



Enfoque integral de la fibrilación auricular valvular: exploración de fisiopatología, factores inflamatorios y perspectivas actuales

Comprehensive approach to valvular atrial fibrillation: exploration of pathophysiology, inflammatory factors, and current perspectives

Enrique Juan Díaz Greene,^{*,†} José Rogelio Rivera Rodríguez,^{*,§}
Karen Pérez Salgado,^{*,¶} Sonia De Regules Silva^{*,||}

Citar como: Díaz GEJ, Rivera RJR, Pérez SK, De Regules SS. Enfoque integral de la fibrilación auricular valvular: exploración de fisiopatología, factores inflamatorios y perspectivas actuales. Acta Med GA. 2025; 23 (6): 538-543. <https://dx.doi.org/10.35366/121695>

Resumen

El corazón, como órgano central del sistema circulatorio, exhibe una anatomía intrincada, dividida en cuatro cámaras con complejas redes de válvulas para regular el flujo sanguíneo, orquestado por un sistema eléctrico manifestado a través del ciclo cardíaco. Los cardiomiocitos atriales, al desencadenar respuestas inflamatorias, se convierten en actores clave en la patogénesis de la fibrilación auricular (FA), taquiarritmia supraventricular que emerge como un fenómeno electrofisiológico alterado, marcado por una activación auricular descoordinada e ineficaz. Nuestra comprensión de la FA se basa principalmente en las clasificaciones establecidas por las distintas guías internacionales, que la categorizan según su duración (paroxística, persistente o permanente) o en relación con el riesgo de desarrollar eventos trombóticos. Sin embargo, esta entidad rara vez se aborda desde una perspectiva multifactorial que considere el impacto del estilo de vida y otros factores involucrados en su fisiopatología. Diversas evidencias han revelado una relación directa entre la FA y los procesos inflamatorios sistémicos y locales, desencadenados por múltiples condiciones –desde enfermedades autoinmunes hasta infecciones–, que contribuyen a su desarrollo y progresión. Por ello, evaluar la carga de FA y considerar la modificación de los factores de riesgo, así como la resolución efectiva de la inflamación, constituye un aspecto crucial en su manejo integral.

Palabras clave: taquiarritmia, haces internodales, despolarización temprana, inflammasoma, miocardiocitos.

Abstract

As the central organ of the circulatory system, the heart exhibits an intricate anatomy, divided into four chambers with complex networks of valves to regulate blood flow, orchestrated by an electrical system manifested through the cardiac cycle. Atrial cardiomyocytes, by triggering inflammatory responses, become key players in the pathogenesis of atrial fibrillation (AF). This supraventricular tachyarrhythmia is an altered electrophysiological phenomenon marked by uncoordinated and ineffective atrial activation. Our understanding of AF is based entirely on the classification offered by the different international guidelines, depending on its duration (paroxysmal, persistent, or permanent) or the relationship of the development of thrombotic events. However, this condition is rarely approached from a multifactorial perspective that considers the influence of lifestyle and other factors involved in its pathophysiology. Increasing evidence has demonstrated a direct relationship between AF and both systemic and local inflammatory processes triggered by multiple conditions –ranging from autoimmune diseases to infections– that contribute to its development and progression. Therefore, assessing AF burden and addressing modifiable risk factors, as well as effectively resolving inflammation, are crucial aspects in its comprehensive management.

Keywords: tachyarrhythmia, internodal pathways, early depolarization, inflammasome, cardiomyocytes.

* Hospital Angeles Pedregal. Ciudad de México, México.

† Médico internista. Medicina Intensiva. Profesor titular de Medicina Interna. ORCID: 0000-0003-2449-9662

§ Médico pasante del servicio social. ORCID: 0009-0007-0355-5705

¶ Médica general. ORCID: 0009-0003-9154-2840

|| Médica internista. Nutrición Clínica. ORCID: 0009-0006-9610-5377

Correspondencia:

Karen Pérez Salgado

Correo electrónico: karen.psalgado@gmail.com

Recibido: 13-10-2024. Aceptado: 19-11-2024.



Abreviaturas:

AV = atrioventricular
 EVC = eventos vasculares cerebrales
 FA = fibrilación auricular
 IC = insuficiencia cardíaca
 IL-1 β = interleucina-1 beta
 IL-18 = interleucina-18
 NF- κ B = factor nuclear kappa B (*Nuclear Factor kappa B*)
 TNF = factor de necrosis tumoral

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con las guías actuales de cardiología, la fibrilación auricular (FA) se define como una taquiarritmia supraventricular con activación eléctrica auricular descoordinada, la cual genera una contracción auricular ineficiente.¹⁻³ Además de ser la arritmia cardíaca sostenida crónica más común, tiene una prevalencia mayor en hombres y se ha asociado a un aumento de manera proporcional con la edad.⁴⁻⁶ La FA lleva consigo un mayor riesgo de desarrollar eventos vasculares cerebrales (EVC), insuficiencia cardíaca (IC) y eventos tromboembólicos sistémicos, por la presencia de estímulos desorganizados y la elevación de la frecuencia, con pérdida de las contracciones adecuadas de las aurículas, generando estasis de la sangre.⁶ Las características electrocardiográficas de la FA incluyen intervalos R-R completamente irregulares, en particular cuando la conducción auriculoventricular no se ve afectada. Además, se observa la ausencia de ondas P identificables y repetidas, junto con una activación auricular de naturaleza irregular (*Figura 1*).⁷

Se ha observado que la inflamación crónica puede ocasionar lesiones persistentes que afectan el tejido cardíaco y contribuyen al desarrollo de la FA, estas condiciones inflamatorias, incluyendo enfermedades autoinmunes, infecciones, estrés oxidativo y la activación del inflamasoma NLRP3, desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la FA.^{3,8}

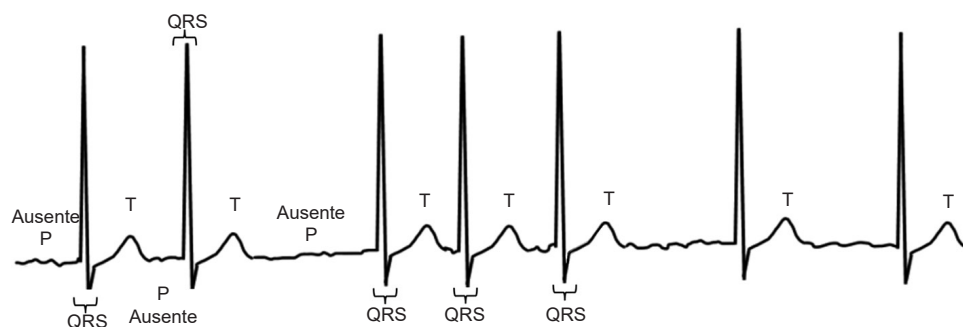
El mecanismo habitual del latido del corazón está intrínsecamente regulado por un sistema eléctrico que coordina la actividad de contracción y relajación de las aurículas y los ventrículos, conocido como ciclo cardíaco, se inicia con

la generación de un impulso eléctrico en el nodo sinusal, situado en la aurícula derecha. El nodo sinusal actúa como el marcapasos natural, iniciando el proceso de excitación eléctrica.⁹ El impulso eléctrico se propaga desde el nodo sinusal a través de las células musculares de las aurículas, desencadenando su contracción sincronizada. Posteriormente, el impulso es conducido al nodo atrioventricular (AV), ubicado entre las aurículas y los ventrículos, donde experimenta un breve retraso, el cual permite que las aurículas completen su contracción antes de que el impulso sea conducido a través del haz de His y las fibras de Purkinje hacia los ventrículos.¹⁰⁻¹²

La precisión y sincronización de estos eventos electrofisiológicos son fundamentales para la contracción coordinada del corazón, permitiendo el eficiente bombeo de sangre a través de las cámaras cardíacas. Esta comprensión detallada de la fisiología celular cardíaca es crucial para abordar condiciones cardíacas y desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas a mantener la salud cardiovascular.^{13,14}

Fisiopatología y génesis de la fibrilación auricular

La FA es una taquiarritmia con una frecuencia cardíaca oscilante entre 90 y 170 latidos por minuto, manifestando irregularidades en los complejos QRS con distancias inter-complejo variables y estrechas. En ausencia de ondas P, estas son suplidas por ondas F (*Figura 1*). En el contexto de la FA, se evidencia la inhibición del nódulo sinusal debido a una despolarización temprana en los miocardiocitos, desencadenando un ciclo repetitivo de activación en cadena que pone en marcha el circuito de microrreentrada. Este último se caracteriza por una frecuencia de despolarización de 400 a 600 por minuto, en contraste con las expectativas fisiológicas de 60 a 100 despolarizaciones por minuto. Las despolarizaciones descoordinadas, asociadas con un voltaje eléctrico reducido, generan microondas P positivas y negativas en el electrocardiograma, con un efecto de temblor disminuido.^{1,15} La ausencia de ondas P se atribuye a la sincronización desfavorable tras la despolarización auricular. El nódulo AV, actuando como un mecanismo de

**Figura 1:**

Electrocardiograma esquemático de fibrilación auricular (FA). Se observan las ondas F características de la patología que indican la estimulación auricular caótica, intervalos R-R variables, ausencia e irregularidad de ondas P que no anteceden a cada complejo QRS.²

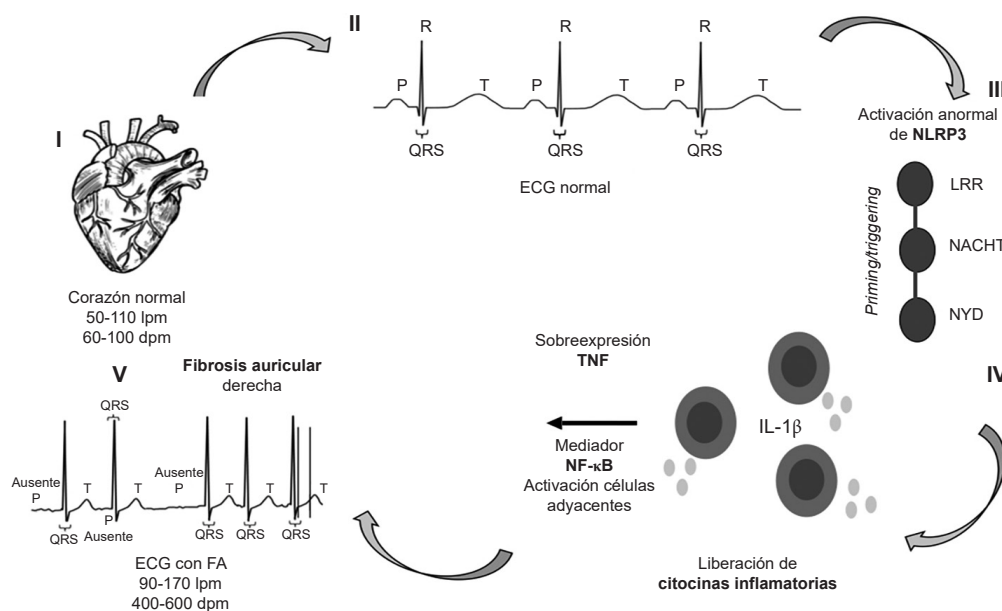


Figura 2: I. Inhibición del nódulo sinusal ciclo repetitivo de activación en cadena que pone en marcha el circuito de microrreen-trada. Despolarización de 400 a 600 por minuto, en contraste con las expectativas fisiológicas de 60 a 100. **II.** Despolarizaciones descoordinadas, asociadas con un voltaje eléctrico reducido, generan microondas P positivas y negativas, con un efecto de temblor disminuido. La ausencia de ondas P se atribuye a la sincronización desfavorable tras la despolarización auricular. **III.** El papel del inflammasoma NLRP3. Este complejo proteico intracelular regula la producción de citocinas proinflamatorias. **IV.** La activación del inflammasoma NLRP3 se produce en dos etapas: la "priming", que aumenta la expresión de componentes del inflammasoma, y la "triggering". **V.** Contribuciones de citocinas proinflamatorias, como TNF e IL-1β, y el inflammasoma NLRP3 a la fisiopatología de la fibrilación auricular (FA). Sobreexpresan TNF en los miocitos cardíacos, presentan aurículas agrandadas, fibrosis, conducción anormal y mayor susceptibilidad a la fibrilación auricular. dpm = despolarizaciones por minuto. ECG = electrocardiograma. FA = fibrilación auricular. IL-1β = interleucina 1 beta. lpm = latidos por minuto. NF-κB = Nuclear Factor kappa B (factor nuclear kappa B). TNF = Tumor Necrosis Factor (factor de necrosis tumoral).

protección ventricular, filtra parcialmente las contracciones derivadas de potenciales de acción anómalos dando origen a la principal característica de la patología.¹⁶

La inflamación, que es parte de la respuesta a infecciones y lesiones, está vinculada a procesos defensivos y de curación. Se han identificado formas distintas de inflamación, algunas generadas por señales estériles (provenientes de lesiones tisulares y autoantígenos) y otras por patógenos externos. Cuando la respuesta inflamatoria persiste más allá de la amenaza original, puede dar lugar a inflamación crónica, causando procesos adversos en los tejidos y enfermedades. Existe evidencia sólida de una conexión directa entre la inflamación, ya sea sistémica o local, y el desarrollo de FA.⁸

Condiciones inflamatorias asociadas con la FA incluyen enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y sepsis. En pacientes con sepsis, la incidencia de FA varía, y se asocia con factores de riesgo como la edad avanzada, sexo masculino, etnia blanca, obesidad, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedad hepática crónica, entre otros. Además, la inflamación local en el corazón, como

la pericarditis y la miocarditis, también puede aumentar la probabilidad de desarrollar FA.¹⁷

El inflammasoma NLRP3 es un complejo proteico intracelular que se activa en respuesta a señales inflamatorias y desempeña un papel crucial en la génesis de la FA al promover la liberación de citocinas proinflamatorias. El inflammasoma NLRP3 se activa en respuesta a diversos estímulos, incluidos los productos microbianos, los cristales de ácido úrico y los productos derivados del daño celular. Una vez activado, el inflammasoma NLRP3 desencadena la activación de la caspasa-1, que a su vez promueve la maduración y liberación de citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 beta (IL-1β) y la interleucina-18 (IL-18), estas citocinas promueven la inflamación y la remodelación estructural del corazón (Figura 2). La activación del inflammasoma NLRP3 se produce en dos etapas: la "priming", que aumenta la expresión de componentes del inflammasoma, y la "triggering", que lleva a la formación y activación del inflammasoma en respuesta a estímulos específicos.¹⁸

La señalización inflamatoria en los miocitos atriales desempeña un papel en la FA. Estudios han investigado

las contribuciones de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-1 β , y el inflammasoma NLRP3 a la fisiopatología de la FA. Ratones transgénicos que sobreexpresan TNF en los miocitos cardíacos presentan aurículas agrandadas, fibrosis, conducción anormal y mayor susceptibilidad a la FA. La arritmogénesis atrial inducida por TNF implica anomalías en la manipulación de Ca²⁺ en los miocitos. Los miocitos atriales humanos muestran mayor actividad del inflammasoma NLRP3 en pacientes con FA paroxística o persistente.^{19,20} Las citocinas inflamatorias liberadas por miocitos cardíacos atriales, como IL-1 β , pueden activar células adyacentes a través del primado transcripcional mediado por factor nuclear kappa B (NF- κ B), lo que lleva a una mayor activación del inflammasoma NLRP3 en células circundantes. La exposición a IL-1 β aumenta los eventos de liberación de Ca²⁺ en miocitos atriales humanos.²⁰ Otros factores de riesgo para la FA, como la obesidad, la diabetes, la disbiosis de la microbiota intestinal y las enfermedades cardíacas del lado derecho, pueden promover el desarrollo de la FA mediante la señalización inflamatoria en los miocitos atriales.^{21,22}

La resolución de la inflamación es un proceso activo que implica enzimas específicas, mediadores lipídicos, citocinas y células inmunológicas. El fracaso en este proceso de resolución puede llevar a la inflamación crónica, fibrosis tisular y función deteriorada. Las estrategias terapéuticas que apuntan al inflammasoma NLRP3 para reducir las consecuencias de la inflamación incluyen inhibidores de NLRP3, glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios clásicos e intervenciones que promueven la resolución de la inflamación. Los inhibidores de COX, como la aspirina, pueden interrumpir la resolución de la inflamación. Los glucocorticoides tienen efectos antiinflamatorios amplios, pero pueden aumentar la expresión de NLRP3. Inhibidores específicos de NLRP3, como el MCC950, han mostrado promesa en la reducción de la fibrosis cardíaca en modelos animales.^{2,23}

Se están explorando intervenciones destinadas a modular el inflammasoma NLRP3 y facilitar la resolución de la inflamación, marcando un camino prometedor para abordar la complejidad de la FA y las condiciones cardiovasculares relacionadas. Diversas estrategias terapéuticas y avances tecnológicos están siendo investigados para mejorar el manejo de la FA y reducir su impacto en los pacientes. A continuación, se destacan algunos de estos enfoques innovadores.

Edición genética CRISPR

La edición genética CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas) ha emergido como una herramienta revolucionaria en el campo de la biotecnología y la medicina genética. Su precisión y versati-

lidad han permitido avances significativos en la investigación y tratamiento de diversas enfermedades, incluida la FA.²⁴

CRISPR funciona mediante el uso de una enzima llamada Cas9, que actúa como un “bisturí molecular”, junto con una guía de ARN (ARNg) que dirige la Cas9 al sitio específico del ADN que se desea editar. Una vez allí, la Cas9 corta el ADN en el punto exacto indicado por el ARNg, permitiendo la eliminación, inserción o modificación de secuencias genéticas específicas.²⁵ Esta capacidad de edición precisa ofrece la posibilidad de corregir mutaciones genéticas responsables de diversas enfermedades.^{25,26}

En el contexto de la FA, CRISPR se está utilizando para identificar y corregir mutaciones genéticas que predisponen a la enfermedad. Investigadores han empleado esta tecnología para crear modelos animales con mutaciones específicas que mimetizan la FA humana.^{24,27} Estos modelos son cruciales para comprender los mecanismos moleculares y celulares subyacentes a la FA y para desarrollar terapias dirigidas. Además de los modelos de enfermedad, CRISPR ofrece la posibilidad de desarrollar terapias genéticas personalizadas. Por ejemplo, si se identifica una mutación genética específica en un paciente con FA, CRISPR podría usarse para corregir esa mutación directamente en las células del paciente, restaurando la función normal del corazón. Este enfoque tiene el potencial de ofrecer tratamientos curativos en lugar de paliativos, transformando el panorama de la medicina cardiovascular.²⁷

El impacto de CRISPR no se limita solo a la FA. Esta tecnología se está explorando para tratar una amplia gama de enfermedades genéticas, como la distrofia muscular, la fibrosis quística y diversas formas de cáncer. Su capacidad para realizar ediciones precisas en el genoma también abre la puerta a aplicaciones en agricultura, biología sintética y biomedicina, entre otros campos. A pesar de su enorme potencial, la edición genética CRISPR también plantea desafíos y consideraciones éticas. La posibilidad de editar el genoma humano plantea preguntas sobre la seguridad, la equidad y las implicaciones a largo plazo de tales intervenciones. Es crucial avanzar con cautela, asegurando que los desarrollos en CRISPR se utilicen de manera responsable y ética.^{27,28}

CRISPR representa una frontera emocionante en la biomedicina, con el potencial de transformar el tratamiento de la FA y muchas otras enfermedades. Su capacidad para editar el genoma con precisión y eficacia promete revolucionar la medicina personalizada, ofreciendo nuevas esperanzas para los pacientes y abriendo nuevas vías para la investigación científica.^{24,25}

Secuenciación de célula única

La secuenciación de célula única permite estudiar la expresión genética a nivel individual, proporcionando una com-

presión más profunda de la heterogeneidad celular en el corazón. Esta técnica ha revelado la existencia de subtipos celulares específicos y ha identificado redes de regulación genética que desempeñan un papel en la génesis de la FA. Estos hallazgos están ayudando a desarrollar terapias más personalizadas y efectivas para la FA.²⁴

Técnicas de imagen avanzada

Las técnicas de imagen avanzada, como la tomografía de coherencia óptica y la resonancia magnética de alta resolución, están revolucionando la investigación cardiovascular.^{25,26,28} Estas tecnologías permiten visualizar estructuras celulares y procesos biológicos con alta precisión, proporcionando herramientas poderosas para investigar la función y regulación de las células cardíacas en la FA. Además, la imagen molecular y la microscopía de superresolución están ayudando a identificar nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas para la FA.²⁸

Inhibidores del inflammasoma NLRP3

Dado el papel crucial del inflammasoma NLRP3 en la génesis de la FA, se están investigando inhibidores específicos de este complejo proteico como estrategias terapéuticas. Inhibidores como el MCC950 han mostrado eficacia en modelos animales para reducir la inflamación y prevenir la FA. Estos inhibidores actúan bloqueando la activación del inflammasoma NLRP3, reduciendo así la liberación de citocinas proinflamatorias y la inflamación crónica en el corazón.^{24,26}

Mediadores especializados prorresolutivos

Los mediadores especializados prorresolutivos, como las resolvinas, son moléculas endógenas que promueven la resolución de la inflamación y la curación de los tejidos. En el contexto de la FA, mediadores como la resolvina D1 (RvD1) han demostrado eficacia en reducir la fibrosis y prevenir la FA en modelos preclínicos. Estos mediadores actúan modulando las respuestas inflamatorias y promoviendo la reparación del tejido cardíaco, ofreciendo una nueva estrategia terapéutica para la FA.^{24,25,28}

CONCLUSIÓN

La comprensión de la FA como una patología multifactorial y su fisiopatología es esencial para comprender las lagunas de información que existen, debido a que su relación con procesos inflamatorios desencadenados por enfermedades autoinmunes, infecciones, estrés oxidativo y la activación del inflammasoma NLRP3, juega un papel crucial en la

génesis de la FA. Las estrategias terapéuticas emergentes, incluyendo la edición genética CRISPR, la secuenciación de célula única, las técnicas de imagen avanzada y los inhibidores del inflammasoma NLRP3, ofrecen nuevas oportunidades para abordar las causas subyacentes de la FA y desarrollar tratamientos más efectivos e individualizados. La investigación continua en estas áreas es fundamental para mejorar el manejo de la FA y reducir su impacto en la salud cardiovascular.

AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestro más sincero agradecimiento a todos aquellos que contribuyeron de alguna manera a la realización de este trabajo de investigación, por su invaluable guía y apoyo a lo largo del proceso, por sus ideas y aportes que enriquecieron este trabajo de investigación, con el fin de aportar nuevo conocimiento para enriquecer la información existente en diferentes plataformas de acceso general para médicos y personal de la salud. Finalmente, extendemos nuestra gratitud a las instituciones y recursos que facilitaron el acceso a la literatura y las herramientas necesarias para completar este artículo.

REFERENCIAS

1. Andersen JH, Andreassen L, Olesen MS. Atrial fibrillation-a complex polygenetic disease. *Eur J Hum Genet.* 2021; 29 (7): 1051-1060. doi: 10.1038/s41431-020-00784-8.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol.* 2021; 74 (5): 437.e1-437.e116. doi:10.1016/j.recesp.2020.10.022.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016; 37 (38): 2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
4. 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.* 2018; 137 (20): e623-e644. doi: 10.1161/CIR.0000000000000568.
5. Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, Ahmed HM, Gopinathannair R, Joglar JA et al. Lifestyle and risk factor modification for reduction of atrial fibrillation: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020; 141 (16): e750-e772. doi: 10.1161/CIR.0000000000000748.
6. Rodríguez-Reyes H, Laguna-Muñoz CI, Gallegos-de Luna CF, de los Ríos-Ibarra MO, Salas-Pacheco JL, Leyva-Pons JL et al. Fibrilación auricular en población mexicana: diferencias en presentación, comorbilidades y factores de riesgo entre hombres y mujeres. *Arch Cardiol Mex.* 2022; 92 (3): 349-357. doi:10.24875/ACM.21000120.
7. Lau DH, Linz D, Sanders P. New findings in atrial fibrillation mechanisms. *Card Electrophysiol Clin.* 2019; 11 (4): 563-571. doi: 10.1016/j.ccep.2019.08.007.
8. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12 (4): 230-243. doi: 10.1038/nrcardio.2015.2.

9. Carmeliet E. Intracellular Ca(2+) concentration and rate adaptation of the cardiac action potential. *Cell Calcium*. 2004; 35 (6): 557-573. doi: 10.1016/j.ceca.2004.01.010.
10. Gray RA, Mashburn DN, Sidorov VY, Wikswo JP. Quantification of transmembrane currents during action potential propagation in the heart. *Biophys J*. 2013; 104 (1): 268-278. doi: 10.1016/j.bpj.2012.11.007.
11. Smirnov D, Pikunov A, Syunyaev R, Deviatiiarov R, Gusev O, Aras K et al. Genetic algorithm-based personalized models of human cardiac action potential. *PLoS One*. 2020; 15 (5): e0231695. doi: 10.1371/journal.pone.0231695.
12. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011; 124 (20): 2264-2274. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893.
13. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017; 120 (9): 1501-1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
14. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart*. 2019; 105 (24): 1860-1867. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314267.
15. Collazo Rodríguez PM, Rodríguez Leyva D, Pérez Martín O, Cruz Cardentey M, Mengana Betancourt A. La epidemiología de la fibrilación auricular después de 390 años. *CCM*. 2019; 23 (2): 571-584.
16. Mason FE, Pronto JRD, Alhussini K, Maack C, Voigt N. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol*. 2020; 115 (6): 72. doi: 10.1007/s00395-020-00827-7.
17. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60 (22): 2263-2270. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.063.
18. Aronsen JM, Louch WE, Sjaastad I. Cardiomyocyte Ca2+ dynamics: clinical perspectives. *Scand Cardiovasc J*. 2016; 50 (2): 65-77. doi: 10.3109/14017431.2015.1136079.
19. Hulsmans M, Schloss MJ, Lee IH, Bapat A, Iwamoto Y, Vinegoni C et al. Recruited macrophages elicit atrial fibrillation. *Science*. 2023; 381 (6654): 231-239. doi: 10.1126/science.abq3061.
20. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 143 (21): e984-e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.
21. Zhang D, Wu CT, Qi X, Meijering RA, Hoogstra-Berends F, Tadevosyan A et al. Activation of histone deacetylase-6 induces contractile dysfunction through derailment of α -tubulin proteostasis in experimental and human atrial fibrillation. *Circulation*. 2014; 129 (3): 346-358. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005300.
22. Yao C, Veleva T, Scott L Jr, Cao S, Li L, Chen G et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation. *Circulation*. 2018; 138 (20): 2227-2242. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035202.
23. Song J, Navarro-Garcia JA, Wu J, Saljic A, Abu-Taha I, Li L et al. Chronic kidney disease promotes atrial fibrillation via inflammasome pathway activation. *J Clin Invest*. 2023; 133 (19): e167517. doi: 10.1172/JCI167517.
24. Zhao Y, Zhang Y, Zhang S, Fu L, Zhu Z, Wang B et al. CRISPR/Cas9-mediated genome editing corrects familial atrial fibrillation in patient-specific induced pluripotent stem cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2020; 144: 125-134.
25. Nakamura K, Sakakibara Y, Nakamura T, Ito H. Application of CRISPR/Cas9 technology to the treatment of atrial fibrillation by targeting ion channels. *Circ J*. 2021; 85 (5): 639-646.
26. Zhang Y, Li S, Li Y, Huang P. Potential of CRISPR/Cas9-based genome editing for atrial fibrillation therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2019; 6: 42.
27. Kim Y, Lee J, Kim E, Park J, Shin HR, Park SH et al. Correction of a pathogenic mutation in MYH6 using CRISPR/Cas9 in familial atrial fibrillation-derived iPSCs. *Mol Ther*. 2021; 29 (9): 2696-2708.
28. Wong N, Wang H, Ling W, Kidambi A, Kim D, Zhang Q et al. CRISPR/Cas9-based gene therapy for atrial fibrillation: Advances and challenges. *Heart Rhythm*. 2022; 19 (3): 499-507.

Si desea consultar los datos complementarios de este artículo, favor de dirigirse a editorial.actamedica@saludangeles.mx