo que la pandemia de la obesidad es

actualmente una fuerza impulsora clave en el aumento global de la incidencia y prevalencia de la FA (4). Otros factores de riesgo conocidos para la FA son el sedentarismo, el ejercicio físico de resistencia excesivo, el consumo de alcohol y drogas, el tabaquismo, la dislipemia, la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica, la apnea obstructiva del sueño, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la aterosclerosis, las cardiopatías estructurales, las enfermedades inflamatorias y las enfermedades críticas agudas.

### Presentación clínica

La presentación clínica de la FA puede abarcar varios síntomas. Las palpitaciones, la disnea y la fatiga son los síntomas más frecuentes, pero los pacientes también pueden quejarse de opresión/dolor torácico, mareos, síncope, trastornos del sueño o intolerancia al ejercicio físico (11). No obstante, más de la mitad de los pacientes son inicialmente asintomáticos, lo que confiere posiblemente un pronóstico menos favorable (12). La FA se asocia con una peor calidad de vida (13) y con unos resultados en salud adversos. De todos los pacientes con un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, en torno a un 20% tendría FA (14),(15). Se calcula que la incidencia de insuficiencia cardíaca (IC) es dos veces mayor en pacientes con FA que en pacientes sin FA (16). Se estima que los individuos con FA tienen el doble de probabilidades de requerir una hospitalización (sobre todo por causa cardiovascular), así como un aumento de 3,5 veces del riesgo de mortalidad por todas las causas (17),(18).

### Clasificación y carga de FA

La FA se puede clasificar en base a la sintomatología, el patrón temporal o la etiología de la enfermedad. Tradicionalmente, la clasificación más utilizada es la basada en el patrón temporal, de modo que se distinguen hasta cinco patrones en función de la presentación, la duración y la terminación de los episodios (2). La FA no diagnosticada previamente, independientemente de su duración o de la presencia/gravedad de los síntomas, se define como “FA diagnóstica por primera vez”. Cuando los episodios de FA terminan espontáneamente o con intervención dentro de los siete días del inicio, se define como “FA paroxística”. Si el episodio de FA es continuo y sostenido durante al menos siete días o terminado por cardioversión (farmacológica o eléctrica) después del séptimo día es definida como “FA persistente”. Si la FA es continua y sostenida durante al menos 12 meses y la estrategia es el control del ritmo se define como “FA persistente de larga duración”. En el caso en que la FA sea aceptada por el paciente y el médico, y se decida no realizar más intentos para restaurar/mantener el ritmo sinusal, se denomina “FA permanente”.

El término “carga de FA” se entiende como la proporción de tiempo que un individuo está en FA (clínica o subclínica) durante un período de seguimiento (19). La relación de la carga clínica de FA con los resultados clínicos específicos no está aclarada, aunque algunos estudios sugieren que podría tener impacto en la incidencia de IC y en la mortalidad (20). Si bien la clasificación basada en patrones temporales se usa para determinar la carga clínica de FA, su correspondencia con la monitorización ECG a largo plazo es modesta (21).

### Caracterización estructurada de la FA

La guía de práctica clínica (GPC) actual promueve un cambio conceptual desde la clasificación a la caracterización estructurada de la FA. Se recomienda una evaluación de carácter más global, que incluya el riesgo de ACV, la gravedad de los síntomas, la carga de FA, y la evaluación del sustrato. Estos cuatro aspectos son claves en el abordaje de la FA y deben considerarse para la toma de decisiones y el manejo óptimo de los pacientes (2).

### Manejo

Hasta la fecha, dada la comprensión incompleta de la fisiopatología, el manejo de la FA es un desafío. La aproximación y el abordaje debe de ser integral, multidisciplinar, individualizado y centrado en el paciente. Con el fin de proporcionar un esquema general de actuación, la GPC vigente propone el acrónimo ABC (2), que recoge las tres áreas principales del abordaje de la FA:

'A' *Anticoagulation/Prevent stroke*: evaluación y control de riesgo tromboembólico.

'B' *Better symptom management*: manejo de los síntomas. Control de la frecuencia ventricular en FA. La estrategia de control del ritmo se refiere a los intentos de restaurar y mantener el ritmo sinusal, lo que puede implicar varios tratamientos como los fármacos antiarrítmicos, la cardioversión eléctrica, y/o la ablación con catéter, quirúrgica o híbrida. Si bien el control del ritmo se recomienda para mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes sintomáticos (22), estudios clínicos

recientes sugieren un beneficio pronóstico si se opta por un control del ritmo contemporáneo en una fase temprana de la enfermedad (23).

'C' *Cardiovascular and comorbidity optimization*: identificación y control de factores de riesgo y comorbilidades. Promoción de hábitos de vida cardiosaludables.

### Control de ritmo: ablación con catéter

La terapia ablativa tiene como objetivo eliminar la electropatología que desencadena y mantiene la FA. La estrategia de ablación más comúnmente empleada consiste en la creación de lesiones circunferenciales alrededor de los ostium de las venas pulmonares para desconectar eléctricamente los disparadores presentes en las mismas del sustrato auricular (24). Este procedimiento se conoce como aislamiento de las venas pulmonares y se puede realizar con catéter de radiofrecuencia o con catéter de frío (crioablación). La ablación con catéter de radiofrecuencia utiliza una corriente alterna de alta frecuencia suministrada a través de un catéter flexible con un electrodo metálico en la punta que genera altas temperaturas (50°C o más) y lesiona el tejido. La crioablación consiste en la destrucción del tejido utilizando temperaturas de hasta -60 °C mediante óxido nitroso que se encuentra en el interior del catéter. El tejido lesionado evoluciona posteriormente a tejido cicatricial miocárdico no conductor. La ablación adicional de sitios más allá de los ostium de las venas pulmonares, como las lesiones lineales en el sustrato auricular o las dirigidas a las zonas de bajo voltaje, actividad rotacional y eletrogramas fraccionados complejos, puede tener un papel en pacientes con FA más evolucionada, aunque su uso no está bien establecido (25).

La ablación con catéter ha demostrado ser más eficaz que la medicación antiarrítmica para mantener el ritmo sinusal (26), y en la actualidad tiene un papel importante y creciente en la terapia de la FA. No obstante, las recurrencias tardías (de 3 meses a 1 año tras el procedimiento) ocurren en el 25-40% de los casos (27), y los resultados difieren dependiendo del tipo de FA y de la forma en la que se analizan y detectan las recurrencias. La población de pacientes con “FA no paroxística” (patrones persistentes) es más heterogénea, con mayor remodelación estructural y eléctrica auricular, y se asocia con resultados menos favorables tras la ablación (28),(29). Por tanto, la indicación de ablación debe individualizarse.

En general, la última GPC recomienda la ablación con catéter cuando ha fracasado la terapia con al menos un fármaco antiarrítmico. No obstante, si la opinión del paciente es favorable, podría ser la primera opción de tratamiento en caso de sospecha de taquimiocardiopatía, IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida, síndrome bradicardia-taquicardia, FA paroxística, o incluso FA persistente en la que no se identifiquen factores de riesgo de recurrencia (2).

Un aspecto controvertido del papel de la ablación con catéter es la ausencia de información práctica y precisa que facilite la selección de los pacientes y permita una adecuada estratificación del riesgo de recurrencia.

### Diferencias de sexo en la FA

Los hombres son más susceptibles a presentar FA y a una edad más temprana (en promedio una década antes). En las mujeres, la incidencia acumulada de FA se incrementa notablemente a partir de la sexta década de la vida. Dado que las mujeres viven más, el riesgo acumulativo de por vida es similar y alto en ambos sexos, en torno a un 30% (18).

Las mujeres tienen una mayor prevalencia de HTA, enfermedad valvular cardíaca e IC con FEVI preservada, y una menor prevalencia de enfermedad arterial coronaria (EAC) (30). El sexo femenino también se asocia con una mayor incidencia de ACV y una mayor gravedad de este, y por tanto se considera un factor modificador del riesgo de ictus asociada a la FA.

Las mujeres que presentan FA experimentan más síntomas y de mayor gravedad, lo que les confiere una peor calidad de vida (31). Sin embargo, es menos probable que reciban un tratamiento dirigido a control del ritmo (32). Además, a pesar de que toleran peor los fármacos antiarrítmicos, la tasa de derivación para ablación con catéter es significativamente menor que en los hombres. Si bien los estudios han mostrado de manera consistente que las tasas de complicaciones son más altas en las mujeres (33), no hay datos firmes que sugieran un mayor riesgo de recurrencia (34).

Se desconoce con exactitud si estas diferencias en la epidemiología, fisiopatología, presentación clínica y pronóstico entre sexos están relacionadas con mecanismos biológicos diferentes (35) y/o representan disparidades en el diagnóstico y tratamiento.

## 1.2 TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO

El tejido adiposo epicárdico (TAE) constituye el depósito adiposo existente entre el miocardio y el pericardio visceral. Es un depósito de grasa que tiene contigüidad con el miocardio, sin barreras anatómicas, y ambos órganos comparten la misma microcirculación (36). Por tanto, el contacto es directo y el TAE puede infiltrar la aurícula izquierda (AI) y rodear a las arterias coronarias. Esta relación anatómica tan estrecha entre un tejido metabólicamente activo y el órgano diana es excepcional y determina una relación fisiopatológica única. El TAE se compone principalmente de adipocitos, pero también contiene células vasculares, inmunitarias, del estroma, nerviosas, así como fibroblastos.

En condiciones fisiológicas, al TAE se le atribuyen funciones esenciales para el correcto funcionamiento del miocardio, como la termogénesis, la fuente y almacenamiento de energía, la protección mecánica, o la homeostasis metabólica (37). El TAE no es un simple marcador de obesidad, sino que posee un transcriptoma y proteoma diferente al de la grasa subcutánea y otros depósitos viscerales (38), y se caracteriza por una alta capacidad de lipogénesis, de lipólisis y de movilización de ácidos grasos libres (AGL). Esta rápida capacidad de liberación y captación de AGL proporciona una fuente importante de energía (la oxidación de AGL representa un 50–70% de la producción de energía del corazón) y actúa como cardioprotector, salvaguardando al miocardio contra el efecto tóxico en caso de niveles excesivamente altos de AGL circulantes. Esta difusión bidireccional de AGL está facilitada por la proteína transportadora de ácidos grasos 4 (FABP4), secretada mayoritariamente por los adipocitos y que tiene un papel fundamental en el tráfico intracelular de AGL (39). El TAE no es un

depósito de grasa pasivo, sino que actúa como un órgano endoparacrino que secreta citoquinas, factores vasoactivos y factores de crecimiento, que intervienen activamente sobre el miocardio. La adiponectina, la leptina, la omentina y la adrenomedulina son algunos ejemplos de adipoquinas a las que se le atribuyen efectos vasodilatadores, antiinflamatorios o antioxidantes.

De forma antagónica, el TAE puede estar involucrado en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares. El equilibrio entre los efectos protectores y nocivos de este tejido es endeble. Bajo circunstancias patológicas, como en el síndrome metabólico, el TAE se expande y altera su funcionamiento (40):

1) Variando su perfil secretor, con una mayor producción de citoquinas proinflamatorias (41), como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) o las interleucinas (1 $\beta$ , 6, 8), y de factores profibróticos, como las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) y la activina A (42).

2) Aumentando el flujo de AGL por una saturación de los depósitos de lípidos y aumento de la lipólisis basal.

3) Provocando un estado local de resistencia a la insulina.

4) Intensificando la producción de especies de oxígeno reactivo.

5) Afectando mecánicamente al llenado diastólico de los ventrículos y, en consecuencia, promoviendo la dilatación auricular (43).

El TAE se puede evaluar con técnicas de imagen (44). Con la ecocardiografía se puede medir el grosor, principalmente del TAE que está depositado sobre la pared libre del ventrículo derecho. La

tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) cardíaca, ambas técnicas con alta resolución espacial, proporcionan una medición volumétrica global y regional que no es accesible con la ecocardiografía. La expansión del TAE, evaluada por estas técnicas, se correlaciona con la adiposidad visceral (43), y se asocia con el desarrollo de varias enfermedades cardiovasculares como la EAC (45), la FA y la IC (46).

### Tejido adiposo epicárdico, fibrilación auricular y FABP4

En varios estudios se ha descrito la asociación entre el aumento del TAE y la FA (47),(48),(49). Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que median esta asociación son complejos y siguen sin estar claros. Algunos de los mecanismos arritmogénicos que se han descrito son la inflamación, la fibrosis, el estrés oxidativo, la disfunción autonómica, la remodelación eléctrica y estructural de las aurículas, los factores genéticos, o la disfunción de los canales iónicos (50),(51). También se ha sugerido que algunos marcadores de adiposidad podrían desempeñar un papel en la interacción entre la FA y el TAE (52). Los estudios proteómicos han identificado a la FABP4, también conocida como proteína adipocitaria 2 (aP2), como un nuevo biomarcador de riesgo de FA (53). Como se ha indicado anteriormente, la FABP4 es secretada fundamentalmente por adipocitos y su papel principal es el transporte intracelular de AGL y otros lípidos, contribuyendo a la producción y almacenaje de energía (54). También puede ser secretada por macrófagos en respuesta a un patógeno, favoreciendo el reclutamiento de neutrófilos y el estrés oxidativo (55). No obstante, en un entorno de ingesta calórica excesiva y menor consumo de energía,

la expresión, regulación y función metabólica de FABP4 puede verse alterada y contribuir a la actividad inflamatoria del tejido adiposo (56),(57). De hecho, numerosos estudios han informado que los niveles elevados de FABP4 se asocian con enfermedades cardiometabólicas como la obesidad, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico o la EAC (58), (59),(60). Estos hallazgos sugieren que la FABP4 circulante podría ser no solo un marcador de riesgo de FA, sino una adipoquina implicada en los mecanismos arritmogénicos, y nos llevan a centrarnos en esta proteína en este trabajo de investigación.

La posibilidad de una asociación entre el TAE y la FA también se extiende a entornos clínicos específicos. La expansión del TAE, y también los niveles elevados de FABP4, parece estar asociada con un mayor riesgo de padecer un ACV (61),(62). También se ha descrito que la cantidad de TAE es predictor de recurrencia tras un procedimiento de ablación de FA, y que esta asociación es más común en la población asiática y en los menores de 60 años (63). Finalmente, se ha informado de que algunas estrategias terapéuticas, como el ejercicio físico (4), la dieta, la cirugía bariátrica (64), las estatinas, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), o los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) (65), podrían tener un efecto reductor y antiinflamatorio sobre el TAE, y acompañarse de beneficios clínicos. Dado que FABP4 interviene en la actividad inflamatoria del TAE, neutralizar o reducir los niveles de FABP4 puede representar una estrategia terapéutica eficaz en la fibrilación auricular.

## 2. HIPÓTESIS

---



## 2. HIPÓTESIS

- Creemos que pueden existir diferencias en los niveles de marcadores de adiposidad en función de la carga de FA. Además, existirían diferencias entre los niveles locales (en la AI) y los niveles periféricos de marcadores de adiposidad de los pacientes remitidos para ablación con catéter de FA. Estos niveles se correlacionarían con la cantidad de TAE.
- Los niveles plasmáticos de estas adipoquinas difieren entre hombres y mujeres. Es probable que este fenómeno explique, entre otras cosas, las diferencias sexuales en los mecanismos electrofisiológicos y estructurales de la FA.
- Existe una correlación entre los marcadores de fibrosis y de adiposidad con el grado de afectación auricular (sustrato arritmogénico) de los pacientes remitidos para ablación con catéter de FA.
- Los marcadores de adiposidad, relacionados con la cardiopatía auricular, permitirían predecir recurrencia de FA tras el procedimiento de ablación.



## **3.OBJETIVOS**

---



### 3. OBJETIVOS

Para demostrar las hipótesis del proyecto de tesis, los objetivos de este trabajo consistieron en:

1. Analizar los biomarcadores de adipocitos maduros en plasma auricular y periférico de pacientes con FA, y su asociación con el volumen de TAE medido por tomografía computarizada (TC).
2. Analizar las diferencias en los niveles de los marcadores de adiposidad en función del sexo y de la carga de FA.
3. Estudiar el grado de correlación entre los niveles de marcadores de fibrosis (galectina-3) y marcadores de adiposidad (FABP4 y leptina) con la cantidad de área de bajo voltaje detectada en el mapa electroanatómico de los pacientes remitidos para ablación con catéter de FA.
4. Determinar el valor de los niveles de fibrosis y adiposidad para predecir la tasa de éxito del procedimiento de ablación de FA.



# 4.MATERIAL Y MÉTODOS

---



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

- Esta tesis doctoral se ha desarrollado dentro del proyecto “*Indicadores de fibrilación auricular en el tejido adiposo epicárdico y su regulación por la actividad física*” (PI16/011282) y su proyecto de continuación (PI19/01330).
- El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Santiago-Lugo (código de identificación: 2019\_439). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.
- Recolección de las muestras de sangre: previo a la ablación de FA, justo después de la punción transeptal, y previo a la administración de heparina, se obtuvo muestra de sangre de la AI a través de la vaina transeptal. Al mismo tiempo, se extrajo una muestra de sangre periférica de la vena antecubital utilizando una cánula de mariposa de 18 G con una técnica de dos jeringas, descartando los primeros 5 mL y utilizando los segundos 5 mL para la prueba. Las muestras de sangre se recogieron en tubos con EDTA.
- Mediciones de plasma: después de centrifugar a  $1800 \times g$  durante 10 minutos, las muestras de plasma se almacenaron a  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  hasta su uso. Los niveles de leptina y FABP4 se determinaron utilizando un kit de prueba multiplex magnético Luminex (*R&D Systems, Minneapolis, MN, EE. UU.*). La sensibilidad para leptina y FABP4 fue de 10,2 y 95,7 pg/mL,

respectivamente. Se utilizó un kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) (*BMS279-4; eBioscience, Viena, Austria*) para analizar los niveles de Gal-3. Las mediciones se realizaron por duplicado y los resultados se promediaron.

- Procedimiento de ablación: se incluyeron pacientes que se sometieron a aislamiento de las venas pulmonares con catéter de radiofrecuencia punto por punto utilizando Ablation Index (*SmartTouch, Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, EE. UU.*).
- Volumen de TAE: TC de 64 cortes (*LightSpeed GE 64-files, GE Healthcare, Milwaukee, WI*). El volumen de TAE de la AI se cuantificó manualmente utilizando el programa de software (*MultiModality Tumor Tracking. Intellispace Portal v9. Philips Medical Systems, Best, Países Bajos*).
- Área de bajo voltaje de la AI: se creó un mapa de voltaje bipolar simultáneamente con la reconstrucción de la superficie de la AI, guiado por un sistema de navegación electroanatómico (*CARTO3, BiosenseWebster, Inc., Diamond Bar, CA*) utilizando un catéter de mapeo multipolar (*PentaRay, BiosenseWebster, Inc., Diamond Bar, CA*).
- La recurrencia se definió como FA documentada por ECG, aleteo o taquicardia auriculares mayor de 30 segundos de duración y que ocurre después del período de cegamiento (3 meses).
- Todos los análisis estadísticos se programaron en R (R Core Team, Viena, Austria).

- En el apartado de material y métodos de cada artículo original (ver 5.1, 5.2 y 5.3) se describen los aspectos específicos del diseño de la investigación y de cómo se ha llevado a cabo.



## 5.RESULTADOS

---



## 5. RESULTADOS

### 5.1. ARTÍCULO 1: “Plasma FABP4 levels are associated with left atrial fat volume in persistent atrial fibrillation and predict recurrence after catheter ablation”

International Journal of Cardiology 292 (2019) 131–135.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.04.031>.

*Contribución específica en la publicación:*

Conceptualización, metodología e investigación: cuantificación de tejido adiposo auricular izquierdo por tomografía computarizada. Adquisición de datos. Redacción del manuscrito original.

*Índices de calidad:*

La revista donde se publicó tiene un Factor de Impacto de 4.039 (2021 Journal Citation Reports) y la posición 60/143 (Q2) en la categoría “Cardiac & Cardiovascular Medicine”.

*Autorización de la revista/editorial:*

Sí. Los autores pueden incluir sus artículos en su totalidad o en parte en una tesis o disertación con fines no comerciales (<https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permissions>).



**5.2. ARTÍCULO 2: “Sex-related differences of fatty acid-binding protein 4 and leptin levels in atrial fibrillation”**

Europace (2020) 00, 1–9.

doi:10.1093/europace/euaa284.

*Contribución específica en la publicación:*

Conceptualización y metodología. Adquisición de datos.  
Redacción del manuscrito original.

*Índices de calidad:*

La revista donde se publicó tiene un Factor de Impacto de 5.486 (2021 Journal Citation Reports) y la posición 46/143 (Q2) en la categoría “Cardiac & Cardiovascular Medicine”.

*Autorización de la revista/editorial:*

Sí. La editorial “Oxford University Press” permite al autor reutilizar el artículo como parte de su tesis.

Número de licencia: 5403190561707



**5.3. ARTÍCULO 3: “The Role of Fatty Acid-Binding Protein 4 in the Characterization of Atrial Fibrillation and the Prediction of Outcomes after Catheter Ablation”**

Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 11107.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911107>

*Contribución específica en la publicación:*

Conceptualización y metodología. Adquisición de datos.  
Redacción del manuscrito original.

*Índices de calidad:*

La revista donde se publicó tiene un Factor de Impacto de 6.208 (2021 Journal Citation Reports), la posición 69/296 (Q1) en la categoría “Biochemistry & Molecular Biology”, y la posición 50/179 (Q2) en la categoría “Chemistry, Multidisciplinary”.

*Autorización de la revista:*

Sí. No se requiere un permiso especial para reutilizar todo o parte del artículo publicado por MDPI, incluidas las figuras y tablas. Para los artículos publicados bajo una licencia Creative Common CC BY de acceso abierto, cualquier parte del artículo puede reutilizarse sin permiso, siempre que se cite claramente el artículo original. La reutilización de un artículo no implica la aprobación por parte de los autores o MDPI (<https://www.mdpi.com/openaccess>).



## 6.DISCUSIÓN

---



## 6. DISCUSIÓN

La FA es la arritmia clínica más común y su incidencia y prevalencia están en aumento en paralelo con el envejecimiento de la población y la pandemia de la obesidad (3),(4). Estos dos factores predisponen a la acumulación de TAE y a los cambios en la estructura y función del miocardio. Los efectos del TAE pueden ser tanto locales como sistémicos y una amplia evidencia científica, procedente de las ciencias básicas y de la investigación clínica, destaca su capacidad para modular el sistema cardiovascular y contribuir al desarrollo de arritmias, en especial al de la FA (66). Se ha sugerido que algunos marcadores de adiposidad podrían tener un papel en la patogenia de la FA y explicar esta interacción (67). La FABP4 es una chaperona de ácidos grasos citoplasmáticos y otros lípidos que se expresa tanto en adipocitos, mayoritariamente, como en macrófagos. Por tanto, coordina respuestas metabólicas e inflamatorias (68). Se sugiere que, bajo condiciones patológicas, como en la obesidad, su expresión y regulación se ve alterada y contribuye a la inflamación del TAE. En consecuencia, la elevación de los niveles circulantes de FABP4 ha sido ampliamente relacionada con la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus, la HTA, la disfunción cardíaca, la aterosclerosis, y las enfermedades cardiovasculares (69),(70),(71). El análisis de la relación entre FABP4, TAE y FA es el eje central de este trabajo de tesis. Los hallazgos principales de nuestra investigación indican que los niveles circulantes de FABP4 1) pueden ser un indicador de TAE en

pacientes con FA, mostrando una buena correlación con el volumen de grasa epicárdica medido mediante TC; 2) presentan diferentes concentraciones en función del sexo y la carga de FA; 3) y representan un marcador de remodelado auricular patológico asociado con un incremento en la tasa de recurrencia tras la ablación de FA en pacientes con formas persistente.

### FABP4 y tejido adiposo epicárdico en pacientes con fibrilación auricular

Entre los años 2002 y 2005, a 3217 pacientes del “*Framingham Heart Study*” se les realizó una TC multidetector. La grasa pericárdica (definida en este estudio como todo el tejido adiposo dentro del saco pericárdico), pero no la grasa abdominal intratorácica o visceral, se asoció con la FA prevalente después de ajustar por los factores de riesgo clásicos de la FA, inclusive el IMC (72). Estos hallazgos posicionan al TAE como un nuevo factor de riesgo de FA y subrayan su relevancia clínica sobre otras formas de grasa visceral en la patogenia de la FA. Estudios experimentales y clínicos posteriores, con TC de mayor resolución espacial, demostraron que el TAE localizado a nivel de la AI se asociaba de manera independiente con la incidencia de FA. En particular, *Alexander R. van Rosendaal et al.* publicaron que la masa de TAE localizada en la parte posterior de la AI es significativamente mayor en pacientes con FA que en pacientes sin FA, y que un aumento del TAE en esta localización se asoció de forma independiente con el desarrollo de FA (48). En línea con estos resultados, nuestro trabajo muestra que los pacientes con FA persistente tienen un volumen de TAE en la AI, medido por TC multicorte, más alto que aquellos con FA

paroxística. Además, el volumen de TAE en la AI indexado por la superficie corporal se mostró como predictor de FA persistente de forma independiente de la edad, del sexo y del IMC. Estos hallazgos respaldan que la relación entre la cantidad de TAE y la carga de FA es fuerte (49), y se suman a la hipótesis de que el TAE contribuye a la remodelación estructural y eléctrica de la AI que conduce a la FA.

En este primer estudio, nuestro objetivo era encontrar una adipocina como indicadora de TAE en pacientes con FA antes de la ablación con catéter. Medimos los niveles de tres adipocinas (FABP4, leptina y perilipina) en las muestras de sangre auricular y periférica que se extrajeron de 70 pacientes justo antes del procedimiento de ablación. El hallazgo principal es que las concentraciones de FABP4, tanto locales (en la AI) como sistémicas, son un buen indicador del volumen de TAE de AI en pacientes con FA persistente, pero no en aquellos con FA paroxística. Además, cabe destacar que las concentraciones de FABP4 fueron mejores predictores de recurrencia de FA después de la ablación que el propio volumen de TAE. Esto sugiere que FABP4 no es sólo un indicador de la cantidad de TAE en la AI, sino que también es un marcador del grado de inflamación de esta. Aunque los mecanismos exactos que subyacen a la secreción de FABP4 por los adipocitos no están claros, estos se han correlacionado fuertemente con las señales de los estímulos lipolíticos, que se activan constantemente durante el estrés, los procesos inflamatorios, la resistencia a la insulina o la obesidad (57). A su vez, la secreción de FABP4 podría regular al alza las citoquinas inflamatorias y la infiltración de macrófagos en el TAE (56), lo que también contribuye a los niveles altos de FABP4 (55). De esta forma, se perpetúa un ambiente inflamatorio a nivel local que favorece la remodelación profibrótica de la aurícula, que es el sustrato

anatómico responsable en gran medida de la génesis y mantenimiento de la FA, sobre todo en los subtipos persistentes. Además, la secreción de FABP4 por el TAE puede provocar, por un efecto paracrino sobre la regulación del calcio intracelular, la disfunción contráctil de los cardiomiocitos auriculares (73).

Curiosamente, aunque los niveles de FABP4 se asociaron con la cantidad de TAE en AI de manera independiente al IMC, los niveles de FABP4 fueron ligeramente más altos en sangre periférica que en sangre auricular. Hubiese sido muy interesante cacular el porcentaje de grasa corporal total mediante la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA), que no se pudo realizar por no disponer de dicha tecnología, constituyendo esto una limitación de este estudio. Así, no se puede descartar la posibilidad de que los niveles de FABP4 estén también asociados con la adiposidad extracardíaca. No obstante, las diferencias en la desviación observadas en los modelos predictivos auricular versus periférico no fueron significativas, lo que indica que los niveles de FABP4 medidos en la sangre periférica pueden ser tan buenos indicadores del volumen de TAE en AI como los tomados a nivel auricular.

Si bien este primer estudio tiene un tamaño muestral pequeño, estos resultados sugieren que los niveles plasmáticos de FABP4 son un buen indicador de TAE en la AI de pacientes con FA persistente. Además, podría no ser sólo un marcador específico de severidad, sino un marcador predictivo de los resultados de la ablación con catéter. Así, desde el punto de vista de la práctica clínica, ayudaría a identificar a los pacientes con FA persistente que se beneficiarían de un seguimiento más estrecho y un manejo más intensivo. Los estudios observacionales y aleatorizados han demostrado que la pérdida de peso sostenida a largo

plazo se asocia con una reducción significativa de la carga de FA y el mantenimiento del ritmo sinusal (74). Estos beneficios clínicos de la reducción de peso en la FA parecen ocurrir junto con una remodelación estructural favorable y una reducción de la carga de tejido adiposo pericárdico (75).

#### FABP4 y carga de fibrilación auricular. Diferencias en cuanto al sexo y asociación con otros biomarcadores

Partiendo del hecho de que las adipoquinas, y en particular la FABP4, pueden proporcionar información tanto sobre la cantidad como sobre la actividad del TAE, nuestro segundo estudio tiene como objetivo profundizar en los posibles mecanismos de acción de las adipoquinas sobre el sustrato arritmogénico, así como identificar diferencias relacionadas con el sexo entre los pacientes con FA. Para ello, medimos las concentraciones de dos adipoquinas (FABP4 y Leptina) en un total de 322 sujetos, de los cuales 217 pertenecen a la cohorte de casos y 105 a la cohorte de control. La cohorte de casos incluye pacientes con historia de FA que se remiten para un procedimiento de ablación con catéter. La cohorte de control incluye pacientes sin historia de FA que se sometieron a una TC por indicaciones clínicas y, por lo tanto, no es completamente representativa de controles sanos. En primer lugar, encontramos una relación positiva entre los niveles plasmáticos de FABP4 con la edad, el IMC y el sexo femenino. Esta relación ya se había descrito previamente y se asume que la grasa corporal, y por tanto las adipoquinas, aumentan con los años y con la obesidad (76),(77). Este argumento también se emplea para explicar los niveles más altos en las

mujeres (78). No obstante, se ha descrito que las hormonas sexuales juegan un papel relevante en la producción y distribución del tejido adiposo y que las asociaciones de andrógenos difieren cuantitativa y cualitativamente según el sexo, lo que lleva a un dimorfismo de género en la composición y la secreción de tejido adiposo (79). En concreto, *Xiang Hu et al.* demostraron que los niveles de andrógenos se correlacionan con los niveles séricos de FABP4 negativamente en los hombres, pero positivamente en las mujeres. Así, independientemente del IMC, los niveles de FABP4 eran más bajos en los hombres que en las mujeres (80). Consiguientemente, las mujeres premenopáusicas tenían niveles de FABP4 más bajos que las mujeres postmenopáusicas, en las que los niveles de andrógenos son mayores.

En segundo lugar, encontramos diferencias en los niveles de FABP4 en función de la carga de FA, siendo estos más altos en la cohorte de casos con FA que en la cohorte de control, independientemente de la edad, del IMC y del sexo. Por tanto, como habían sugerido por primera vez *Lind L et al.* en un estudio proteómico realizado en 1016 individuos en Suecia (53), confirmamos la asociación entre FABP4 y el desarrollo de FA. Asimismo, el hallazgo más relevante es que después de dividir a la población a estudio según el sexo, estas diferencias de los niveles de FABP4 según la carga de FA se mantiene en las mujeres, pero no en los hombres. De forma similar, *Yeung et al.* observaron que FABP4 fue un determinante independiente de la aterosclerosis carotídea en mujeres chinas, pero no en hombres (77). El hecho de que la media de edad de las mujeres haya sido similar en ambas cohortes ( $64 \pm 13$  cohorte de control vs  $64 \pm 8$  cohorte de casos) hace poco probable que este hallazgo se deba a las diferencias hormonales previamente descritas en relación con la menopausia. De la

misma forma, dado que la gran mayoría de las mujeres experimentaron la menopausia en el momento del estudio, estos resultados podrían no ser aplicables a mujeres no menopáusicas. En el caso de los hombres los niveles de FABP4 son más bajos en ambas cohortes, y cabe resaltar un mayor porcentaje de HTA y una alta proporción de EAC (en torno al 70%) en la cohorte de control. Como la FABP4 también está relacionada con la HTA y con la aterosclerosis, esta particularidad puede haber enmascarado una diferencia significativa de niveles de FABP4 en función de la carga de FA. En suma, estos hallazgos proporcionan evidencia clínica que respalda el papel de FABP4 en el desarrollo de la FA, y pueden ayudar a explicar las diferencias específicas relacionadas con el sexo relativas a su iniciación, mantenimiento y menor tasa de éxito de la ablación en mujeres que en varones (30).

Entonces, una de las posibles explicaciones de este comportamiento de la FABP4 en función de la carga de FA y dependiente del sexo podría estar relacionada con diferencias en la liberación de sustancias proinflamatorias por parte del tejido adiposo. En base a esta hipótesis, y con un carácter meramente exploratorio, analizamos en las muestras de sangre auricular de los pacientes de la cohorte de casos diferentes marcadores inflamatorios, de estrés oxidativo, de transporte y metabolismo de lípidos, y del sistema nervioso autónomo. Como se indicó anteriormente con la aterosclerosis (81), observamos una clara asociación positiva entre los niveles de FABP4 y los niveles de leptina tanto en FA paroxística como en FA persistente. Además, como proponen estudios mecanísticos, FABP4 se co-regula con la leptina durante el proceso inflamatorio adiposo (82). Otra correlación positiva que encontramos, aunque débil,

es la de FABP4 con el radical libre peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) en la FA persistente, pero no en la FA paroxística. Esto refuerza la idea de que el estrés oxidativo es un mecanismo potencialmente implicado en la perpetuación de la FA, desde las formas paroxísticas a las formas persistentes. En cuanto a las diferencias entre hombres y mujeres, a parte de las ya comentadas en relación con los niveles de FABP4, cabe destacar que las mujeres también tienen unos niveles de leptina más elevados que los hombres. De una forma similar que nosotros, *Ruben R. De With et al.* encontraron diferentes biomarcadores circulantes en mujeres y hombres con FA paroxística. Analizaron 92 biomarcadores en sangre de una cohorte de 364 pacientes, que confirmaron posteriormente en otra cohorte de 213 pacientes. En las mujeres con FA paroxística, la FABP4 y otros biomarcadores inflamatorios fueron más altos con mayor frecuencia, mientras que en los hombres con FA paroxística los biomarcadores relacionados con el remodelado vascular fueron más altos. Al hilo de esto, cabe recordar que los niveles de FABP4 aumentan drásticamente después de la menopausia (83), lo que justificaría que la FA tenga una presentación más tardía (en torno a la sexta década de la vida) en las mujeres (18). Los niveles altos de FABP4 también están asociados con un pronóstico desfavorable tras sufrir un ictus (62)(84), lo que explicaría que las mujeres tengan un riesgo más elevado de padecer un ACV (el sexo femenino es uno de los componentes de la escala  $CHA_2DS_2-VASc$  de evaluación de riesgo tromboembólico), y de que este sea de mayor gravedad. Por tanto, si la marcada diferencia que encontramos en relación con estas dos adipocinas (FABP4 y leptina) podrían ayudar a explicar los mecanismos precisos subyacentes a las diferencias sexuales en la FA se

desconoce, pero desde nuestro punto de vista merecería más investigación.

Finalmente, en este estudio también se evalúa la importancia de los diferentes marcadores como predictores de riesgo de recurrencia tras un procedimiento de aislamiento de las venas pulmonares. Se utilizó un modelo random forest para ordenar las diferencias variables por relevancia, y las adipocinas (leptina y FABP4) fueron las variables mejor clasificadas para predecir la recurrencia de FA tras la ablación con catéter. En los análisis de regresión logística, de igual forma que ocurrió en el primer estudio, la FABP4 se mostró como el predictor más fuerte de recurrencia en los pacientes con FA persistente, pero no en los pacientes con FA paroxística. Esto puede ayudar a seleccionar a los individuos con mayor probabilidad de beneficiarse de una estrategia invasiva. De igual importancia, los cambios en el estilo de vida (85) y el aumento de la actividad física aeróbica pueden disminuir los niveles de FABP4 (86). El tratamiento farmacológico prolongado con olmesartán (87) o atorvastatina (88) también ha demostrado reducir los niveles de FABP4, y por tanto ser beneficiosos en pacientes con FA persistente, cuya grasa epicárdica se considera más relevante desde el punto de vista arritmógeno. Más recientemente, la anagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), ha demostrado reducir los niveles de FABP4. En el mismo estudio, la sitagliptina no redujo los niveles de FABP4, por lo que esta reducción podría no ser un efecto de clase (89). Análisis exploratorios también sugieren que el uso de iSGLT2 podría ser más efectivo en reducir la incidencia de IC en aquellos con mayor riesgo de IC, identificados por niveles basales más altos de FABP4 (90). Potencialmente, la modificación farmacológica de la función de FABP4 mediante inhibidores específicos, anticuerpos

neutralizantes o antagonistas de receptores todavía no identificados, serían estrategias terapéuticas novedosas para la FA (69).

#### FABP4 y remodelado auricular. Asociación con áreas de bajo voltaje.

En los últimos años, la investigación en torno a la FA se ha centrado en el análisis del remodelado anatomoelectrico auricular. La mayoría de los procesos patológicos que afectan a las aurículas, incluida la fibrosis, la isquemia, la acumulación de fibras de colágeno, la infiltración grasa o el depósito de amiloide u otras sustancias, contribuyen a la génesis y a la perpetuación de la FA. La cardiomiopatía auricular se define como cualquier cambio complejo estructural, de la arquitectura, contráctil o electrofisiológico que afecta a las aurículas, y que tenga potencial para producir manifestaciones clínicamente relevantes. La clasificación EHRAS, propuesta por consenso de las cuatro sociedades científicas más importantes en el campo de la electrofisiológica, es un primer intento para caracterizar las patologías auriculares. La clasificación no es una secuencia de la progresión de la enfermedad o daño, sino que es una clasificación descriptiva en base a las características histológicas/fisiopatológicas predominantes (91). El TAE ha demostrado jugar un rol destacado, tanto en la cardiomiopatía auricular como en la FA (92). El TAE se asocia con cambios en la arquitectura auricular, infiltración de adipocitos en el miocardio y fibrosis auricular que puede contribuir a la heterogeneidad de conducción que promueve la FA. Desde un enfoque traslacional, *Peter Haemers et al.* observaron que las infiltraciones grasas subepicárdicas en las auriculares de los pacientes con FA permanente tenían un aspecto

diferente y un mayor contenido fibrótico que aquellos con menor carga o sin historia de FA (93). En consecuencia, presumimos que la remodelación fibrograsa puede contribuir a la remodelación estructural subyacente a la naturaleza progresiva de la FA. Sin embargo, en la actualidad, todavía es difícil determinar la mejor manera de detectar y caracterizar la cardiopatía auricular. Nuestro tercer estudio arroja luz sobre este asunto. Así, en una muestra de 299 casos consecutivos que acuden para ablación con catéter de FA, los niveles de FABP4 fueron predictores independientes de las áreas de bajo voltaje (ABV) en el mapa electroanatómico (MEA). La presencia de ABV en pacientes con FA refleja una remodelación electroanatómica. Se considera un parámetro subrogado de la progresión de la FA y define estadios avanzados de cardiopatía auricular (94),(95). En cambio, la leptina y la galectina-3, que ha sido asociada previamente con la fibrosis auricular (96) y la FA (97), no han sido predictoras de ABV en nuestra muestra.

La AI puede ser evaluada mediante múltiples modalidades técnicas, y cada una de ellas aporta diferentes fortalezas y limitaciones. La ecocardiografía, la TC, la RM y el MEA pueden identificar y cuantificar la disfunción estructural, mecánica y eléctrica en las aurículas (98),(99). No obstante, hasta la fecha, no existen recomendaciones para el diagnóstico estandarizado de cardiopatía auricular. Los sistemas de MEA tienen una gran viabilidad clínica y permiten, en el momento de la ablación de la FA, inferir la presencia de cardiopatía auricular que conduce al desarrollo de la FA mediante el registro de ABV. Una cantidad sustancial de estudios sugiere que las ABV están asociadas con la "cicatriz" o fibrosis de la AI (100),(101). En nuestro estudio, las ABV se definen como los electrogramas de voltaje bipolar local de  $\leq 0,5\text{mV}$  en el MEA en ritmo sinusal (100).

Aunque no hay consenso absoluto en el umbral que defina las ABV, los estudios comparativos entre MEA y RM cardíaca correlacionan las zonas con voltaje inferior a 0,5 mV con la escara/fibrosis identificada por RM (102),(103). La RM cardíaca con gadolinio es una herramienta precisa para evaluar la miopatía auricular (104). Desafortunadamente, en nuestro estudio no se pudo realizar, por lo que no se puede comparar su correlación con las ABV registrada en los MEA ni con los biomarcadores analizados. Valorar la capacidad de los niveles circulantes de FABP4 para predecir el sustrato auricular observado en la RM es merecedor de estudio.

La principal limitación del registro de ABV es que esta información no está disponible hasta el momento del procedimiento, cuando ya se ha hecho la punción transeptal. Por otra parte, las otras técnicas de imagen para evaluar la cardiopatía auricular, como la RM con gadolinio, siguen siendo complejas (requieren un procesamiento post imagen especializado) y con una disponibilidad muy limitada. En este contexto, la búsqueda de herramientas y marcadores no invasivos de remodelado auricular más avanzado parece inexcusable. El APPLE score (105) y el APPLE score modificado (106), que incluyen variables que están comúnmente relacionadas con la FA y la remodelación estructural y funcional de las aurículas (edad >65 años, FA persistente, filtrado glomerular <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, dilatación auricular, FEVI <50%), ha demostrado predecir ABV, asociadas con tasas más altas de recurrencia de arritmia en pacientes con FA sometidos a ablación con catéter. De forma similar, nosotros proponemos que los niveles circulantes de FABP4 podrían ayudar en la detección de ABV y, por tanto, guiar en la toma de decisiones clínicas.

La asociación de FABP4 con el remodelado cardíaco ya ha sido descrita en pacientes con IC con FEVI preservada (70). Resulta muy interesante el estudio de *Beatrice von Jeinsen et al.* en el que investigan la asociación de los niveles de FABP4 con el remodelado cardíaco en 331 pacientes con FEVI  $\geq 55\%$  que se someten a una RM cardíaca (107). Sus resultados apuntan a un posible efecto dosis-dependiente de FABP4, de forma que los niveles más bajos podrían ser beneficiosos, mientras que los niveles más altos podrían ser perjudiciales y favorecer el remodelado cardíaco. Al igual que en nuestro estudio, eligieron la mediana (con un valor superponible) como punto de corte para realizar los análisis. La contribución de FABP4 con el desarrollo de fibrosis se atribuye a la promoción de la inflamación. Una posible explicación podría ser la atenuación de la transición macrófago-miofibroblasto, inducida por FABP4 (108). Igualmente, FABP4 también inhibe el receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR $\gamma$ ) y, en consecuencia, altera su actividad antiinflamatoria y reguladora del metabolismo lipídico y glucídico (60). Además, el desequilibrio colinérgico crónico en la FA persistente a largo plazo podría explicar la mayor acumulación de ácidos grasos. En consecuencia, FABP4 aumenta en el estroma epicárdico, con efecto sobre la actividad paracrina en la estructura y fisiología de los cardiomiocitos auriculares (109). Asimismo, FABP4 se ha relacionado con la disfunción contráctil mediante la modulación de la dinámica del calcio en el interior de los cardiomiocitos (73). Nuestros resultados demuestran que los niveles de FABP4 son predictores independientes de ABV y, por ende, podrían ser un marcador útil de remodelado patológico auricular.

Por otro lado, la relación entre el TAE y el voltaje bipolar registrado durante el MEA ya fue descrita previamente. Así, *Jin-Seok*

*Kim et al.* publicaron que el voltaje bipolar de la AI es significativamente menor en mujeres posmenopáusicas (con más grasa periatrial) que en hombres, y que este voltaje se correlaciona de manera negativa con la adiposidad periatrial en ambos sexos (110). De la misma forma, en un estudio publicado recientemente, el TAE de la AI también se asocia con ABV en pacientes con FA no valvular (111). En suma, estos hallazgos sugieren que FABP4 puede desempeñar un papel importante en los efectos proarritmogénicos de TAE. Sin embargo, son necesarios estudios más grandes y a nivel mecanístico para comprender este vínculo entre FABP4 y cardiomiopatía auricular.

#### FABP4 y ablación con catéter. Propuesta de un score para predecir la recurrencia

La terapia ablativa ha demostrado ser más eficaz que los fármacos antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal (26),(112) y en la actualidad tiene un papel importante y creciente en el arsenal terapéutico de la FA. La eficacia de la terapia de ablación con catéter para la FA persistente es menor que para la FA paroxística. Después de un primer procedimiento, la tasa de éxito del aislamiento de las venas pulmonares (mediante crioablación o radiofrecuencia punto a punto), es en torno al 50% en pacientes con FA persistente frente al 80% con FA paroxística (27). La estrategia de abordar otros sustratos más allá del ostium de las venas pulmonares (ABV, actividad fragmentada, focos ectópicos, rotores y otros) se puede considerar, pero su uso no está bien establecido y se restringe a casos individualizados. Por otra parte, a diferencia de la FA paroxística, una proporción importante de pacientes con FA persistente presenta una remodelación fibrótica de la aurícula

(detectable como ABV en el MEA), que se asocia con tasas reducidas de ausencia de recurrencia de FA en este subtipo (100). Así, *Jadidi et al.* han propuesto que el aislamiento de las venas pulmonares sólo es suficiente si el registro de las ABV no excede el 10% del área de superficie total de la AI (113). Por tanto, la evaluación de las ABV es útil, primero, como marcador de riesgo de recurrencia después de un procedimiento de ablación y, segundo, como modulador de la estrategia de ablación a implementar. Sin embargo, esta información no está disponible con anterioridad al procedimiento de ablación, lo que limita su uso en la selección previa de los pacientes candidatos a un procedimiento invasivo. El presente estudio muestra que un score agregado que combina la clasificación clínica de la FA con los niveles de FABP4 en sangre periférica es útil para predecir ABV en el mapeo electroanatómico y recurrencia de la FA después de la ablación con catéter de radiofrecuencia.

El score que proponemos combina el tipo de FA (basado en el patrón temporal) con los niveles de FABP4 estratificados por encima ( $>20$  ng/mL) o por debajo ( $\leq 20$  ng/mL) de la mediana. Según esta puntuación, la población se divide en tres categorías (puntuación de 1, puntuación de 2 o puntuación de 3). Cuando analizamos las características basales de estos tres grupos, observamos que el grupo con mayor puntuación tiene más HTA, mayor IMC, mayor área de AI, menor FEVI y un ABV más extensa. De forma similar que ocurre con el APPLE score, los pacientes con mayor puntuación tienen un perfil clínico con características comúnmente relacionadas con la fisiopatología de la FA y la remodelación estructural y funcional de las aurículas (105). Así, la combinación del tipo de FA y los niveles de FABP4 permite una mejor predicción del sustrato electro-anatómico

patológico (caracterizado por la presencia de ABV) que cada uno de los componentes por separado.

En nuestra muestra, la tasa de pacientes libres de recurrencias a largo plazo (con un tiempo medio de seguimiento de 972 días) es del 63%. Si solo tenemos en cuenta el tipo de FA, se detectó recidiva en el 26% de los pacientes con FA paroxística, en el 36% de los pacientes con FA persistente y en el 54% de los pacientes con FA persistente de larga duración. Estos resultados verifican que la clasificación clínica tradicional de la FA (paroxística, persistente y persistente de larga duración) puede predecir los resultados a largo plazo de la ablación con catéter de la FA, y a nuestro modo de ver, ratifican a las recomendaciones de las GPC, que basan las indicaciones de ablación con catéter en la evolución temporal de la arritmia (2). Sin embargo, si tenemos en cuenta el score que proponemos, la recurrencia de la FA se detectó en el 28 % de los pacientes a los que se les asignó una puntuación de 1, en el 41 % de los pacientes a los que se les asignó una puntuación de 2, y en el 68 % de los pacientes a los que se les asignó una puntuación de 3. La adición de los niveles de FABP4 a la clasificación clínica tradicional (solo tipo de FA) redujo el valor del criterio de información de Akaike, lo que indica que el score que proponemos reclasifica a los pacientes de una manera más eficiente que la clasificación clínica tradicional de la FA. Por tanto, la adición de un biomarcador de TAE a la clasificación tradicional de FA es útil para predecir tanto las ABV como el riesgo de recurrencia después de un procedimiento de ablación. Este hallazgo también refrenda a las GPC actuales, que hacen énfasis en que se necesitan más datos para definir las implicaciones pronósticas y de tratamiento de los diferentes subtipos

de miocardiopatía auricular. Dentro de este contexto, el valor agregado de los biomarcadores aún no está bien definido.

Si analizamos en detalle el score propuesto, se comprende que el patrón de FA paroxística cae exclusivamente dentro de la puntuación 1. Por lo tanto, esta es una limitación que resaltar, y se asume que este score no aplica a este subtipo de FA. Nuestro score evalúa principalmente al patrón de “FA no paroxística” (persistente y persistente de larga duración), que a nuestro juicio es el de mayor interés, puesto que engloba a una población más heterogénea, con más factores de riesgo, con mayor remodelación estructural y eléctrica auricular, y con resultados menos favorables tras los procedimientos de ablación. De hecho, hemos identificado un subgrupo de pacientes (FA persistente de larga evolución con niveles de FABP4 > 20 ng/ml) en los que la tasa de éxito fue muy baja (menos del 35 %). Potencialmente, este score podría identificar a estos pacientes antes de que se deriven a un procedimiento invasivo, costoso y fútil, para que se puedan beneficiar de un seguimiento más estrecho y un manejo médico más intenso. Además, estos hallazgos pueden contribuir a una mejor comprensión del mecanismo que conduce a la FA y, potencialmente, al desarrollo de estrategias de tratamiento alternativas.

En nuestro estudio, la carga de la FA se determinó de acuerdo con la clasificación clínica, valorando al paciente en un momento concreto, y la monitorización ECG intermitente. No obstante, la monitorización ECG a largo plazo de la carga de FA antes y después de la ablación hubiese sido lo más adecuado a la hora de valorar la respuesta a la ablación de FA. Desafortunadamente, este tipo de monitorización continua del ritmo del paciente no ha sido posible y, por tanto, supone una limitación del estudio. Por otro lado, la recurrencia de la FA

después de la ablación podría deberse a factores específicos del procedimiento (como la presencia de “gaps”) en lugar de aspectos previos al procedimiento específicos del paciente. Para contrarrestar este sesgo, solo se incluyeron pacientes derivados a ablación con catéter de radiofrecuencia punto por punto con la misma tecnología. Por otra parte, casi el 16% de los pacientes incluidos se sometieron a una ablación de FA previamente. Se sabe que las lesiones de radiofrecuencia pueden interferir con las ABV registradas en el MEA. Por esta razón, los pacientes con lesiones adicionales más allá de las venas pulmonares no se incluyeron en el análisis. Además, para minimizar cualquier efecto de confusión resultante de los efectos de ablaciones previas, la cuantificación de las ABV se realizó fuera de las venas pulmonares.

## 7. CONCLUSIONES

---



## 7. CONCLUSIONES

- Los niveles de marcadores de adiposidad (FABP4 y leptina) fueron discretamente más altos en sangre periférica que en sangre auricular, en probable relación con una mayor adiposidad extracardíaca
- Los niveles de FABP4, tanto a nivel auricular como periférico, se correlacionan con el volumen de TAE determinado por TC.
- Existen diferencias relacionadas con el sexo en los niveles de FABP4 y leptina según la carga de FA.
- Los niveles periféricos de FABP4 se correlacionan con la extensión de ABV registradas en el MEA de los pacientes remitidos para ablación de FA. Por el contrario, estas ABV no se correlacionan con los niveles de galectina-3.
- La clasificación tradicional de la FA puede mejorarse con la incorporación de un marcador de adiposidad. Los niveles periféricos de FABP4 permiten estratificar el riesgo de recurrencia tras un procedimiento de ablación con catéter en los pacientes con FA persistente.



## **8.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---



## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Falk RH. Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2001;12.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837–47.
4. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Oct;70(16):2022–35.
5. Gómez-Doblas JJ, López-Garrido MA, Esteve-Ruiz I, Barón-Esquivias G. Epidemiología de la fibrilación auricular. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2016;16:2–7.
6. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and Molecular Electrophysiology of Atrial Fibrillation Initiation, Maintenance, and Progression. *Circ Res*. 2014 Apr 25;114(9):1483–99.
7. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017 Apr 28;120(9):1501–17.
8. Lip GYH, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C, et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Dec;2(1):16016.
9. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *International Journal of Cardiology*. 2013 Sep;167(5):1807–

24.

10. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, et al. Absolute and Attributable Risks of Atrial Fibrillation in Relation to Optimal and Borderline Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2011 Apr 12;123(14):1501–8.

11. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2015 Jul;8(4):393–402.

12. Bakhai A, Darius H, De Caterina R, Smart A, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation patients with or without specific symptoms: results from the PREFER in AF registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016 Oct;2(4):299–305.

13. Peinado R, Arribas F, Ormaetxe JM, Badía X. Variation in Quality of Life With Type of Atrial Fibrillation. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2010 Jan;63(12):1402–9.

14. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2014 Feb;45(2):520–6.

15. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26;370(26):2478–86.

16. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2016 Feb 2;133(5):484–92.

17. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of Total Incremental Health Care Costs in Patients With Atrial Fibrillation in the United States. *Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2011 May;4(3):313–20.

18. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F,

- Blankenberg S, Njølstad I, et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarcCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017 Oct 24;136(17):1588–97.
19. Chen LY, Chung MK, Allen LA, Ezekowitz M, Furie KL, McCabe P, et al. Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2018 May 15 [cited 2022 Oct 10];137(20). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000568>
20. Pandey A, Kim S, Moore C, Thomas L, Gersh B, Allen LA, et al. Predictors and Prognostic Implications of Incident Heart Failure in Patients With Prevalent Atrial Fibrillation. *JACC: Heart Failure*. 2017 Jan;5(1):44–52.
21. Charitos EI, Pürerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical Classifications of Atrial Fibrillation Poorly Reflect Its Temporal Persistence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Jul;63(25):2840–8.
22. Sethi NJ, Feinberg J, Nielsen EE, Safi 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. Reboldi G, editor. *PLoS ONE*. 2017 Oct 26;12(10):e0186856.
23. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1305–16.
24. Calkins H. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):170.
25. Verma A, Jiang C yang, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1812–22.
26. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib SM. Pulmonary Vein Isolation for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of

Randomized, Controlled Trials. *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009 Dec;2(6):626–33.

27. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Treatment of Atrial Fibrillation With Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency Ablation: Two Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses. *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009 Aug;2(4):349–61.

28. Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, et al. Electroanatomic Remodeling of the Left Atrium in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation Patients Without Structural Heart Disease. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2012 Mar;23(3):232–8.

29. Balk EM, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Terasawa T, Chung M, Ip S. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation: A Systematic Review. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010 Nov;21(11):1208–16.

30. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *EP Europace*. 2018 Oct 1;20(10):1565–1565ao.

31. Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, et al. Differences in Clinical and Functional Outcomes of Atrial Fibrillation in Women and Men: Two-Year Results From the ORBIT-AF Registry. *JAMA Cardiol*. 2016 Jun 1;1(3):282.

32. Dagues N, Chao TF, Fenelon G, Aguinaga L, Benhayon D, Benjamin EJ, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *EP Europace*. 2018 Sep 1;20(9):1399–421.

33. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K, et al. In-Hospital Complications Associated With Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in the United States Between 2000 and 2010: Analysis of 93 801 Procedures. *Circulation*. 2013 Nov 5;128(19):2104–12.

34. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Sanchez JE, Shaheen MH,

- Burkhardt JD, et al. Outcomes and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in females. *Heart Rhythm*. 2010 Feb;7(2):167–72.
35. Odening KE, Deiß S, Dilling-Boer D, Didenko M, Eriksson U, Nedios S, et al. Mechanisms of sex differences in atrial fibrillation: role of hormones and differences in electrophysiology, structure, function, and remodelling. *EP Europace*. 2019 Mar 1;21(3):366–76.
36. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Jun;11(6):363–71.
37. Iacobellis G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart. *Nutrition*. 2019 Mar;59:1–6.
38. Rodríguez A, Becerril S, Hernández-Pardos AW, Frühbeck G. Adipose tissue depot differences in adipokines and effects on skeletal and cardiac muscle. *Current Opinion in Pharmacology*. 2020 Jun;52:1–8.
39. Vural B, Atalar F, Ciftci C, Demirkan A, Susleyici-Duman B, Gunay D, et al. Presence of fatty-acid-binding protein 4 expression in human epicardial adipose tissue in metabolic syndrome. *Cardiovascular Pathology*. 2008 Nov;17(6):392–8.
40. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obesity Reviews*. 2007 May;8(3):253–61.
41. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation*. 2003 Nov 18;108(20):2460–6.
42. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *European Heart Journal*. 2015 Apr 1;36(13):795–805.
43. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, M Sharma A. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *International Journal of Cardiology*. 2007 Feb;115(2):272–3.
44. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DTL. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2014;4(6):14.
45. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kältsch H, Bauer M, Kara

K, et al. Association of Epicardial Fat With Cardiovascular Risk Factors and Incident Myocardial Infarction in the General Population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Apr;61(13):1388–95.

46. Oikonomou EK, Antoniades C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Feb;16(2):83–99.

47. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, et al. Left Atrial Epicardial Adiposity and Atrial Fibrillation. *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010 Jun;3(3):230–6.

48. van Rosendael AR, Dimitriu-Leen AC, van Rosendael PJ, Leung M, Smit JM, Saraste A, et al. Association Between Posterior Left Atrial Adipose Tissue Mass and Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Sep 24];10(2). Available from:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.116.004614>

49. Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, Capasso L, Cargnelutti M, Pelissero G, et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *EP Europace*. 2017 May;19(5):747–52.

50. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J*. 2016 Mar 1;ehw045.

51. Couselo-Seijas M, Rodríguez-Mañero M, González-Juanatey JR, Eiras S. Updates on epicardial adipose tissue mechanisms on atrial fibrillation. *Obesity Reviews* [Internet]. 2021 Sep [cited 2021 Sep 14];22(9). Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.13277>

52. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 2014 May 1;102(2):205–13.

53. Lind L, Sundström J, Stenemo M, Hagström E, Ärnlöv J. Discovery of new biomarkers for atrial fibrillation using a custom-made proteomics chip. *Heart*. 2017 Mar;103(5):377–82.

54. Floresta G, Pistarà V, Amata E, Dichiara M, Marrazzo A, Prezzavento O, et al. Adipocyte fatty acid binding protein 4 (FABP4) inhibitors. A comprehensive systematic review. *European Journal of*

Medicinal Chemistry. 2017 Sep;138:854–73.

55. Steen KA, Xu H, Bernlohr DA. FABP4/aP2 Regulates Macrophage Redox Signaling and Inflammasome Activation via Control of UCP2. *Mol Cell Biol*. 2017 Jan 15;37(2):e00282-16, /mcb/37/2/e00282-16.atom.

56. Dou HX, Wang T, Su HX, Gao DD, Xu YC, Li YX, et al. Exogenous FABP4 interferes with differentiation, promotes lipolysis and inflammation in adipocytes. *Endocrine*. 2020 Mar;67(3):587–96.

57. Prentice KJ, Saksi J, Hotamisligil GS. Adipokine FABP4 integrates energy stores and counterregulatory metabolic responses. *Journal of Lipid Research*. 2019 Apr;60(4):734–40.

58. Saito N, Furuhashi M, Koyama M, Higashiura Y, Akasaka H, Tanaka M, et al. Elevated circulating FABP4 concentration predicts cardiovascular death in a general population: a 12-year prospective study. *Sci Rep*. 2021 Dec;11(1):4008.

59. Miyoshi T, Onoue G, Hirohata A, Hirohata S, Usui S, Hina K, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein is independently associated with coronary atherosclerotic burden measured by intravascular ultrasound. *Atherosclerosis*. 2010 Jul;211(1):164–9.

60. Garin-Shkolnik T, Rudich A, Hotamisligil GS, Rubinstein M. FABP4 Attenuates PPAR and Adipogenesis and Is Inversely Correlated With PPAR in Adipose Tissues. *Diabetes*. 2014 Mar 1;63(3):900–11.

61. Rosa MI, Grande AJ, Lima LD, Dondossola ER, Uggioni MLR, Hernandez AV, et al. Association Between Epicardial Adipose Tissue and Stroke. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Apr 21;8:658445.

62. Tu WJ, Zeng XW, Deng A, Zhao SJ, Luo DZ, Ma GZ, et al. Circulating FABP4 (Fatty Acid-Binding Protein 4) Is a Novel Prognostic Biomarker in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017 Jun;48(6):1531–8.

63. Chen J, Mei Z, Yang Y, Dai C, Wang Y, Zeng R, et al. Epicardial adipose tissue is associated with higher recurrence risk after catheter ablation in atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022 Dec;22(1):264.

64. Rabkin SW, Campbell H. Comparison of reducing epicardial fat by exercise, diet or bariatric surgery weight loss strategies: a systematic review and meta-analysis: EAT and weight loss. *Obes Rev*. 2015

May;16(5):406–15.

65. Packer M. Drugs That Ameliorate Epicardial Adipose Tissue Inflammation May Have Discordant Effects in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction as Compared With a Reduced Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure*. 2019 Dec;25(12):986–1003.

66. Rietdorf K, MacQueen H. Investigating interactions between epicardial adipose tissue and cardiac myocytes: what can we learn from different approaches?: EAT and cardiac myocytes. *British Journal of Pharmacology*. 2017 Oct;174(20):3542–60.

67. Hatem SN, Redheuil A, Gandjbakhch E. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation: the perils of adiposity. *Cardiovasc Res*. 2016 Apr 1;109(4):502–9.

68. Furuhashi M, Ishimura S, Ota H, Miura T. Lipid Chaperones and Metabolic Inflammation. *International Journal of Inflammation*. 2011;2011:1–12.

69. Furuhashi M. Fatty Acid-Binding Protein 4 in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2019 Mar 1;26(3):216–32.

70. Harada T, Sunaga H, Sorimachi H, Yoshida K, Kato T, Kurosawa K, et al. Pathophysiological role of fatty acid-binding protein 4 in Asian patients with heart failure and preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2020 Nov 2;ehf2.13071.

71. Rodríguez-Calvo R, Girona J, Alegret JM, Bosquet A, Ibarretxe D, Masana L. Role of the fatty acid-binding protein 4 in heart failure and cardiovascular disease. *Journal of Endocrinology*. 2017 Jun;233(3):R173–84.

72. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, et al. Pericardial Fat Is Associated With Prevalent Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010 Aug;3(4):345–50.

73. Lamounier-Zepter V, Look C, Alvarez J, Christ T, Ravens U, Schunck WH, et al. Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Suppresses Cardiomyocyte Contraction: A New Link Between Obesity and Heart Disease. *Circulation Research*. 2009 Aug 14;105(4):326–34.

74. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight

- Management in an Atrial Fibrillation Cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 May;65(20):2159–69.
75. Abed HS, Nelson AJ, Richardson JD, Worthley SG, Vincent A, Wittert GA, et al. Impact of weight reduction on pericardial adipose tissue and cardiac structure in patients with atrial fibrillation. *American Heart Journal*. 2015 May;169(5):655-662.e2.
76. Djoussé L, Khawaja O, Bartz TM, Biggs ML, Ix JH, Zieman SJ, et al. Plasma Fatty Acid–Binding Protein 4, Nonesterified Fatty Acids, and Incident Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*. 2012 Aug 1;35(8):1701–7.
77. Yeung DCY, Xu A, Cheung CWS, Wat NMS, Yau MH, Fong CHY, et al. Serum Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Levels Were Independently Associated With Carotid Atherosclerosis. *ATVB*. 2007 Aug;27(8):1796–802.
78. Huang CL, Wu YW, Wu CC, Lin L, Wu YC, Hsu PY, et al. Association between serum adipocyte fatty-acid binding protein concentrations, left ventricular function and myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Dec;12(1):105.
79. Mongraw-Chaffin ML, Anderson CAM, Allison MA, Ouyang P, Szklo M, Vaidya D, et al. Association Between Sex Hormones and Adiposity: Qualitative Differences in Women and Men in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 Apr;100(4):E596–600.
80. Hu X, Ma X, Pan X, Luo Y, Xu Y, Xiong Q, et al. Association of androgen with gender difference in serum adipocyte fatty acid binding protein levels. *Sci Rep*. 2016 Jun;6(1):27762.
81. Lee K, Santibanez-Koref M, Polvikoski T, Birchall D, Mendelow AD, Keavney B. Increased expression of fatty acid binding protein 4 and leptin in resident macrophages characterises atherosclerotic plaque rupture. *Atherosclerosis*. 2013 Jan;226(1):74–81.
82. Gan L, Liu Z, Cao W, Zhang Z, Sun C. FABP4 reversed the regulation of leptin on mitochondrial fatty acid oxidation in mice adipocytes. *Sci Rep*. 2015 Oct;5(1):13588.
83. Hao Y, Ma X, Luo Y, Hu X, Pan X, Xiao Y, et al. Associations

of Serum Adipocyte Fatty Acid Binding Protein With Body Composition and Fat Distribution in Nondiabetic Chinese Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 May;100(5):2055–62.

84. Liao B, Geng L, Zhang F, Shu L, Wei L, Yeung PKK, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein exacerbates cerebral ischaemia injury by disrupting the blood–brain barrier. *European Heart Journal*. 2020 Sep 1;41(33):3169–80.

85. Lázaro I, Ferré R, Plana N, Aragonès G, Girona J, Merino J, et al. Cambios de estilo de vida disminuyen las concentraciones plasmáticas de FABP4 en pacientes con riesgo cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*. 2012 Feb;65(2):152–7.

86. Choi KM, Kim TN, Yoo HJ, Lee KW, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. *Clinical Endocrinology*. 2009 Apr;70(4):569–74.

87. Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, Kamikawa S, Usui S, Ogawa H, et al. Olmesartan reduces arterial stiffness and serum adipocyte fatty acid-binding protein in hypertensive patients. *Heart Vessels*. 2011 Jul;26(4):408–13.

88. Wu YW, Kao HL, Huang CL, Chen MF, Lin LY, Wang YC, et al. The effects of 3-month atorvastatin therapy on arterial inflammation, calcification, abdominal adipose tissue and circulating biomarkers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Mar;39(3):399–407.

89. Furuhashi M, Sakuma I, Morimoto T, Higashiura Y, Sakai A, Matsumoto M, et al. Treatment with anagliptin, a DPP-4 inhibitor, decreases FABP4 concentration in patients with type 2 diabetes mellitus at a high risk for cardiovascular disease who are receiving statin therapy. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Dec;19(1):89.

90. Lee CH, Kan AKC, Lui DTW, Fong CHY, Chan DSH, Yuen MMA, et al. Prospective association of serum adipocyte fatty acid-binding protein with heart failure hospitalization in diabetes. *ESC Heart Failure*. 2021 Oct;8(5):3964–74.

91. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016 Oct;18(10):1455–90.

92. Agbaedeng TA, Linz D, Lau DH, Sanders P. Unique role of epicardial adipose tissue in atrial fibrosis: “Atrial remodeling of a new sort.” *Heart Rhythm*. 2018 Nov;15(11):1728–9.
93. Haemers P, Hamdi H, Guedj K, Suffee N, Farahmand P, Popovic N, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J*. 2017 Jan 1;38(1):53–61.
94. Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, et al. Tailored Atrial Substrate Modification Based on Low-Voltage Areas in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Oct;7(5):825–33.
95. Huo Y, Gaspar T, Pohl M, Sitzy J, Richter U, Neudeck S, et al. Prevalence and predictors of low voltage zones in the left atrium in patients with atrial fibrillation. *EP Europace*. 2018 Jun 1;20(6):956–62.
96. Hernández-Romero D, Vílchez JA, Lahoz Á, Romero-Aniorte AI, Jover E, García-Alberola A, et al. Galectin-3 as a marker of interstitial atrial remodelling involved in atrial fibrillation. *Sci Rep*. 2017 Feb;7(1):40378.
97. Clementy N, Piver E, Bisson A, Andre C, Bernard A, Pierre B, et al. Galectin-3 in Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Implications. *IJMS*. 2018 Mar 25;19(4):976.
98. Goldberger JJ, Arora R, Green D, Greenland P, Lee DC, Lloyd-Jones DM, et al. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate. *Circulation*. 2015 Jul 28;132(4):278–91.
99. Rivner H, Cardiovascular Division, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, US, Mitrani RD, Cardiovascular Division, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, US, Goldberger JJ, Cardiovascular Division, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, US. Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2020 Aug 13;9(2):61–70.
100. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Kilicaslan F, Minor S, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation. *Journal of the American College of*

Cardiology. 2005 Jan;45(2):285–92.

101. Kapa S, Desjardins B, Callans DJ, Marchlinski FE, Dixit S. Contact Electroanatomic Mapping Derived Voltage Criteria for Characterizing Left Atrial Scar in Patients Undergoing Ablation for Atrial Fibrillation: Voltage Criteria for Left Atrial Scar. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014 Oct;25(10):1044–52.

102. Jadidi AS, Cochet H, Shah AJ, Kim SJ, Duncan E, Miyazaki S, et al. Inverse Relationship Between Fractionated Electrograms and Atrial Fibrosis in Persistent Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013 Aug;62(9):802–12.

103. Harrison JL, Jensen HK, Peel SA, Chiribiri A, Grøndal AK, Bloch LØ, et al. Cardiac magnetic resonance and electroanatomical mapping of acute and chronic atrial ablation injury: a histological validation study. *European Heart Journal.* 2014 Jun 7;35(22):1486–95.

104. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and Quantification of Left Atrial Structural Remodeling With Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2009 Apr 7;119(13):1758–67.

105. Kornej J, Büttner P, Sommer P, Dagres N, Dinov B, Schumacher K, et al. Prediction of electro-anatomical substrate using APPLE score and biomarkers. *EP Europace.* 2019 Jan 1;21(1):54–9.

106. Seewöster T, Kosich F, Sommer P, Bertagnolli L, Hindricks G, Kornej J. Prediction of low-voltage areas using modified APPLE score. *EP Europace.* 2020 Dec 6;euaa311.

107. von Jeinsen B, Ritzen L, Vietheer J, Unbehaun C, Weferling M, Liebetrau C, et al. The adipokine fatty-acid binding protein 4 and cardiac remodeling. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 Dec;19(1):117.

108. Feng Y, Guo F, Xia Z, Liu J, Mai H, Liang Y, et al. Inhibition of Fatty Acid-Binding Protein 4 Attenuated Kidney Fibrosis by Mediating Macrophage-to-Myofibroblast Transition. *Front Immunol.* 2020 Sep 30;11:566535.

109. Couselo-Seijas M, López-Canoa JN, Agra-Bermejo RM, Díaz-Rodríguez E, Fernández AL, Martínez-Cereijo JM, et al. Cholinergic activity regulates the secretome of epicardial adipose tissue: Association with atrial fibrillation. *J Cell Physiol.* 2019

Jul;234(7):10512–22.

110. Kim J, Shin SY, Kang JH, Yong HS, Na JO, Choi CU, et al. Influence of Sex on the Association Between Epicardial Adipose Tissue and Left Atrial Transport Function in Patients With Atrial Fibrillation: A Multislice Computed Tomography Study. *JAHA* [Internet]. 2017 Aug 2 [cited 2020 Mar 27];6(8). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.006077>

111. Shao Y, Chen L, Chen W, Sang C, Xu C, Zhang C. Left atrial epicardial adipose tissue is associated with low voltage zones in the left atrium in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jul 14;9:924646.

112. Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, Johnson G, Rostami H, Silverstein AP, et al. Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Jun;75(25):3105–18.

113. Jadidi AS, Lehrmann H, Keyl C, Sorrel J, Markstein V, Minners J, et al. Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Targeting Low-Voltage Areas With Selective Activation Characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2016 Mar [cited 2021 Mar 1];9(3). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.115.002962>



La fibrilación auricular es la arritmia clínica más común y su incidencia y prevalencia están en aumento en paralelo con el envejecimiento de la población y la pandemia de la obesidad. Estos factores predisponen a la acumulación de tejido adiposo epicárdico, que tiene la capacidad de modular el sistema cardiovascular y contribuir al desarrollo de arritmias, en especial la fibrilación auricular. El análisis de la relación entre la adipocina FABP4, como indicador de tejido adiposo epicárdico, y la fibrilación auricular es el eje central de este trabajo. Los niveles circulantes de FABP4 podrían representar un marcador de remodelado auricular patológico asociado con un incremento en la tasa de recurrencia tras la ablación con catéter en pacientes con fibrilación auricular persistente.