



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Cuantificación electrocardiográfica de la despolarización auricular mediante métodos analíticos de descomposición espectral.

Desarrollo metodológico y validación clínica.

Amaia Martínez León

2025



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Cuantificación electrocardiográfica de la despolarización auricular mediante métodos analíticos de descomposición espectral.

Desarrollo metodológico y validación clínica.

Amaia Martínez León

Directores:

Dr. David Calvo Cuervo

Dr. Daniel García Iglesias

2025



Universidad de Oviedo

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Cuantificación electrocardiográfica de la despolarización auricular mediante métodos analíticos de descomposición espectral. Desarrollo metodológico y validación clínica.	Inglés: Quantitative approaches to atrial depolarization by spectral decomposition of ECG signals. Methodological development and clinical validation.
2.- Autor	
Nombre: Amaia Martínez León	
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD	
Órgano responsable: CENTRO INTERNACIONAL DE POSTGRADO. UNIVERSIDAD DE OVIEDO.	

RESUMEN en español (máximo 4000 caracteres)

La Fibrilación Auricular (FA) es una arritmia altamente prevalente y con un gran impacto clínico y sociosanitario. Para su tratamiento, la ablación con catéter es una técnica de primera línea cuyo uso se ha expandido de forma exponencial en nuestro medio. Sin embargo, a pesar de los avances clínicos y tecnológicos experimentados en los últimos años la tasa de recurrencia continúa siendo elevada sobre todo en las formas persistentes de la enfermedad. Dado el alto consumo de recursos sociosanitarios asociados a las técnicas de ablación, así como el potencial riesgo de efectos clínicos no deseados y complicaciones de la técnica, se precisa mejorar la predicción de pacientes respondedores (preselección) y la optimización del procedimiento a realizar mediante aproximaciones personalizadas.

El estudio del grado miocardiopatía auricular que afecta a un paciente, entendida como el grado de remodelado eléctrico y estructural, está en la base de las probabilidades de respuesta favorable. Al mismo tiempo, la fisiología de la conducción interauricular se ve afectada por el grado de miocardiopatía auricular y predice una mayor tasa de recurrencia. La optimización y personalización del tratamiento podría ser dirigida por las condiciones particulares del paciente, en cuanto al grado de miocardiopatía

auricular y la minimización del impacto de las lesiones de ablación sobre la conducción interauricular.

En este contexto, la presente tesis doctoral establece como hipótesis que: la identificación y el análisis de nuevos parámetros asociados con la miocardiopatía auricular y los trastornos de la conducción interauricular permitirá una mejor predicción de las recurrencias de la FA tras un procedimiento de ablación con catéter, así como la optimización de la selección de pacientes y técnicas personalizadas.

Para ello, se ha realizado un estudio prospectivo sobre pacientes con FA sometidos a un procedimiento de ablación, determinando: (i) los predictores clásicos de recurrencia; (ii) la utilidad del volumen de la auricular determinado mediante mapeo electroanatómico como marcador de miocardiopatía auricular; (iii) la relación entre la cantidad de volumen auricular aislado con la ablación circunferencial de las venas pulmonares (volumen electroanatómico excluido) y los trastornos de la conducción interauricular inducidos; y (iv) la relación entre el contenido de alta frecuencia de la onda P del electrocardiograma, marcador de miocardiopatía auricular, y la probabilidad de recurrencias tras un procedimiento de ablación con catéter.

Los resultados principales observados han permitido concluir que: (i) los factores de riesgo cardiovascular en esta población de pacientes con FA tienen escasa relevancia predictiva, probablemente motivado por el extenso proceso de remodelado al que ya han llegado estos pacientes. La presencia de valvulopatía es, sin embargo, un factor clínico relevante; (ii) El volumen auricular mediante mapeo electroanatómico es un predictor de recurrencia, y puede ofrecer una medición más precisa y realista del volumen de la aurícula comparado con otras técnicas como las ecocardiográficas; (iii) Aunque la ablación de venas pulmonares se asocia frecuentemente a un acortamiento en la duración de la onda P, volúmenes excluidos muy marcados pueden interactuar con el sistema de conducción y provocar grados variables de trastorno de la conducción interauricular. Esto podría explicar recurrencias de FA; (iv) Finalmente, una mayor expresividad de componentes de alta frecuencia de la onda P, y concretamente de sus expresiones tardías, está asociada con una mayor probabilidad de recurrencia de FA.

En resumen, los resultados obtenidos en esta tesis doctoral permiten avanzar en el conocimiento de los factores que influyen en las recurrencias y proporciona

herramientas que permitan una selección más precisa de los pacientes candidatos y de técnicas empleadas (personalización), optimizando los resultados clínicos.

RESUMEN en Inglés

Atrial fibrillation (AF) is a highly prevalent arrhythmia with significant clinical and healthcare implications. Catheter ablation is a first-line therapeutic approach whose use has expanded exponentially in recent years. However, despite substantial clinical and technological advances, recurrence rates remain high, particularly in the persistent forms of the disease. Given the considerable consumption of healthcare resources associated with ablation procedures, as well as the potential risk of adverse clinical effects and procedural complications, improving patient selection (pre-procedural stratification) and optimizing procedural strategies through personalized approaches is essential.

The extent of atrial cardiomyopathy, defined by the degree of electrical and structural remodeling, plays a fundamental role in determining the likelihood of a favorable response to ablation. Furthermore, interatrial conduction physiology is influenced by the severity of atrial cardiomyopathy and is associated with an increased recurrence rate. Optimizing and individualizing treatment strategies could be guided by patient-specific characteristics, particularly in terms of atrial cardiomyopathy burden and the minimization of ablation-induced conduction disturbances.

In this context, the present doctoral thesis is based on the hypothesis that identifying and analyzing new parameters associated with atrial cardiomyopathy and interatrial conduction disorders will allow for better prediction of AF recurrences after a catheter ablation procedure, as well as the optimization of patient selection and personalized techniques.

To test this hypothesis, a prospective study was conducted on AF patients undergoing an ablation procedure, assessing: (i) classical predictors of recurrence; (ii) the usefulness of atrial volume measured through electroanatomic mapping as a marker of atrial cardiomyopathy; (iii) the relationship between the amount of atrial volume isolated via circumferential pulmonary vein ablation (excluded electroanatomic volume) and induced interatrial conduction disorders; and (iv) the relationship between the high-frequency content of the P wave in the electrocardiogram, considered a marker of atrial cardiomyopathy, and the likelihood of recurrence after a catheter ablation procedure.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar a mis directores David y Dani, por haberme permitido formar parte de este proyecto, por su apoyo y confianza a lo largo de todos estos años de trabajo. Por motivarme y hacerme entender que era posible.

A todo el personal de la unidad de Electrofisiología del Hospital Universitario Central de Asturias por su buena disposición y amabilidad para colaborar siempre en este proyecto. A mis antiguos compañeros, adjuntos, residentes mayores y pequeños del Área del Corazón. En especial a Carlota, Luis, Marcel, Rut y Minel quienes, a pesar del tiempo y la distancia, se han convertido en familia.

A mis padres, Juani y Juan Jesús, por su apoyo incondicional, por ser ese techo en el que siempre encontrar refugio. A mi hermano Javi, mi mayor aliado y confidente desde que tengo uso de razón; a mi cuñada Lucía y mis sobrinos Mencía y Nicolás. A mis amigas, Amaya, Eli, Almu, Elena, Marta y Amaia, porque simplemente son luz.

Finalmente, no puedo cerrar estas líneas sin agradecer a mi marido David (“Ilun”) su paciencia infinita, por haber soportado estoicamente, siempre con cariño y con una sonrisa todos los altibajos de este largo camino. Y a Leire, aunque aún no has llegado al mundo, ya me has enseñado a poner las cosas en perspectiva y a apreciar lo realmente esencial de la vida.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	5
ÍNDICE DE TABLAS.....	7
ÍNDICE DE FIGURAS.....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1. Fibrilación auricular: definición, clasificación y epidemiología.....	13
1.2. Fisiopatología.....	16
1.3. Tratamiento de la Fibrilación auricular.....	19
1.3.1. Manejo de las comorbilidades y factores de riesgo.....	20
1.3.2. Evitar el accidente cerebrovascular y otros eventos tromboembólicos.....	23
1.3.3. Reducción de síntomas: Control de Frecuencia vs Control de Ritmo.....	25
1.3.4. Control de ritmo: fármacos antiarrítmicos vs ablación con catéter.....	28
1.4. Ablación con catéter en la Fibrilación Auricular: procedimiento, técnicas actuales y emergentes.....	33
1.4.1. Sistemas de Mapeo Electroanatómico para la ablación con catéter.....	34
1.4.2. Fuentes de energía.....	37
1.4.3. Aislamiento de Venas Pulmonares y ablación de otros sustratos.....	41
1.5. Predictores de recurrencia de Fibrilación Auricular tras ablación con catéter.....	45
1.5.1. Predictores clínicos.....	45
1.5.2. Predictores ecocardiográficos y otras técnicas de imagen cardiaca.....	46
1.5.3. Predictores electroanatómicos.....	48

1.5.4. Predictores electrocardiográficos: la onda P y el bloqueo interauricular.....	50
1.6. Cuantificación electrocardiográfica mediante métodos no lineales de análisis de señal en Cardiología.....	52
1.6.1. El ECG de superficie como punto de partida.....	52
1.6.2. La fragmentación del QRS y los potenciales tardíos.....	52
1.6.3. Aplicaciones clínicas en Cardiología de la Transformada Continua de Wavelet.....	53
1.6.4. Cuantificación electrocardiográfica de la despolarización auricular mediante métodos analíticos de descomposición espectral.....	54
 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES.....	 57
 3. MÉTODOS Y RESULTADOS. ESTUDIO DE PREDICTORES DE RECURRENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR TRAS ABLACIÓN CON CATÉTER.....	 61
 3.1. Características basales de la población a estudio.....	 63
3.1.1. Materiales y métodos.....	63
3.1.2. Resultados.....	67
3.2. Asociación del volumen auricular medido mediante ecocardiograma transtorácico y mediante mapeo electroanatómico.....	76
3.2.1. Hipótesis y objetivos específicos.....	76
3.2.2. Materiales y métodos.....	78
3.2.3. Resultados.....	81
3.3. Asociación del bloqueo interauricular inducido y el Volumen Electroanatómico excluido.....	86
3.3.1. Hipótesis y objetivos específicos.....	86
3.3.2. Materiales y métodos.....	86
3.3.3. Resultados.....	89
3.4. El contenido de alta frecuencia en el ECG de superficie como predictor de recurrencia de FA tras ablación con catéter.....	91
3.4.1. Hipótesis y objetivos específicos.....	91
3.4.2. Materiales y métodos	91
3.4.3. Resultados.....	94

4. DISCUSIÓN.....	99
4.1. Características basales de la población a estudio.....	101
4.2. Asociación del volumen auricular medido mediante ecocardiograma transtorácico y mediante mapeo electroanatómico.....	104
4.3. Asociación del bloqueo interauricular inducido y el Volumen Electroanatómico excluido.....	107
4.4. El contenido de alta frecuencia en el ECG de superficie como predictor de recurrencia de FA tras ablación con catéter.....	108
 5. CONCLUSIONES.....	 111
5.1. Características basales de la población a estudio.....	113
5.2. Asociación del volumen auricular medido mediante ecocardiograma transtorácico y mediante mapeo electroanatómico.....	113
5.3. Asociación del bloqueo interauricular inducido y el Volumen Electroanatómico excluido.....	114
5.4. El contenido de alta frecuencia en el ECG de superficie como predictor de recurrencia de FA tras ablación con catéter.....	114
 REFERENCIAS.....	 115
 ANEXOS.....	 137
ANEXO 1. Aprobación del Comité Ético.....	139
ANEXO 2. Publicaciones derivadas de la presente Tesis Doctoral.....	140

ABREVIATURAS

AAD: Fármacos antiarrítmicos

ACO: anticoagulación oral

ACOD: anticoagulante oral directo

ACV: Accidente Cerebrovascular.

AD: Aurícula Derecha

AI: Aurícula Izquierda

AOS: Apnea Obstructiva del Sueño

AV: auriculoventricular

AVK: anti-vitamina K

AVP: aislamiento de venas pulmonares

BIA: bloqueo interauricular

BNP: Péptido Natriurético tipo B

CAF: componentes de alta frecuencia

CFAE: electrogramas auriculares fraccionados complejos

CrCl: aclaramiento de creatinina

CVE: cardioversión eléctrica

DM: Diabetes mellitus

ECG: Electrocardiograma

ERC: Enfermedad Renal Crónica

ETE: ecocardiograma transesofágico

ETT: ecocardiograma transtorácico

FA: Fibrilación Auricular

FC: Frecuencia Cardíaca

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

FFT: Transformación rápida de Fourier

GHFC: Contenido Global de Alta Frecuencia.

HTA: hipertensión arterial

IC: Insuficiencia Cardíaca

IMC: Índice de Masa Corporal

LHFC: Contenido Tardío de Alta Frecuencia.

Lpm: Latidos por minuto

MEA: Mapeo Electroanatómico

MS: Muerte Súbita

OI: Orejuela Izquierda

RF: Radiofrecuencia

RM: Resonancia Magnética

RR: Riesgo Relativo

RS: Ritmo Sinusal

RTG: Realce Tardío de Gadolinio

TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricuspídeo.

TC: Tomografía Computarizada

TCW: Transformada Continua de Wavelet

VALi: Volumen de la Aurícula Izquierda indexado

VD: Ventrículo Derecho

VEA: Volumen Eléctricamente Activo

VVPP: Venas Pulmonares

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de FA según su patrón temporal de comportamiento.

Tabla 2. CHA₂DS₂-VA score.

Tabla 3. Clasificación de síntomas de la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco modificada (mEHRA)

Tabla 4. Antiarrítmicos para la restauración y mantenimiento del ritmo sinusal.

Tabla 5. Principales complicaciones de la ablación con catéter de FA.

Tabla 6. Características demográficas y clínicas de la población del registro.

Tabla 7. Análisis univariante de las variables demográficas y clínicas.

Tabla 8. Variables electrocardiografías preablación.

Tabla 9. Variables electrocardiografías postablación.

Tabla 10. Análisis multivariante de las variables demográficas y clínicas que mostraron significación estadística

Tabla 11. Características basales de la población a estudio.

Tabla 12. Comparación de las variables a estudio entre pacientes con y sin recurrencia.

Tabla 13. Características de los pacientes que desarrollaron BIA tras ablación.

Tabla 14. Características clínicas comparando pacientes con y sin bloqueo interauricular inducido después del aislamiento de las venas pulmonares.

Tabla 15. Comparación de las variables a estudio entre pacientes con y sin recurrencia.

Tabla 16. Descripción de los componentes de alta frecuencia en pacientes con y sin recurrencia de FA.

Tabla 17. Análisis multivariante de posibles predictores de recurrencia de FA tras ablación.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Electrocardiograma de un paciente en Fibrilación Auricular.

Figura 2. Prevalencia global de la Fibrilación auricular.

Figura 3. Fisiopatología de la fibrilación auricular

Figura 4. Modelo AF-CARE. Aproximación multidisciplinar en el manejo de la Fibrilación Auricular

Figura 5. Manejo del primer episodio de FA en contexto agudo.

Figura 6. Indicaciones de ablación con catéter en Fibrilación Auricular.

Figura 7. Distribución del número de procedimientos de ablación por sustrato y año.

Figura 8. Catéteres de mapeo electroanatómico multielectrodo

Figura 9. Mapeo Electroanatómico con sistema CARTO 3 en Fibrilación Auricular persistente.

Figura 10. Catéteres de ablación terapéutica de FA.

Figura 11. Evolución temporal de técnicas de ablación de FA punto a punto frente a “single-shot”, 2014-2023.

Figura 12. Arquitectura de la musculatura auricular.

Figura 13. Esquema HEAD2TOES: Factores de riesgo y dianas terapéuticas para la prevención de recurrencia de FA en pacientes que se van a someter a ablación con catéter.

Figura 14. Evaluación de la aurícula izquierda mediante Ecocardiograma Transtorácico 2D.

Figura 15. Comparación de mapas de voltaje de la aurícula izquierda en pacientes con FA paroxística (panel A) y FA persistente (panel B).

Figura 16. ECG de un paciente con Bloqueo interauricular avanzado o de tercer grado.

Figura 17. Obtención de datos desde el polígrafo EP-Tracer® (CardioTek, Maastricht, Países Bajos).

Figura 18. Comparación de las curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia acumulada en pacientes con (A) FA paroxística y persistente y (B) con/sin valvulopatía previa durante 36 meses de seguimiento tras ablación con catéter.

Figura 19. Comparación de la duración de la onda P antes y después de la ablación con catéter de FA.

Figura 20. Histograma de frecuencia que muestra los cambios en la duración de la onda P tras la ablación respecto a su duración basal.

Figura 21. Estimación de la supervivencia acumulada global mediante el método de Kaplan-Meier.

Figura 22. Diagrama de flujo del diseño del estudio.

Figura 23. Ejemplo de un caso de cuantificación del Volumen Eléctricamente Activo (VEA) de la AI usando el mapeo electroanatómico.

Figura 24. Comparación entre el volumen de la aurícula izquierda medido mediante ecocardiografía transtorácica y el volumen eléctricamente activo mediante mapeo electroanatómico (MEA).

Figura 25. Riesgo acumulativo de recurrencia de FA durante el seguimiento en función del volumen de la Aurícula Izquierda (AI).

Figura 26. Curvas ROC comparativas de las mediciones por Ecocardiografía Transtorácica (ETT) y el volumen eléctricamente activo medido por mapeo electroanatómico (VEA por MEA).

Figura 27. Diagrama de flujo del diseño del estudio.

Figura 28. A y B: Definición del límite interno del Volumen Eléctricamente Activo (VEA) excluido en las venas pulmonares derecha e izquierda tras el aislamiento circunferencial de las venas pulmonares (AVP).

Figura 29. Morfología de la onda P antes y después del aislamiento de las venas pulmonares en un paciente con bloqueo interauricular (BIA) inducido.

Figura 30. Comparación del Volumen Eléctricamente Activo (VEA) excluido entre pacientes con y sin bloqueo interauricular (BIA) inducido.

Figura 31. Metodología para el análisis de componentes de alta frecuencia.

Figura 32. Curva ROC para el contenido tardío de alta frecuencia (LHFC).

Figura 33. Análisis de supervivencia mediante el método Kaplan-Meier, comparando la supervivencia libre de recurrencia de FA entre pacientes con contenido de alta frecuencia tardío (LHFC) y sin LHFC.

Figura 34. Índice de envejecimiento por provincia en España, 2024.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Fibrilación auricular: definición, clasificación y epidemiología

La Fibrilación Auricular (FA) es una arritmia supraventricular que presenta una activación auricular descoordinada resultando en una pérdida de la contractilidad auricular efectiva. Se refleja en el electrocardiograma (ECG) de superficie como una ausencia de ondas P regulares y una activación irregular de los ventrículos (Figura 1) ¹.

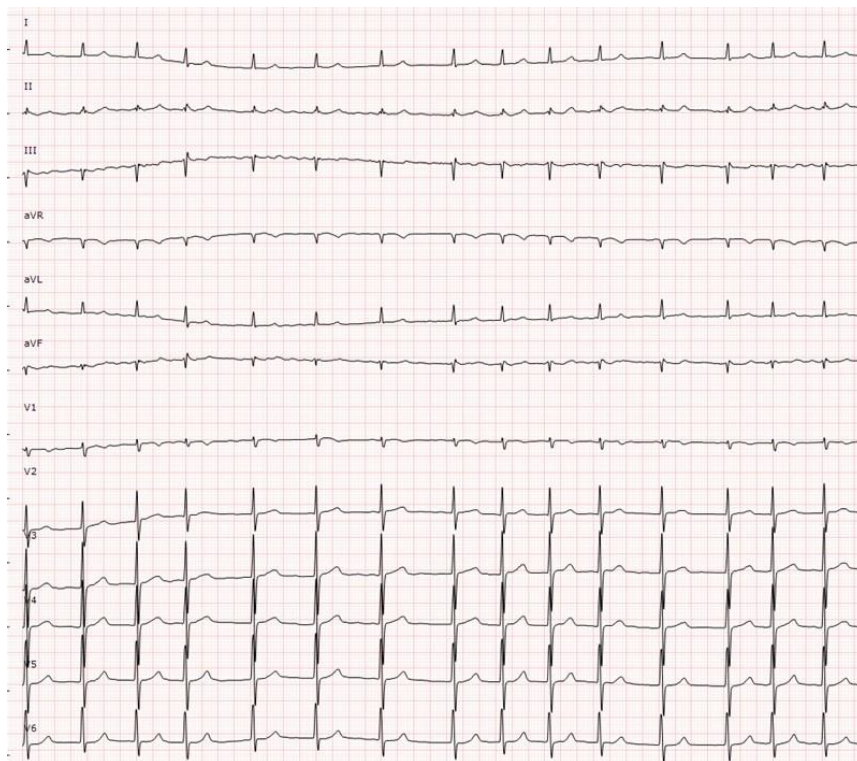


Figura 1. Electrocardiograma de un paciente en Fibrilación Auricular (fuente propio autor).

Para establecer el diagnóstico de FA, se precisa la confirmación ya sea mediante un ECG de 12 derivaciones o mediante dispositivos validados que proporcionan derivaciones electrocardiográficas múltiples o una derivación única. La duración mínima de FA requerida para el diagnóstico en dispositivos de monitorización no está claramente definida ya que un ECG estándar de 12 derivaciones mide 10 segundos, mientras que por consenso y con evidencia clínica limitada, se ha establecido el límite de ≥ 30 segundos en este tipo de dispositivos ².

Se debe realizar un ecocardiograma transtorácico (ETT) en la evaluación inicial cuando pueda orientar las decisiones de manejo o en pacientes que presenten un cambio en los signos o síntomas cardiovasculares.

En cuanto a su clasificación, la más extendida es la que se basa en su patrón temporal de comportamiento (Tabla 1). Si bien tiene sus limitaciones, como por ejemplo la falta de consideración de la fisiopatología subyacente que incluye el papel que desempeñan distintos indicadores de remodelado auricular en el control del ritmo ³, sigue siendo la más empleada en los ensayos clínicos y en la práctica clínica habitual.

Clasificación	Definición
Temporal	
FA diagnosticada por primera vez	No ha sido diagnosticada previamente independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella.
FA paroxística	Aquella que revierte espontáneamente o con una intervención en los primeros 7 días.
FA persistente	Episodios de FA que no revierten espontáneamente. Muchos ensayos clínicos han utilizado 7 días como límite para definir la FA persistente. La FA persistente de larga duración se define arbitrariamente como FA de al menos 12 meses de duración, pero donde el control del ritmo sigue siendo una opción de tratamiento.
FA permanente	El paciente y el médico asumen la FA y no se adoptan nuevas medidas para restaurar o mantener el ritmo sinusal

Tabla 1. Clasificación de FA según su patrón temporal de comportamiento ¹.

La FA, es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente del mundo con una prevalencia global estimada en 2019 de 59.7 millones de personas ⁴. Por ejemplo, en Estados Unidos, se estima una prevalencia del 5.9% ⁵. Además, los casos incidentes se espera que sean el doble o triple en pocas décadas ^{6,7}. En España, el estudio OFRECE de 2014 mostró que la prevalencia de FA en la población mayor de 40 años es elevada (4,4%), incrementándose escalonadamente a partir de los 60 años. Se estima que hay más de 1 millón de pacientes con FA en la población española, de los que más de 90.000 estarían

sin diagnosticar ⁸. No obstante, las tasas de prevalencia e incidencia estandarizadas por edad se han mantenido constantes a lo largo del tiempo. Por ello, el incremento de la prevalencia global, se atribuye al crecimiento y el envejecimiento de la población así como al incremento de la supervivencia de otras condiciones cardíacas ^{4,9}.

Por otro lado, existe una importante variabilidad geográfica (Figura 2) con una mayor prevalencia en regiones con alto índice socioeconómico con hábitos de vida comunes relacionados con riesgo cardiovascular ¹⁰ que incluyen el tabaco, consumo de alcohol, obesidad, hipertensión (HTA), diabetes mellitus (DM) e historia de insuficiencia cardíaca (IC) o infarto de miocardio ¹¹. También existe evidencia sobre una significativa diferencia entre géneros. Si bien la prevalencia y la incidencia es mayor en hombres, las mujeres diagnosticadas de FA tendrían una edad más avanzada, más diagnóstico de HTA e IC, mayor frecuencia de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada y menos historia de cardiopatía isquémica ¹².

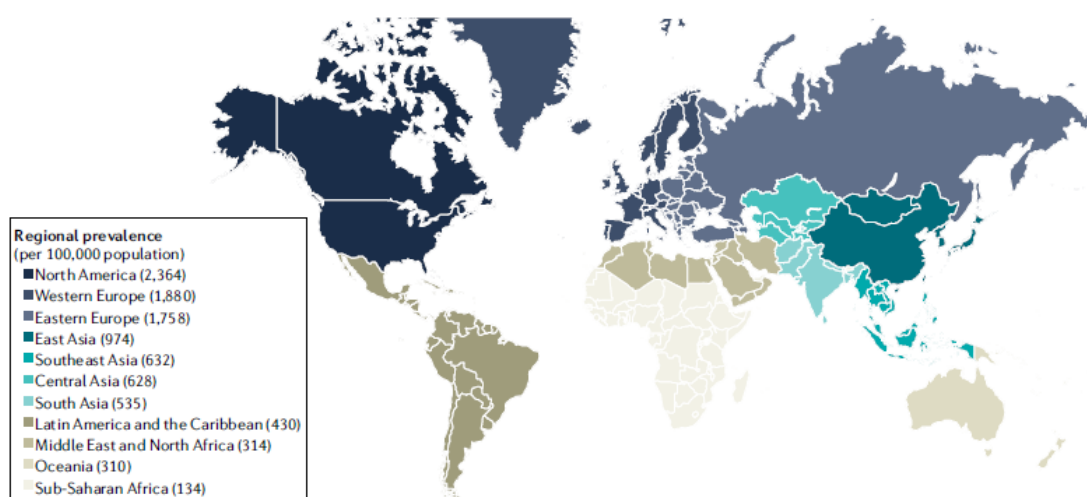


Figura 2. Prevalencia global de la Fibrilación auricular (FA). Prevalencia regional (casos por 100000 individuos). El mapa muestra regiones de alta prevalencia (países occidentales) y la baja prevalencia en el sudeste asiático, Oceanía y Oriente medio (extraído de Brundel BJJM et al.)¹⁰.

Finalmente, es importante destacar que la FA se asocia comorbilidades y eventos adversos graves. Se estima que los pacientes diagnosticados de FA tienen un incremento del riesgo relativo (RR) de sufrir IC de 4 - 5 veces respecto a los pacientes sin FA, de 2.3 veces el RR de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, 1.6 veces el RR de cardiopatía

isquémica, así como un incremento en el RR de sufrir otros eventos tromboembólicos principalmente arteriales, de muerte cardiovascular y muerte por todas las causas ^{13,14}. También se ha asociado con un incremento en el RR de sufrir deterioro cognitivo y demencia ¹⁵. Como se puede deducir ante estas cifras, la FA implica una carga importante tanto para los pacientes y sus familiares como para el sistema sociosanitario.

1.2. Fisiopatología

Se ha descrito que en aproximadamente un 15% de pacientes la FA ocurre en ausencia de factores de riesgo y de anormalidades estructurales o electrofisiológicas cardíacas conocidas. Suele tratarse de pacientes más jóvenes y con una probable predisposición genética ^{16,17}. El consenso de expertos de varias sociedades de arritmología a nivel mundial de 2022 sobre estudio genético de enfermedades cardíacas apoya el análisis de variantes genéticas específicas (SCN5A, KCNQ1, MYL4 y truncamientos de TTN) en pacientes índice con diagnóstico de FA familiar establecido ¹⁸.

Sin embargo, varios estudios epidemiológicos han identificado varios factores de riesgo presentes en la mayoría de los pacientes que desarrollan FA como la HTA, la DM, la apnea obstructiva del sueño (AOS), la IC, la obesidad, el envejecimiento o trastornos endocrinos. Estas comorbilidades predispondrían a cambios estructurales e histopatológicos en la aurícula izquierda (AI), lo que se conoce como miocardiopatía auricular, que conformaría el sustrato adecuado para el desarrollo de la FA ^{3,19}.

Existe un amplio consenso entre clínicos y científicos sobre la génesis de la FA. En 1998 por primera vez, Haïssaguerre et al. describieron que la mayoría de focos ectópicos que inician la FA (“trigger”) se localizan en lengüetas o evaginaciones de miocardio auricular que penetran en las venas pulmonares (VVPP) ²⁰. Se sabe que las VVPP tienen unas propiedades electrofisiológicas únicas y una compleja arquitectura de fibras que promueven la reentrada y la actividad ectópica para iniciar esta arritmia ²¹. Además de la mayor actividad focal de las propias VVPP, la conducción anisotrópica y heterogénea en los antros de las VVPP crea un entorno propenso a la actividad reentrante de alta frecuencia ²², de cuya actividad emanan frentes de activación que son transmitidos al miocardio auricular circundante de forma heterogénea mediante un fenómeno de conducción fibrilatoria ^{23,24}. Por otro lado, otros investigadores han identificado también otros focos ectópicos extrapulmonares en la vena cava superior, vena de Marshall, seno coronario, pared posterior de la AI o la *crista terminalis* ^{25,26}.

La base molecular de los “trigger” en las VVPP se ha atribuido principalmente a una alteración en la regulación del Ca^{2+} . Una salida diastólica de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico activaría una corriente de entrada de Na^{+} a través del intercambiador $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ que daría lugar a una despolarización espontánea de los miocitos (postpotenciales tempranos o tardíos). La hiperfosforilación de proteínas y enzimas reguladoras clave, como la proteína quinasa A, la calmodulina quinasa II, el fosfolamban y el receptor de rianodina tipo 2, son contribuyentes importantes a la sobrecarga de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico y a la inestabilidad de la membrana ^{27,28}.

Además, los plexos neuronales que rodean las VVPP podrían contribuir a modular las propiedades electrofisiológicas de las células de las VVPP de diversas maneras, incluyendo influencias vagales que acortarían la duración del potencial de acción creando condiciones para la sustentación de reentradas funcionales de alta frecuencia ^{29,30}.

Mientras que los “trigger” son esenciales para el inicio de la arritmia, un sustrato auricular vulnerable derivado de anomalías estructurales y/o electrofisiológicas (anomalías en los cardiomiocitos, cambios fibróticos, alteraciones en la matriz intersticial, etc.) es igualmente necesario para su perpetuación estabilizando un fenómeno de reentrada ^{19,21}. Los mecanismos que mantienen la FA, al contrario que su inicio, han sido y siguen siendo objeto de un intenso debate. Todavía no comprendemos completamente su fisiopatología fundamental y por tanto, tampoco hemos aprendido a tratarla de la manera más eficaz ²⁵.

Las dos hipótesis dominantes sobre la perpetuación de la FA serían por una parte la teoría de los rotores (reentradas funcionales de alta frecuencia) y, por otra parte, la teoría de múltiples ondas (“multi-wavelet theory”). Los avances en el mapeo electroanatómico (MEA) y en las tecnologías de ablación han proporcionado cada vez más evidencia que respalda el primer mecanismo ²¹. La teoría de los rotores otorga predominancia a un pequeño número de fuentes funcionales reentrantes localizadas, denominadas rotores, que generan ondas espirales que emergen a alta frecuencia, propagándose desde el rotor para interactuar con las heterogeneidades del tejido, dando lugar a patrones complejos de propagación no uniforme, denominados “conducción fibrilatoria” ^{31–33}. Una tercera hipótesis postulada consistiría en la existencia de una “doble capa” de miocardio auricular. La activación de alta frecuencia durante la FA dependería de una disociación eléctrica endo-epicárdica generalizada que promovería una conducción bidireccional compleja

entre las dos capas de las paredes auriculares, las cuales se comportarían de manera funcionalmente independiente ³⁴.

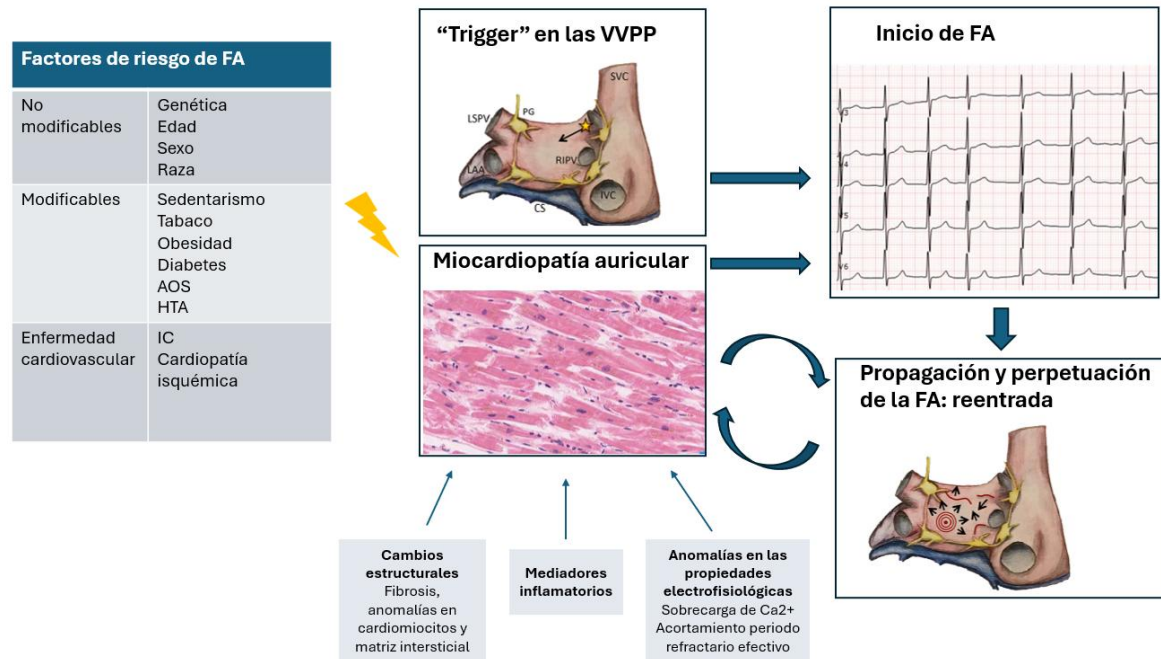


Figura 3. Fisiopatología de la fibrilación auricular (adaptado de Staerk L, et al.) ²¹.

En definitiva, aunque todavía queda un largo camino de estudio e investigación para esclarecer los mecanismos de perpetuación de la FA como se ha mencionado previamente, la idea más importante que podemos inferir de estas hipótesis es que la aleatoriedad ya no sirve como explicación para el mantenimiento de la FA, sino que existen una serie de mecanismos singulares y altamente complejos consistentes con una organización jerárquica de las aurículas durante la FA ²⁵. Su comprensión adecuada y definitiva podría llevarnos a desarrollar las herramientas terapéuticas necesarias para tratar la FA de forma más eficaz.

Existe amplia evidencia que respalda la idea de que la miocardiopatía auricular es un contribuyente importante en la progresión de la FA. Los resultados de la ablación con catéter de la FA y la tasa de recurrencia a largo plazo están significativamente relacionados con la cantidad de remodelación fibrótica auricular. La FA a menudo comienza con paroxismos de corta duración, pero con la progresión de la enfermedad, la arritmia se vuelve persistente y se necesita cardioversión para su terminación. "La FA genera FA" y su

duración es un determinante importante de su progresión ya que la miocardiopatía auricular progresiva lleva a episodios cada vez más sostenidos y, finalmente, a una arritmia persistente a largo plazo ³⁵.

1.3. Tratamiento de la Fibrilación auricular

Las últimas Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de 2024 proponen para el tratamiento de esta arritmia, una aproximación multidisciplinar integrada y centrada en el paciente, que respete sus necesidades, valores y experiencias. El centro de este modelo denominado AF-CARE sería la relación del paciente con el equipo multidisciplinar de profesionales de la salud encargados del manejo de la FA y sus comorbilidades (Figura 4). La educación dirigida a los pacientes, familiares, cuidadores y profesionales de la salud se recomienda para optimizar la toma de decisiones compartida, facilitando una discusión abierta sobre los beneficios y riesgos asociados con cada opción de tratamiento ¹.

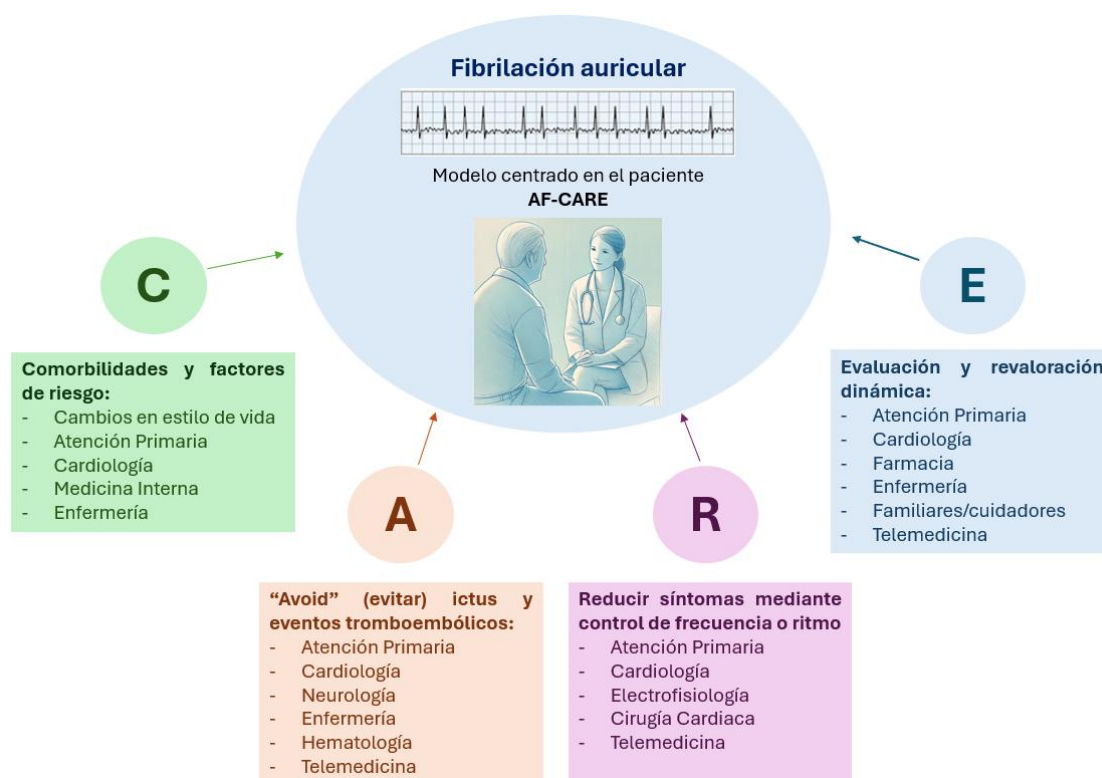


Figura 4. Modelo AF-CARE. Aproximación multidisciplinar en el manejo de la Fibrilación Auricular (adaptado de Van Gelder IC et al.) ¹

1.3.1. Manejo de las comorbilidades y factores de riesgo

Como se ha referido previamente, existen una serie de factores de riesgo y comorbilidades asociados a la recurrencia y progresión de la FA. Su manejo es fundamental para el éxito del tratamiento de esta arritmia.

La HTA es uno de los factores de riesgo más importantes para su desarrollo ^{36,37}. Incrementa el grosor de la pared ventricular promoviendo la disfunción diastólica que conlleva un aumento de presión en la AI y consecuentemente, favorece el remodelado auricular adverso, los cambios fibróticos y la dilatación. Además, el incremento de la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona en los pacientes hipertensos, favorecería la fibrosis y el remodelado electrofisiológico auricular ³⁸. También se ha asociado con un mayor riesgo de recurrencia después de una ablación con catéter si la HTA no está controlada, comparado con aquellos no hipertensos o con HTA controlada ³⁹. Por ello, se recomienda optimizar el tratamiento antihipertensivo en pacientes con FA e HTA con el fin de disminuir la recurrencia y progresión de la FA y prevenir eventos cardiovasculares adversos con unas cifras objetivo para la mayoría de los adultos de tensión arterial sistólica de 120-129 mmHg y diastólica 70-79 mmHg ⁴⁰.

Por otro lado, la IC es un factor clave tanto en el pronóstico, la recurrencia y la progresión de la FA ya que la convergencia de ambas entidades se asocia con un incremento de un 25% de muerte por todas las causas ^{41,42} y el doble de riesgo de sufrir un ACV u otro tipo de tromboembolismo incluso en pacientes anticoagulados ⁴³. En la IC aguda, la FA es uno de los principales desencadenantes de los episodios que requieren atención urgente ⁴⁴. En cuanto a la FEVI, la tasa de mortalidad es más alta en aquellos pacientes con FEVI reducida ($FEVI \leq 40\%$), en comparación con aquellos que presentan FEVI preservada ($FEVI \geq 50\%$) ⁴⁵. Hasta la fecha no existen estudios específicos en el contexto de recurrencias tras ablación con catéter y la adecuación al tratamiento médico óptimo de la IC. No obstante, atendiendo a la evidencia, la optimización del tratamiento y el manejo de la IC acorde a las guías de práctica clínica actuales ^{46,47} es de especial relevancia en los pacientes diagnosticados de FA e IC.

Varios estudios han confirmado el papel de la DM como un factor de riesgo independiente de FA ⁴⁸ al favorecer un entorno proarrítmico en la AI incrementando la producción de especies reactivas de oxígeno y los productos finales de glicación avanzada quienes promoverían cambios fibróticos, el remodelado de los canales iónicos y de las uniones gap de la AI ⁴⁹. También se ha demostrado que la DM es un factor predictivo

independiente de recurrencia de FA tras ablación con catéter en varios estudios prospectivos ^{50,51}. Cabe destacar que está presente en aproximadamente un 25% de pacientes diagnosticados de FA. Si bien es cierto que no hay una evidencia sólida sobre cada antidiabético individual y su efecto sobre la FA, se recomienda un control glucémico óptimo como parte de la gestión integral de los factores de riesgo, con el fin de reducir la carga, recurrencia y progresión arrítmica ¹. En este sentido, recientemente se ha publicado un estudio que concluye que el uso de inhibidores de SGLT2 en pacientes con DM tipo 2 está asociado con un menor riesgo de recurrencia de arritmia después de la ablación de FA y con una reducción en la necesidad de cardioversión, terapia con antiarrítmicos o necesidad de una nueva ablación ⁵² pero es necesaria una mayor evidencia científica que sustente estas conclusiones.

La obesidad es actualmente una pandemia mundial que contribuye al incremento de la prevalencia de FA puesto que se ha descrito una correlación entre ambas entidades ⁵³. En estudios de imagen, se ha podido apreciar un incremento de depósito de grasa epicárdica y pericárdica adyacentes a la AI que se ha asociado con el desarrollo de FA, probablemente por la infiltración grasa directa y/o por la liberación de citoquinas por el tejido adiposo ^{54,55}. Además, un metaanálisis de 51 estudios reportó que, por cada 5 unidades de incremento en el IMC, había un 29% más de exceso de riesgo de incidencia de FA y un 13% más de probabilidad de recurrencia tras una ablación ⁵⁶. Otros estudios han demostrado que un IMC ≥ 30 kg/m² confiere mayor probabilidad de recurrencia de FA tras ablación con catéter a los 12 meses en comparación con pacientes con sobrepeso y con IMC normal ^{57,58}. Por último, vale la pena comentar que en el contexto de una gestión integral de los factores de riesgo, la pérdida de peso de ≥ 10 % con el objetivo de alcanzar un IMC < 27 kg/m² en individuos con sobrepeso y obesidad con FA, se ha asociado con una reducción de los síntomas y la carga de FA ⁵⁹.

Por otra parte, la AOS es un factor de riesgo reconocido de varios trastornos cardiovasculares y recientemente ha demostrado que podría duplicar el riesgo de incidencia de FA ⁶⁰. Se cree que puede estar en relación con los cambios que produciría la hipoxemia transitoria en el periodo refractario de los miocitos auriculares, incrementando la susceptibilidad de iniciarse la FA así como con los cambios hemodinámicos que se producirían en la AI resultado de un incremento en sus presiones y su consecuente dilatación ^{61,62}. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha podido demostrar su asociación con recurrencia de FA tras ablación con catéter ya que el único estudio aleatorizado disponible no mostró diferencias significativas entre los pacientes con AOS tratados con presión

positiva continua en vía aérea y los que recibieron tratamiento estándar tras ablación ⁶³. Su manejo puede considerarse como parte de la gestión integral de los factores de riesgo de la FA, aunque se le otorga una menor clase de recomendación (IIb) por haber menor evidencia. Para su diagnóstico se recomienda la polisomnografía y evitar los cuestionarios basados en síntomas ¹.

El ejercicio físico de intensidad moderada podría estar en relación con una reducción en el riesgo de sufrir FA ⁶⁴. No obstante, la intensidad del ejercicio sigue una relación con forma de “U” mostrando un incremento del riesgo de sufrir FA los sujetos que realizan ejercicio frecuente de alta intensidad comparado con los que realizan ejercicio de intensidad moderada ⁶⁴⁻⁶⁶. De todos modos, una mejor capacidad cardiorrespiratoria ha demostrado tener una relación inversa con la carga de FA tanto en personas de mediana edad como en personas mayores ⁶⁵. Un programa de ejercicio supervisado con incremento progresivo del componente aeróbico hasta 210 min por semana, redujo significativamente la recurrencia arrítmica en un 50% y mejoró la severidad de los síntomas comparado con el tratamiento habitual ⁶⁷. Por tanto, se recomienda un programa de ejercicio personalizado para individuos con FA paroxística o persistente, con el fin de mejorar la capacidad cardiorrespiratoria y reducir la recurrencia de FA ¹.

Por último, se recomienda reducir el consumo de alcohol a ≤ 3 bebidas estándar (≤ 30 gramos de alcohol) por semana ya que se sabe que a largo plazo, se asocia con un incremento en la incidencia de FA de forma dosis-dependiente hasta en un 35% en aquellos con consumo elevado ⁶⁸. Además, aumenta el riesgo de eventos adversos como tromboembolismo, sangrado en aquellos que reciben anticoagulación oral (ACO), muerte u hospitalización relacionada con la FA ^{69,70} y algunos estudios han mostrado una relación entre el consumo de alcohol y recurrencia arrítmica tras ablación con catéter ^{71,72}. También cabe añadir que el tabaco incrementa el tono simpático, el estrés oxidativo y la inflamación así como el riesgo de tromboembolismo y mortalidad en FA ^{73,74} por lo que la abstinencia tabáquica sería también mandatorio.

1.3.2. Evitar el accidente cerebrovascular y otros eventos tromboembólicos

La FA es un factor de riesgo mayor e independiente de tromboembolismo tanto si es paroxística, persistente o permanente ^{75,76} y uno de cada cinco ACV está asociado con esta arritmia. En pacientes entre 50-59 años, el riesgo de ACV atribuible a esta arritmia se estima en 1.5% mientras que aumenta al 23.5% en aquellos entre 80-89 años ⁷⁷. La estrategia debería ser iniciar ACO en aquellos pacientes en los que está indicado excepto en bajo riesgo de evento tromboembólico puesto que su efectividad en la prevención de ACV isquémicos relacionados con FA ha sido bien establecida ^{78,79}.

Para determinar el riesgo tromboembólico, el score de riesgo más empleado hasta fecha reciente en los países europeos es el CHA₂DS₂-VASc⁸⁰ (IC, HTA, edad ≥75 años [2 puntos], DM, accidente cerebrovascular/ataque isquémico transitorio/tromboembolismo previo [2 puntos], enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo femenino). Sin embargo, el sexo femenino parece ser más bien un modificador de riesgo de accidente cerebrovascular dependiente de la edad, y no un factor de riesgo en sí mismo ^{81,82} y por este motivo, las nuevas guías de práctica clínica de la ESC recomienda el uso del esquema CHA₂DS₂-VA (Tabla 2).

No obstante, cabe puntualizar que este y otros scores de riesgo tienen una importante limitación ya que no consideran parámetros que se han asociado con tromboembolismo en cohortes contemporáneas, como por ejemplo el cáncer, la enfermedad renal crónica (ERC), la etnicidad, biomarcadores circulantes (troponina y péptido natriurético tipo B [BNP]), la dilatación auricular, la hiperlipidemia, el tabaquismo y la obesidad ¹.

En todo caso, las Guías de Práctica Clínica, recomiendan iniciar anticoagulación con una puntuación CHA₂DS₂-VA ≥ 2 (nivel de recomendación IA) y considerarla si la puntuación es ≥ 1 (nivel de recomendación IIaC) ¹.

Componente CHA ₂ DS ₂ -VA		Definición y comentarios	Puntos
C	IC crónica	Síntomas y signos de IC (independientemente de la FEVI), o paciente asintomático con FEVI ≤40%.	1
H	Hipertensión	Presión arterial en reposo >140/90 mmHg en al menos dos ocasiones, o pacientes con tratamiento antihipertensivo.	1
A	“Age”, edad ≥ 75 años	La edad es un determinante independiente del riesgo de ACV isquémico. El riesgo relacionado con la edad es un continuo, pero por razones de practicidad, se asignan dos puntos para la edad ≥75 años	2
D	Diabetes Mellitus	DM (tipo 1 o tipo 2), según los criterios actuales, o paciente que ya está con tratamiento antidiabético.	1
S	“Stroke”, ACV, AIT, tromboembolismo arterial	El tromboembolismo previo está asociado con un riesgo muy elevado de recurrencia, por lo que se le asignan 2 puntos.	2
V	Enfermedad vascular	Enfermedad arterial coronaria (incluye infarto, angina, revascularización percutánea/quirúrgica y enfermedad significativa en angiografía o imagen cardíaca). O Enfermedad vascular periférica (claudicación intermitente, revascularización previa, intervención percutánea o quirúrgica en la aorta abdominal, y placa aórtica compleja en imagen.	1
A	“Age”, edad 65-74 años	Se asigna 1 punto para la edad entre 65 y 74 años.	1

Tabla 2. CHA₂DS₂-VA score. ACV, accidente cerebrovascular; AIT, accidente isquémico transitorio; DM, diabetes mellitus; FEVI, Fracción de Eyección del ventrículo izquierdo; IC, Insuficiencia Cardíaca (adaptado de Van Gelder IC et al) ¹.

Con respecto a la elección de la opción más adecuada de ACO, su explicación y debate pueden prolongarse indefinidamente y trascienden el propósito de este trabajo. Por tal motivo, se sintetizan los puntos y recomendaciones más relevantes a continuación.

Actualmente se recomiendan los anticoagulantes orales directos (ACOD) por encima de los antagonistas de la vitamina K (AVK) como el acenocumarol o la warfarina para prevenir el ACV isquémico y el tromboembolismo, excepto en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas^{83,84} o estenosis mitral moderada-grave⁸⁵.

Los ACOD (apixabán, dabigatrán, edoxabán y rivaroxabán) han demostrado una eficacia al menos no inferior en comparación con la warfarina para la prevención del tromboembolismo con el beneficio adicional de una reducción del 50% en la hemorragia intracraneal⁸⁶⁻⁸⁹. Mantienen su eficacia y seguridad sobre los AVK en pacientes con ERC leve a moderada (aclaramiento de creatinina [CrCl] >30 mL/min), aunque con ajuste de dosis específico para cada uno de ellos⁹⁰.

1.3.3. Reducción de síntomas: Control de Frecuencia vs Control de Ritmo

La evaluación de los síntomas relacionados con la FA debe registrarse inicialmente, tras un cambio en el tratamiento o de una intervención. La clasificación de síntomas modificada de la Asociación Europea de Ritmo Cardíaco (Tabla 3) se correlaciona con los indicadores de calidad de vida en ensayos clínicos, está asociado con el progreso clínico y eventos, y puede ser un punto de partida valioso en la práctica rutinaria para evaluar la carga e impacto de los síntomas junto con el paciente⁹¹.

Aunque a menudo se debate entre si es mejor estrategia el control de frecuencia cardíaca (FC) o el control del ritmo para mejorar los síntomas, la realidad es que la mayoría de los pacientes requieren un enfoque combinado, el cual debe ser reevaluado de manera continua durante el seguimiento, dentro de un enfoque centrado en el paciente.

Score	Síntomas	Descripción
1	Ninguno	La FA no causa ningún síntoma
2a	Leves	La actividad diaria normal no se ve afectada por los síntomas relacionados con la FA.
2b	Moderados	La actividad diaria normal no se ve afectada por los síntomas relacionados con la FA, pero el paciente se siente incómodo o preocupado por los síntomas.
3	Severos	La actividad diaria normal se ve afectada por los síntomas relacionados con la FA.
4	Incapacitantes	La actividad diaria normal se debe interrumpir por los síntomas relacionados con la FA.

Tabla 3. Clasificación de síntomas relacionados con la Fibrilación Auricular de la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco modificada (mEHRA) ⁹¹.

Limitar la taquicardia es una parte importante en el manejo integral de paciente y muchas veces es suficiente para mejorar los síntomas relacionados con la FA. El objetivo óptimo de FC va a depender del contexto, la carga de síntomas, la presencia de IC y si se combina con una estrategia de control del ritmo. De hecho, el control estricto de FC (<80 latidos por minuto [lpm] en reposo; <110 lpm durante el ejercicio) no ha demostrado ser superior respecto al control laxo (<110 lpm) en cuanto a un compuesto de eventos clínicos, clase NYHA u hospitalización ⁹².

En el contexto agudo, se recomienda la terapia de control de FC siempre que el paciente se encuentre hemodinámicamente estable. La elección del fármaco dependerá de las características del paciente, la presencia de IC, la FEVI o el perfil hemodinámico. Se prefieren los betabloqueantes beta-1 selectivos (para cualquier FEVI) y el diltiazem/verapamilo (para FEVI >40%) sobre la digoxina debido a su inicio de acción más rápido y sus efectos dependientes de la dosis, aunque la terapia combinada con digoxina puede ser necesaria en algunas ocasiones. La combinación de betabloqueantes con diltiazem/verapamilo debe evitarse. En casos seleccionados de pacientes hemodinámicamente inestables o con FEVI severamente reducida, se puede emplear amiodarona intravenosa, aunque debe reservarse como última alternativa para el control de FC. Sin embargo, en los casos que se presenten con inestabilidad hemodinámica, se recomienda la cardioversión eléctrica (CVE) de entrada (Figura 5) ¹.

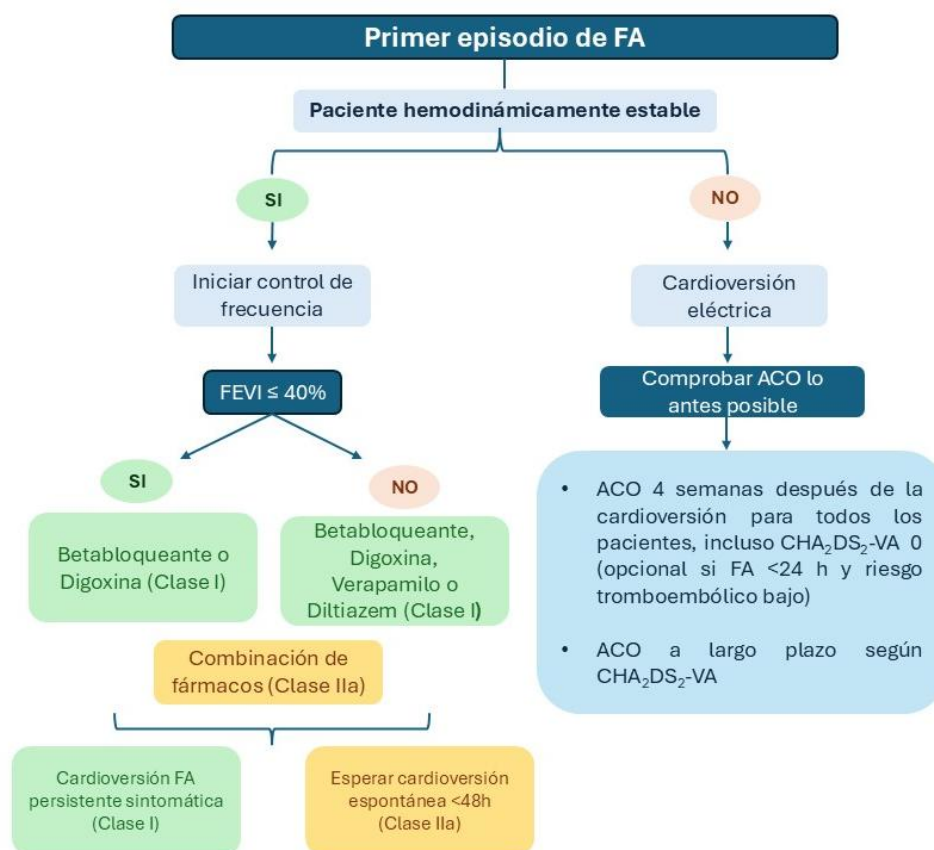


Figura 5. Manejo del primer episodio de FA en contexto agudo. ACO, anticoagulación oral; FEVI, Fracción de eyección de ventrículo izquierdo (adaptado de Van Gelder IC et al.)¹.

La estrategia de control de ritmo se refiere a aquellas terapias dirigidas a restaurar y mantener el ritmo sinusal (RS) que incluyen la CVE, los fármacos antiarrítmicos (AAD) (Tabla 4), la ablación con catéter, la ablación endoscópica e híbrida y el tratamiento quirúrgico abierto. Su principal indicación a largo plazo ha sido fundamentalmente la reducción de los síntomas de la FA ya que, desde la publicación de los primeros estudios hace más de 20 años, una estrategia de control del ritmo con AAD no había demostrado reducir la mortalidad y morbilidad en comparación con el control de FC en la población general. Sin embargo, el mantenimiento del RS sí ha mostrado un efecto positivo en la calidad de vida ^{93,94} y además, hay evidencia reciente en la que ya se ha demostrado una reducción en la morbilidad y mortalidad en algunos grupos de pacientes como se explicará en el próximo apartado. No obstante, antes de plantear una estrategia de control de ritmo, se deben tratar las comorbilidades y los desencadenantes reversibles para aumentar la tasa de éxito del tratamiento elegido.

Para concluir, es importante destacar que todo procedimiento de control del ritmo conlleva un riesgo de tromboembolismo. Por esta razón, no se recomienda realizar cardioversión (ya sea eléctrica o farmacológica) si la FA ha durado más de 24 horas, a menos que el paciente haya recibido al menos 3 semanas de anticoagulación o se haya descartado la presencia de trombos intracardiacos mediante un ecocardiograma transesofágico (ETE) ⁹⁵⁻⁹⁷, salvo en casos de inestabilidad hemodinámica, como se mencionó anteriormente. La mayoría de los pacientes deben continuar con anticoagulación durante al menos 4 semanas adicionales, excepto aquellos sin factores de riesgo tromboembólico y con una duración de la FA menor a 24 horas, donde la anticoagulación oral puede ser opcional ^{98,99}. Después de estas 4 semanas, la necesidad de continuar la anticoagulación se determina en función de la puntuación CHA₂DS₂-VA.

1.3.4. Control de ritmo: fármacos antiarrítmicos vs ablación con catéter

En la decisión entre utilizar AAD o realizar ablación con catéter para el control del ritmo se debe considerar el contexto clínico del paciente ya que éste puede restringir el uso de ciertos AADs (Tabla 4). En otros casos, el mantenimiento del RS puede tener beneficios pronósticos. Por ello, la estrategia de manejo más adecuada debe basarse en un análisis equilibrado que contemple los beneficios clínicos de reducir la carga de FA, la probabilidad de éxito y los riesgos de complicaciones. Además, las preferencias del paciente deben formar parte del proceso integral de toma de decisiones.

Fármaco	Vía	Dosis inicial	Dosis a largo plazo	Tasa de éxito y tiempo hasta RS	Contraindicaciones y precauciones
Flecainida	Oral	200-300 mg	50-150 mg/12h	50-60% a las 3 h y 75-85% a las 6-8h	No usar si enfermedad estructural grave o enfermedad coronaria, síndrome de Brugada, o $\text{ClCr} < 35 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.
	iv	1-2 mg/kg durante 10 min		52-95% (hasta 6 h)	
Propafenona	Oral	450-600 mg	150-300 mg/8h	45%-55% a las 3 h, 69%-78% a las 8 h	- Administrar con bloqueador del nodo AV para evitar la conducción 1:1 si diagnóstico de flutter auricular. - Suspender si ensanchamiento del QRS >25% o aparición de bloqueo de rama. - Precaución en pacientes con enfermedad del nodo sinusal y disfunción del nodo AV.
	iv	1.5-2 mg/kg durante 10 min		43-89% (hasta 6h)	
Amiodarona	iv/oral	300 mg iv durante 30-60 min	900-1200 mg iv durante 24h o 200 mg oral/8h durante 4 semanas y posteriormente cada 24h	44% (8-12 h hasta incluso días)	- Puede causar flebitis (usar una vena periférica grande, evitar la administración intravenosa por más de 24 horas y preferiblemente usar una bomba volumétrica). - Puede causar hipotensión, bradicardia/bloqueo AV o prolongación del QT. - Solo si no hay otra opción en pacientes con hipertiroidismo (riesgo de tirotoxicosis). - Amplio rango de interacciones medicamentosas.
Ibutilide	iv	1 mg durante 10 min (0.01 mg/kg si peso <60 kg)	1 mg durante 10 min (10-20 min tras dosis inicial)	31-51% (30-90 min)	- Debe utilizarse en una unidad de cuidados cardíacos, ya que puede causar prolongación del QT y torsades de pointes. - Monitorizar ECG durante al menos 4 horas después de la administración para detectar cualquier efecto proarrítmico. - No debe usarse en pacientes con QT prolongado, hipertrofia ventricular izquierda severa o FEVI disminuida
Vernakalant	iv	3 mg/kg durante 10 min (máximo 339 mg)	2 mg/kg durante 10 min (10-15 min tras la dosis inicial, máximo 226 mg)	50% en los primeros 10 min	- No debe utilizarse si hipotensión arterial ($\text{PAS} < 100 \text{ mmHg}$), síndrome coronario agudo reciente (1 mes), IC NYHA III o IV, prolongación del QT o estenosis aórtica severa. - Puede causar hipotensión arterial, prolongación del QT, ensanchamiento del QRS o taquicardia ventricular no sostenida.

Tabla 4. Antiarrítmicos para la restauración y mantenimiento del ritmo sinusal. CrCl, aclaramiento de creatinina; IC, insuficiencia cardíaca; iv: intravenosa (adaptado de Van Gelder IC et al.)¹

La efectividad a largo plazo de los AADs es limitada. En un metaanálisis reciente, se determinó que redujeron las recurrencias de FA en un 20%-50% en comparación con ningún tratamiento, placebo o fármacos para el control de la frecuencia. Sin embargo, aumentaron los eventos proarrítmicos e incluso se objetivó un aumento de la mortalidad con el sotalol. Por el contrario, aunque reduzcan las recurrencias, no hay evidencia de que proporcionen beneficios en otros resultados clínicos en comparación con placebo o ningún tratamiento ^{100,101}. No obstante, en el estudio EAST-AFNET 4 la implementación de una estrategia precoz de control de ritmo empleando principalmente AADs (se realizó ablación con catéter en menos del 20%) en pacientes con FA de reciente diagnóstico y enfermedad cardiovascular, se asoció con una disminución del riesgo del evento compuesto de muerte por causas cardiovasculares, ACV u hospitalización por IC o síndrome coronario agudo ¹⁰² por lo que en este subgrupo de pacientes el control de ritmo podría tener un interés pronóstico independientemente de los síntomas ¹⁰³. Cuando un AAD no consigue reducir la recurrencia de FA, se puede alcanzar una adecuada respuesta clínica cambiando a otro AAD pero no se recomienda la combinación entre ellos ¹⁰⁴.

Varios estudios aleatorizados multicéntricos han demostrado la superioridad de la ablación con catéter sobre los AADs en pacientes con FA paroxística o persistente resistente o con intolerancia a los AADs reduciendo las recurrencias de FA y mejorando síntomas y calidad de vida ¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Por otra parte, la superioridad de la ablación mediante criobalón sobre los AADs como primera línea de tratamiento en FA paroxística sintomática, ha sido también demostrada en múltiples ensayos clínicos aleatorizados prospectivos multicéntricos reduciendo significativamente la recurrencia arrítmica y mejorando la calidad de vida de los pacientes ¹⁰⁹⁻¹¹². En este sentido, surge una importante cuestión sobre si el impacto favorable de la ablación con catéter como primera línea de tratamiento en FA paroxística es específico de la crioablación o los resultados son superponibles a la ablación con radiofrecuencia (RF) tratándose de un efecto de clase. Estudios previos de ablación con RF como primera línea de tratamiento en FA paroxística, demostraron un efecto modesto sobre los eventos arrítmicos pero estaban muy limitados por altas tasas de entrecruzamiento y por falta de estandarización del procedimiento ^{113,114}. No obstante, la comparación aleatorizada de la ablación con criobalón o RF ha demostrado similar seguridad y eficacia en la reducción de eventos arrítmicos en la FA paroxística refractaria a AADs ^{115,116} por lo que lo más probable es que se trate de un efecto de clase, independientemente de la técnica empleada. Por el contrario, en la FA persistente

sintomática la superioridad de la ablación con catéter sobre los AADs como primera línea de tratamiento no ha sido demostrada hasta la fecha.

Respecto a los pacientes con IC y FEVI reducida, varios estudios han demostrado un potencial beneficio de la ablación con catéter de los que se mencionarán algunos de ellos. En el ensayo CAMERA-MRI se incluyeron 68 pacientes con miocardiopatía no isquémica y FEVI $\leq 45\%$ a los que se realizó una Resonancia Magnética (RM) cardiaca previa al reclutamiento. Aquellos aleatorizados a ablación con catéter presentaron una mejoría de la FEVI significativamente superior respecto al grupo de control de frecuencia, llegando a normalizar la FEVI el 58% de los pacientes en el grupo de ablación. La ausencia de realce tardío de gadolinio (RTG) predijo una mayor mejoría en la FEVI dentro del grupo de ablación con catéter ¹¹⁷. En cuanto al impacto que esto tendría en el pronóstico de la IC con FEVI reducida, un metaanálisis reciente demostró que la estrategia de control de ritmo mediante ablación con catéter, a diferencia de los AADs, redujo las hospitalizaciones y mejoró la supervivencia de este grupo de pacientes ¹¹⁸. Además, en el estudio CASTLE-AF, donde se reclutaron pacientes con FA paroxística o persistente e IC con FEVI $< 35\%$ portadores de desfibrilador implantable e intolerantes o sin respuesta a AADs, se demostró una reducción significativa de la mortalidad en el grupo de ablación con catéter respecto al grupo control (tratamiento médico para control de FC o con AADs) ¹¹⁹. En el estudio prospectivo AATAC, la ablación con catéter también redujo de forma significativa la mortalidad por todas las causas en pacientes con FEVI $< 40\%$ y FA persistente, comparado con tratamiento con amiodarona ¹²⁰. De estos estudios, podemos inferir que el deterioro de FEVI debido a miocardiopatía inducida por taquicardia tendrá una mejor respuesta a la ablación con catéter. Por el contrario, clases funcionales avanzadas, la etiología isquémica, el QRS prolongado, la dilatación severa de la AI o la fibrosis ventricular y auricular se relacionan con una menor recuperación de FEVI tras el procedimiento ¹²¹.

Por último, vale la pena comentar que el valor pronóstico de la ablación con catéter en IC con FEVI preservada, está peor establecido y se necesitan ensayos clínicos aleatorizados con poder estadístico suficiente para aportar datos clínicos robustos ¹. Del mismo modo, en pacientes asintomáticos tampoco se ha demostrado hasta la fecha el beneficio de la ablación con catéter sobre el tratamiento médico. El estudio CABANA no consiguió confirmar la superioridad de la ablación con catéter comparado con el tratamiento médico reduciendo el compuesto de muerte, ACV, sangrado importante o parada cardiaca en la población general, aunque hubo una alta tasa de entrecruzamiento y se observó una mejor respuesta en los menores de 65 años ^{122,123}. Sin embargo, como ya

se comentó previamente en el apartado 1.2., la FA tiene consecuencias deletéreas permanentes sobre la AI a lo largo del tiempo que tienden a autoperpetuarse, lo que denominamos miocardiopatía auricular. Además, asocia consecuencias hemodinámicas significativas que pueden empeorar el pronóstico del paciente como la pérdida de la contribución auricular al gasto cardíaco y de la adaptación de la FC a las demandas metabólicas. La irregularidad en la FC resulta en ciclos cardíacos ineficientes debido a un llenado ventricular inadecuado contribuyendo al deterioro hemodinámico y empeoramiento de la función sistólica y diastólica del VI ¹²¹. Por estas razones, posiblemente dentro de unos años con los avances en las técnicas de MEA y ablación con catéter se llegarán a publicar ensayos clínicos aleatorizados que demuestren un beneficio de la ablación con catéter en pacientes asintomáticos en la misma línea del estudio EAST-AFNET4 ^{102,103}.

Las indicaciones de ablación con catéter en la actualidad y su clase de recomendación en las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología ¹ se resumen en la Figura 6.



Figura 6. Indicaciones de ablación con catéter en Fibrilación Auricular. FEVI, Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo (adaptado de Van Gelder IC et al.) ¹.

1.4. Ablación con catéter en la Fibrilación Auricular: procedimiento, técnicas actuales y emergentes.

La ablación con catéter como tratamiento de la FA se ha convertido en un procedimiento cada vez más común en los laboratorios de electrofisiología de Europa y Norteamérica. De hecho, en el Registro español de ablación con catéter de 2023, es el sustrato más abordado entre los centros participantes con un incremento progresivo en los últimos años ¹²⁴ como se muestra en la Figura 7.

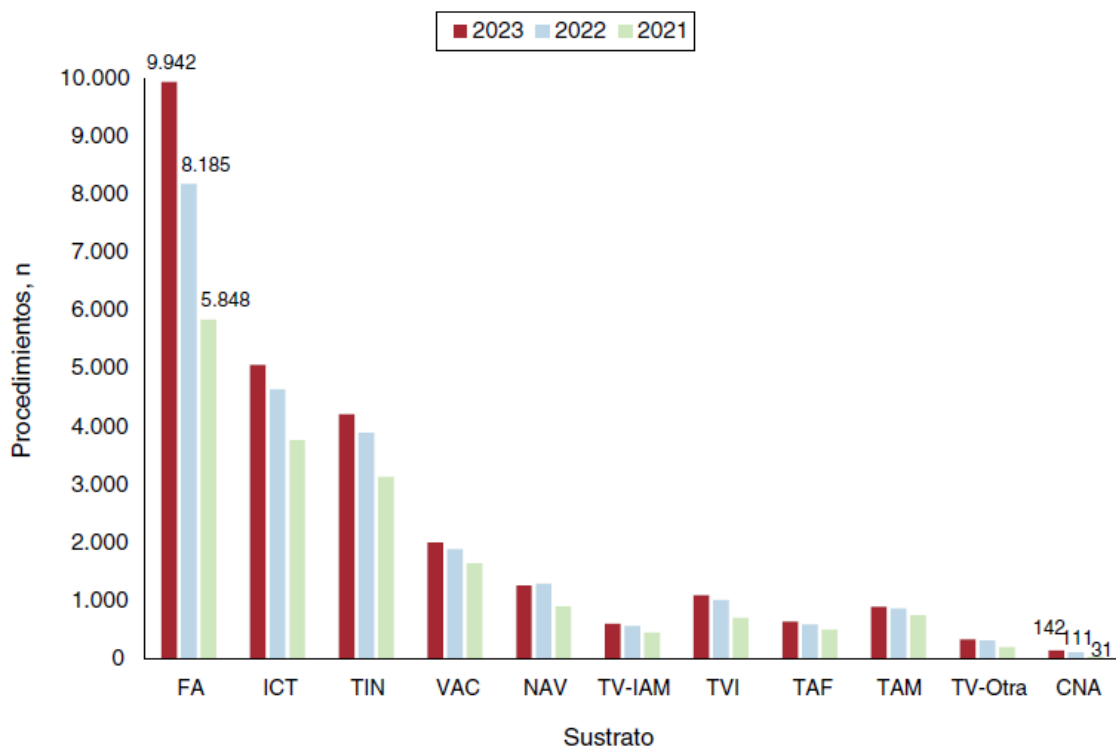


Figura 7. Distribución del número de procedimientos de ablación por sustrato y año.

CNA, cardioneuroablación; FA, fibrilación auricular; ICT, istmo cavotricuspídeo; NAV, nódulo auriculoventricular; TAF, taquicardia auricular focal; TAM, taquicardia auricular macrorreentrante; TIN, taquicardia intranodular; TV, taquicardia ventricular; TVI, taquicardia ventricular idiopática; TV-IAM, taquicardia ventricular asociada a infarto de miocardio; VAC, vía accesoria (extraído de Bazan V et al.) ¹²⁴.

1.4.1. Sistemas de Mapeo Electroanatómico para la ablación con catéter

Los sistemas de MEA de contacto permiten la visualización 3D de la anatomía de cualquier cámara cardiaca (como la AI en el caso de la FA), la valoración de su geometría y volumen (Figura 9A), la delineación de los circuitos arrítmicos, el posicionamiento de los catéteres y la manipulación de estos reduciendo al máximo el uso de fluoroscopia. Estos modelos se vuelven más precisos a medida que se recopilan más puntos de datos. Las versiones más recientes incluyen herramientas que facilitan la creación rápida y automatizada de estos modelos multipunto durante el movimiento del catéter mediante los catéteres multipolares (Figura 8) que mejoran aún más el proceso al permitir la reconstrucción rápida de las cámaras cardíacas y la marcación en tiempo real de ubicaciones anatómicas específicas. También registran información eléctrica en puntos específicos, que puede utilizarse para análisis de mapeo adicionales, incluyendo la visualización codificada por colores de la secuencia de activación eléctrica (Mapeo de activación) y los electrogramas unipolares/bipolares como parte del Mapeo de fraccionamiento y el Mapeo de voltaje en la superficie del modelo. Todos los sistemas actuales cuentan con algoritmos para la corrección del movimiento incluida la sincronización respiratoria ¹²².

En general, hay dos tipos de sistemas. Por un lado, los basados en impedancia que utilizan un campo eléctrico transtorácico para la localización de los catéteres. Este campo eléctrico se crea en la superficie de unos electrodos colocados a modo de parche que emiten señales eléctricas de alta frecuencia en tres ejes ortogonales. Por otro lado, los basados en campo magnético no se afectan por las diferencias en los tejidos y son más estables en el tiempo ¹²¹.

Actualmente hay varios sistemas de MEA en el mercado, pero uno de los más utilizados es el CARTO 3 (Biosense Webster, Irvine, CA, USA). Se trata de un sistema híbrido que utiliza tecnología magnética y basada en corriente eléctrica para la localización y visualización de los catéteres de mapeo y ablación de forma simultánea sin necesidad de fluoroscopia. Recientemente, la integración del ecocardiograma intracardiaco en el sistema CARTO permite la construcción del modelo 3D de la cámara cardiaca de interés con tiempo de fluoroscopia prácticamente cero y en tiempo real, aunque incrementa el coste del procedimiento y se requiere un introductor extra de 11F. Por otro lado, existen sistemas de integración del MEA 3D con imagen multimodal preadquirida mediante

Tomografía Computarizada (TC) y RM cardiaca. Sin embargo, la alta resolución de las imágenes obtenidas con el MEA adquirido mediante catéteres multielectrodo, reduce la necesidad de fusión con imágenes preadquiridas de TC o RM que tienen un alto coste, no son adquiridas en tiempo real con el desajuste que esto supone respecto al MEA que sí lo es y en el caso de la TC, asocia un incremento del tiempo de radiación del paciente ^{121,125}.

Catéter	Advisor HD Grid	Reflexion HD	Lasso	Pentaray	Octaray	Optrell	Intellamap Orion
Compañía	Abbott	Abbott	Biosense Webster	Biosense Webster	Biosense Webster	Biosense Webster	Boston Scientific
Figura							

Figura 8. Catéteres de mapeo electroanatómico multielectrodo (adaptado de Tzeis S, et al.) ¹²¹.

La calidad de la adquisición del electrograma es crucial para una obtención precisa de las señales eléctricas, particularmente en las áreas de bajo voltaje. Los catéteres de mapeo actuales tienen múltiples bipolos con pequeños electrodos para el registro de señal permitiendo mayor rapidez y calidad. Mediante los “Mapas de voltaje” (Figura 9B) se pueden localizar áreas de bajo voltaje (<0.5 mV) en la AI que se asocian con escaras o defectos estructurales que han demostrado relacionarse con resultados adversos tras aislamiento de VVPP ¹²⁵ como se comentará más adelante. Para la creación de los “Mapas de activación” se requiere información sobre la sincronización de las señales eléctricas bipolares de múltiples puntos de superficie en relación con una referencia de señal estable (por ejemplo, el catéter del seno coronario). La secuencia de activación se representa codificada por colores en el modelo 3D como un mapa de isocronas. De esta manera, se pueden localizar focos ectópicos o áreas de microentrada, así como gaps en zonas de lesiones lineares incompletas ¹²⁵. Los módulos más recientes, están tratando de delinear taquicardias complejas como por ejemplo mediante el “Mapeo de Coherencia”, un nuevo módulo de mapeo de activación que ofrece la última plataforma CARTO 3. Mediante un algoritmo calcula la velocidad de conducción basándose en los electrogramas recopilados

y aplica una solución de mejor ajuste global para mostrar la propagación de ondas (Figura 9C) ¹²⁶.

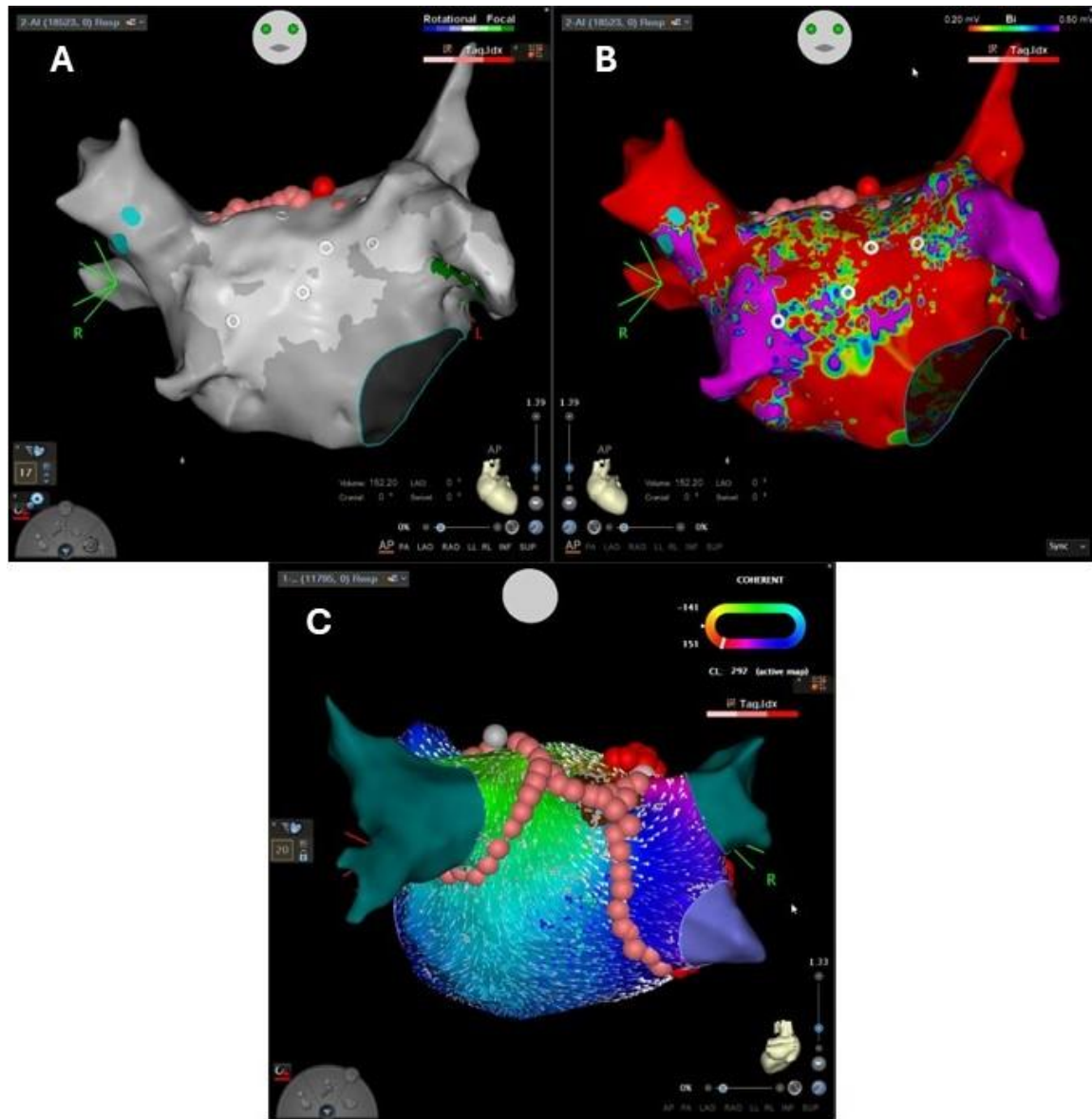


Figura 9. Mapeo Electroanatómico con sistema CARTO 3 en Fibrilación Auricular persistente. A. Representación tridimensional que muestra el contorno anatómico de la aurícula izquierda, vista anteroposterior. B. Mapa de Voltaje, vista anteroposterior: los colores indican las diferentes amplitudes de voltaje en la pared auricular donde las áreas de tejido miocárdico sano se representan en morado y las áreas de menor voltaje, patológicas, en rojo; los valores de voltaje en el extremo superior derecho de la imagen ("0.20 mV a 0.50 mV") corresponden a los umbrales que delimitan las áreas de bajo voltaje, típicas de cicatrices o áreas de fibrosis en el tejido cardíaco. El caso de la imagen se trata

de una ablación de FA persistente y flutter atípico con una AI muy patológica. C. Mapa de Coherencia, vista posteroanterior: los colores y las flechas reflejan la actividad eléctrica organizada en la aurícula; el código de color indica la secuencia de activación del miocardio auricular; las flechas sobre el mapa indican las direcciones de los vectores de activación eléctrica dentro de la aurícula, lo que ayuda a identificar los circuitos de reentrada y áreas específicas para la ablación; por último, los puntos rosados marcan las líneas punto a punto de ablación por radiofrecuencia (fuente propio autor).

1.4.2. Fuentes de energía

La ablación con catéter mediante RF punto por punto (Figura 10A) ha evolucionado hacia un procedimiento clínicamente seguro y eficaz. Es una técnica ampliamente empleada basada en la generación de energía mediante propiedades térmicas con efecto beneficioso en el control de ritmo tanto en FA paroxística como persistente ^{105,106}. Desde la introducción de los catéteres irrigados, la RF habitualmente se lleva a cabo con control de potencia. Además, actualmente se asocia la medición de la fuerza de contacto que asegura un mejor contacto entre el catéter y el tejido, lo que mejora la eficacia de la ablación y reduce las complicaciones así como la necesidad de repetir el procedimiento ^{127,128}. Con la ablación de alta potencia (40-50W) o muy alta potencia (70W o superior), es posible lograr tiempos de procedimiento cercanos a una hora o incluso menores, manteniendo perfiles de seguridad y eficacia similares, aunque se necesitan ensayos aleatorizados a gran escala para determinar la eficacia a largo plazo de estas estrategias novedosas ¹²⁹⁻¹³².

Mientras que la ablación con RF punto por punto junto con un sistema de mapeo 3D ha sido considerada durante muchos años el estándar de referencia, el criobalón ha emergido como una herramienta de ablación de disparo único (o “single-shot”) alternativa que requiere una menor pericia del operador ya que permite una simplificación del procedimiento sin necesidad de sistemas de mapeo, con el consecuente ahorro de tiempo. Sin embargo, debido a la ausencia de un sistema de mapeo, asocia un aumento de exposición a la fluoroscopia. Todos los catéteres de crioablación actualmente disponibles tienen un lumen interno abierto que permite la inserción de una guía o un catéter de diagnóstico, y utilizan nitrógeno como refrigerante, aprovechando el efecto de expansión de gas de Joule-Thomson para alcanzar temperaturas de hasta un mínimo teórico de -89°C (Figura 10B) ¹²¹. En el ensayo FIRE and ICE, se demostró que la crioablación es igualmente

segura y no inferior a la ablación por RF en cuanto a eficacia para el tratamiento de pacientes con FA paroxística refractaria a los fármacos ¹³³. En un metaanálisis de seis ensayos controlados aleatorizados, que incluyeron principalmente pacientes con FA paroxística, el criobalón de segunda generación y la ablación por RF con catéter controlado por fuerza de contacto fueron equivalentes en cuanto a recurrencia arrítmica y complicaciones relacionadas con el procedimiento. Aunque el tratamiento con criobalón de segunda generación se asoció con un tiempo de procedimiento más corto, la incidencia de parálisis del nervio frénico fue mayor ¹³⁴. Una innovación reciente es el sistema de crioablación a ultra baja temperatura (ULTC; ADAGIO, Palo Alto, CA, EE. UU.) que utiliza nitrógeno líquido altamente comprimido a temperatura de congelación de -196°C permitiendo el cambio de fase de líquido a gas sin la expansión de volumen asociada con el objetivo de crear lesiones más profundas que la crioenergía convencional. Se ha publicado el primer estudio observacional en seres humanos con resultados prometedores, el CRYOCURE-2 ¹³⁵, aunque esta estrategia todavía está bajo evaluación clínica por la FDA.

A diferencia de la RF o la crioablación, la ablación por campo pulsado mediante electroporación utiliza una fuente de energía que no depende de procesos térmicos. En lugar de exponer las células a un daño térmico, se aplican campos eléctricos que provocan una interrupción en la integridad y función de la membrana celular mediante la creación de nanoporos que lleva a la muerte celular y a la fibrosis de reemplazo ¹³⁶. Entre las potenciales ventajas de esta nueva técnica, se encontrarían la selectividad tisular que limita el daño a tejidos adyacentes no objetivo como el esófago o el nervio frénico; la ausencia de necrosis coagulativa, lo que elimina el riesgo de estenosis de las VVPP; la aplicación ultrarrápida mediante dispositivos “single-shot” que reduciría la duración de los procedimientos; y la independencia del contacto, lo que la convierte en una alternativa atractiva a las ablaciones guiadas por fuerza de contacto y al criobalón (Figura 10C) ¹³⁷. Como posibles complicaciones, existe riesgo de vasoespasmo coronario que puede ser provocado cuando la energía de campo pulsado se administra cerca de la arteria coronaria, aunque puede ser atenuado de manera efectiva con la administración profiláctica de nitroglicerina. La lesión renal aguda subsecuente a la hemólisis intravascular parece depender del número de aplicaciones de energía de campo pulsado y puede prevenirse mediante la infusión de líquidos durante el procedimiento. Otra complicación rara pero potencial es el embolismo de aéreo cerebral debido a la formación de microburbujas con la aplicación del campo pulsado, que aunque no ha demostrado tener significación clínica

en estudios con animales, es necesaria más evidencia para determinar el riesgo potencial de estas microburbujas ¹³⁸. El reciente estudio ADVENT que incluyó 607 pacientes con FA paroxística resistente a AADs aleatorizados a ablación por campo pulsado o ablación térmica (RF o criobalón) demostró que la electroporación era no inferior respecto a la ablación térmica respecto a eficacia y seguridad tras 12 meses de seguimiento ¹³⁹. En la actualidad hay otros estudios en marcha que proporcionarán más evidencia de esta nueva fuente de energía para la ablación de FA, como el estudio PULSED-AF del que recientemente se ha publicado el ensayo pivotal ¹⁴⁰.

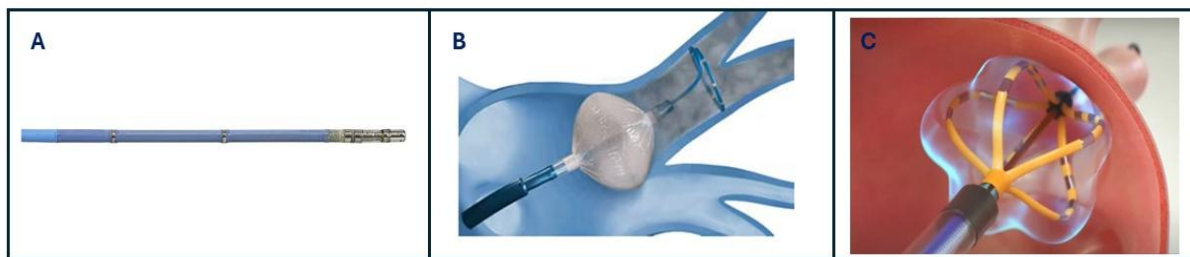


Figura 10. Catéteres de ablación terapéutica de FA. A. Catéter de ablación mediante radiofrecuencia Thermocool SmartTouch® (Biosense Webster). B. Catéter balón de crioblación Artic Front® (Medtronic). C. Catéter ablación de campo pulsado Farapulse® (Boston Scientific) (extraído de: A. <https://www.jnjmedtech.com/es-419/product/catheter-thermocool-smarttouch>; B. <https://www.medtronicacademy.com/en-xd/collection/cryoballoon-system-WE>; C. <https://www.bostonscientific.com/en-EU/medical-specialties/electrophysiology/arrhythmias/farapulse-pulsed-field-ablation-system/clinical-evidence.html>)

En nuestro medio, según el Registro español de ablación con catéter de 2023, sobre un número total de 10.031 estrategias de abordaje en ablación de FA, por primera vez las técnicas “single-shot” (el 50,1% de las ablaciones de FA) superó a la estrategia punto a punto (49,9%) (Figura 11). La técnica punto a punto más empleada fue mediante el uso de catéter irrigado con sensor de contacto. De las técnicas “single-shot”, la crioblación sigue siendo mayoritaria, aunque con un aumento muy significativo de la ablación por campo pulsado que pasa del 3% del total de ablaciones de FA en 2022 al 10,3% en 2023 ¹²⁴.

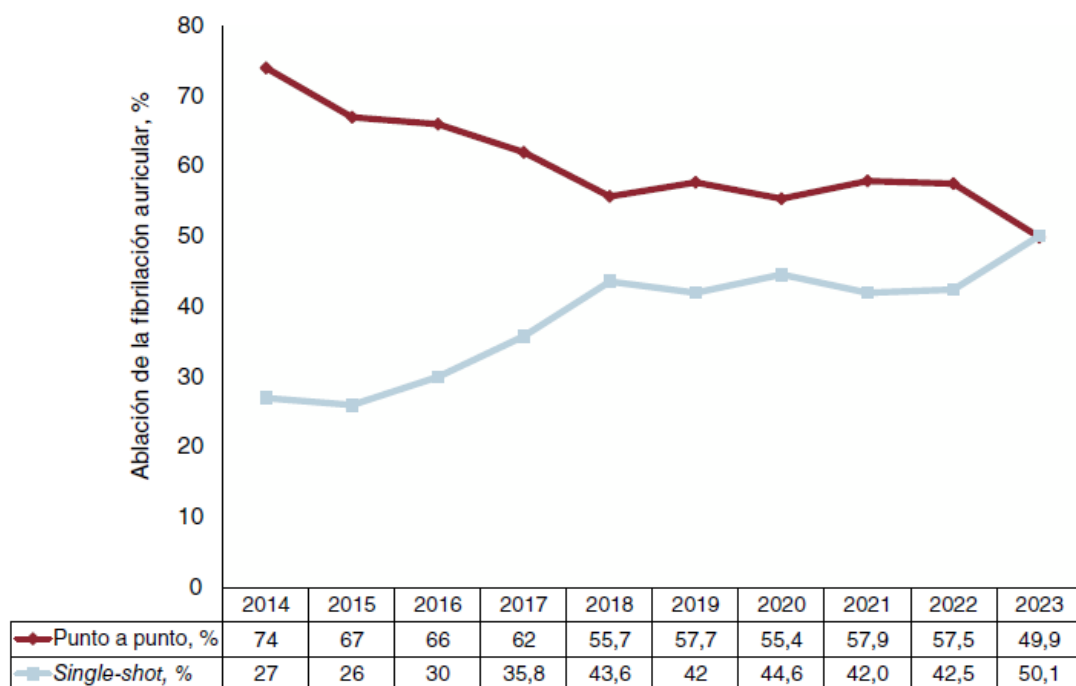


Figura 11. Evolución temporal de técnicas de ablación de FA punto a punto frente a “single-shot”, 2014-2023 (extraído de Bazan V et al.) ¹²⁴.

Las principales complicaciones de la ablación con catéter de FA y su frecuencia se resumen en la Tabla 5.

Tipo de complicación	Tasa de complicación
Muerte periprocedimiento	0.05 – 0.1%
Fístula atrioesofágica	0.02 – 0.1%
Evento tromboembólico periprocedimiento	0.15 – 0.5%
Taponamiento cardiaco	0.4 – 1.3%
Estenosis severa de VVPP	0 – 0.5%
Parálisis frénica permanente	0.08 – 0.1%
Complicaciones vasculares	1 - 4% (sin punción guiada por ecografía)
Lesiones cerebrales agudas asintomáticas	5 – 30%

Tabla 5. Principales complicaciones de la ablación con catéter de FA (extraído de de Tzeis S, et al.) ¹²¹.

1.4.3. Aislamiento de Venas Pulmonares y ablación de otros sustratos

El aislamiento de las VVPP (AVP) es la piedra angular de la ablación con catéter de FA y se requiere realizar en todos los procedimientos. El objetivo es lograr la desconexión eléctrica entre las VVPP y la AI que se debe verificar documentando la ausencia de propagación de ondas desde la AI a las VVPP (bloqueo de entrada) y/o desde las VVPP a la AI (bloqueo de salida) empleando las diferentes fuentes de energía que se han mencionado en el apartado previo ¹²¹. El AVP ostial incluye la ablación selectiva de los potenciales de VVPP en el ostium de las venas mientras que la aproximación antral implica el aislamiento de un área más extensa que incluye parte de la pared posterior de la AI. En un metaanálisis que incluyó 1183 pacientes a los que se les realizó ablación mediante RF, el aislamiento antral extenso fue significativamente más efectivo que el ostial en cuanto a evolución libre de arritmias en el seguimiento a largo plazo ¹⁴¹. Sin embargo, recientemente se ha publicado otro estudio que incluyó 162 pacientes con FA paroxística que se aleatorizaron a una ablación ostial a medida empleando un software específico vs ablación antral extensa. La ablación circunferencial ostial no fue inferior a la antral extensa en cuanto a la reconexión aguda de las VVPP, permitiendo procedimientos más rápidos con menor tiempo de ablación ¹⁴². Por lo tanto, la elección de la estrategia a seguir todavía es objeto de debate y se requiere más evidencia científica para poder delimitar mejor el perfil de paciente que se puede beneficiar de una u otra técnica.

Debido a la alta tasa de recurrencia observada en pacientes con FA persistente o persistente de larga duración y una tasa de recurrencia de hasta un 20% a los 6 meses en pacientes sometidos a ablación exclusiva de VVPP en FA paroxística (tanto con RF como con criobalón) ¹⁴³, se han intentado identificar estrategias adicionales para mejorar los resultados de la ablación de FA. Estas estrategias incluyen realizar lesiones lineales con RF en la AI y la aurícula derecha (AD), la ablación de electrogramas auriculares fraccionados complejos (CFAE), ablación de plexos ganglionares, ablación de “triggers” fuera de las VVPP, aislamiento de la orejuela izquierda (OI), ablación de áreas fibróticas identificadas mediante MEA o RM, aislamiento de la pared posterior de la AI, ablación de actividad rotacional y ablación con alcohol de la Vena de Marshall. No obstante, hasta la fecha, ninguna de estas estrategias ha sido ampliamente adoptada ya que, en FA persistente, la ablación más allá de las VVPP no ha demostrado un claro beneficio ¹²¹. A continuación, se comentarán algunas de estas estrategias más extendidas y la evidencia disponible hasta la fecha. En la Figura 12 se representa la arquitectura de la musculatura auricular para una mejor orientación anatómica.

Los CFAEs representan electrogramas de bajo voltaje (0.06-0.25 mV), fraccionados y de alta frecuencia que se han propuesto como impulsores de la FA y por este motivo, una potencial diana para ablación ¹⁴⁴. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico de los CFAEs y su contribución en el mantenimiento de la FA no han podido ser clarificados. Además, los diferentes estudios prospectivos no han demostrado un beneficio adicional de asociar la ablación de CFAEs al AVP en cuanto a supervivencia libre de arritmia tanto en FA paroxística como permanente o permanente de larga duración; de hecho, se recomienda evitar en la mayoría de los casos por sus posibles efectos proarrítmicos ¹⁴⁵.

En cuanto a la pared posterior de la AI, se sabe que comparte un origen embriológico común con las VVPP y comparten por tanto algunas propiedades arritmogénicas. Los resultados de los ensayos clínicos han sido contradictorios ya que, aunque algunos estudios retrospectivos pequeños mostraron resultados prometedores, un estudio prospectivo reciente de mayor magnitud ha demostrado que el aislamiento de la pared posterior junto con la AVP no mejora los resultados clínicos con respecto a la ablación única de las VVPP ¹⁴⁶. Sin embargo, un metaanálisis de 8 ensayos clínicos aleatorizados demostró una reducción significativa de recurrencia arrítmica en pacientes con FA persistente a los que se les realizó aislamiento de la pared posterior de la AI adicionalmente al de VVPP ¹⁴⁷. Esta discrepancia probablemente sea debida a la falta de consenso en la selección de pacientes y en la diferencia de protocolos de aislamiento de la pared posterior de la AI, así como diferencias en los protocolos de seguimiento y monitorización.

Se han descrito varios “triggers” fuera de las VVPP para el inicio de la FA en regiones anatómicas específicas como la pared posterior de la AI, la vena cava superior, el seno coronario, la Vena de Marshall, la cresta terminalis, el septo interauricular y la OI ¹⁴⁸. Suelen ser más prevalentes en FA no paroxística, sexo femenino, obesidad, AOS, edad avanzada, FEVI reducida, miocardiopatía hipertrófica o en portadores de prótesis mitral mecánica ¹³⁸. Varios estudios han reportado mejores resultados de los procedimientos de ablación al incluir los “triggers” no pulmonares ¹⁴⁹, sobre todo en aquellos que presentan recurrencia arrítmica tras varios procedimientos de AVP ¹⁵⁰. No obstante, la identificación y ablación rutinaria de los “triggers” no pulmonares está limitada por la ausencia de protocolos de inducción estandarizados, las diferencias en su definición y la escasez de estudios prospectivos aleatorizados que indiquen un beneficio de este enfoque, tanto en procedimientos “de novo” como en procedimientos repetidos.

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en las áreas de sustrato eléctrico anómalo incluyen fibrosis regional, inflamación e infiltración de adipocitos en los tejidos. Estos cambios favorecen el inicio y el mantenimiento de la FA como ya se explicó en el apartado 1.2. Mediante MEA en RS, en diferentes estudios se han definido estas áreas de fibrosis como aquellas de bajo voltaje <0.5 mV. Recientemente se han publicado resultados alentadores con esta técnica en algunos ensayos clínicos aleatorizados al asociar al AVP la ablación de áreas de sustrato anómalo ^{151,152} aunque todavía es necesaria más evidencia y estandarización de protocolos para la instauración de esta estrategia. También se ha empleado la RM cardíaca para identificar las áreas de fibrosis si bien, hasta la fecha, los ensayos clínicos aleatorizados publicados no han demostrado un beneficio en la reducción arrítmica con la ablación de las áreas auriculares con RTG ^{153,154}.

Por último, la ablación mediante infusión de etanol de la Vena de Marshall, un remanente embrionario de la vena cava superior con potencial arritmogénico, ha demostrado mejores resultados cuando se asocia al AVP que el AVP solo en un estudio aleatorizado reciente ¹⁵⁵. No obstante, el procedimiento de infusión es complejo con fallos técnicos que limitan su aplicación generalizada por lo que, ante la escasa evidencia disponible, tampoco lo podemos considerar en la actualidad como un procedimiento de rutina.

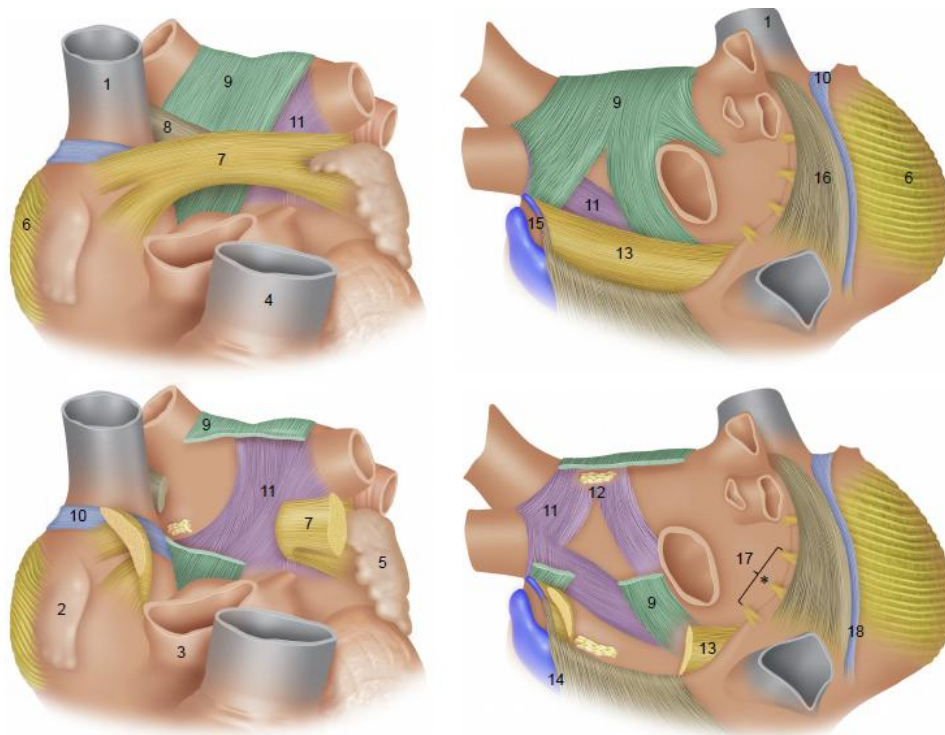


Figura 12. Arquitectura de la musculatura auricular. 1. Vena cava superior; 2. Orejuela derecha; 3. Aorta ascendente; 4. Arteria pulmonar; 5. Orejuela izquierda; 6. Músculos pectíneos; 7. Haz interauricular anterosuperior (haz de Bachmann); 8. Haz interauricular posterosuperior; 9. Haz septopulmonar; 10. Haz precava; 11. Haz septoauricular; 12. Interposición grasa; 13. Banda circunferencial; 14. Seno coronario y musculatura; 15. Vena de Marshall; 16. Haz intercava; 17. Haz interauricular posteroinferior; 18. Haz terminal (extraído de Tzeis S, et al.)¹²¹.

1.5. Predictores de recurrencia de Fibrilación Auricular tras ablación con catéter.

1.5.1. Predictores clínicos.

Sobre los predictores clínicos de recurrencia de FA tras ablación con catéter ya se ha hablado extensamente en el apartado 1.3.1. En un reciente consenso de ablación de FA de las Sociedades Europea, Asiática y Latinoamericana de Ritmo Cardíaco, se ha simplificado en el siguiente esquema con el acrónimo “HEAD2TOES”¹²¹.

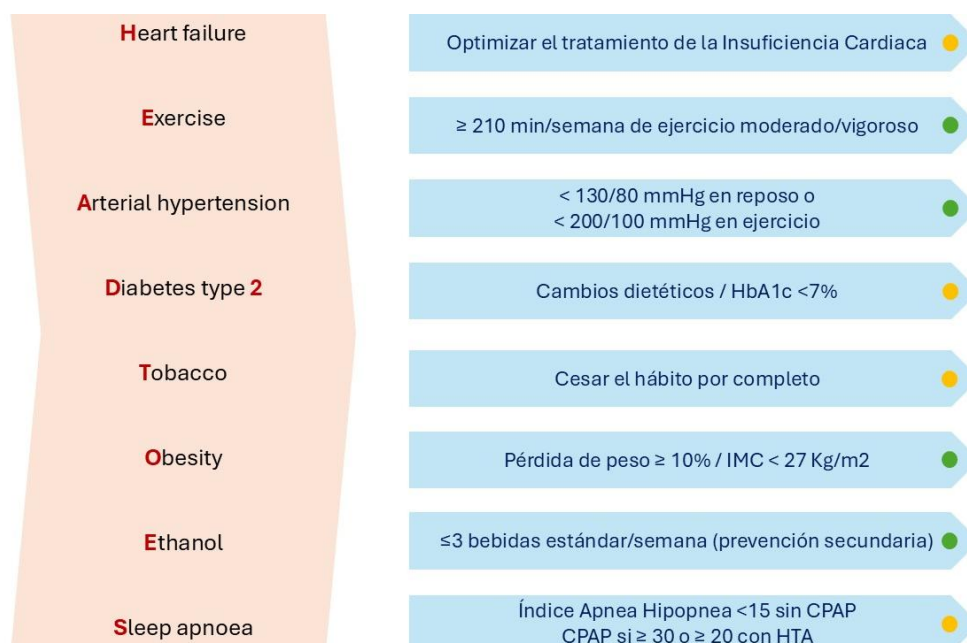


Figura 13. Esquema HEAD2TOES: Factores de riesgo y dianas terapéuticas para la prevención de recurrencia de FA en pacientes que se van a someter a ablación con catéter. Por sus siglas en inglés: H, Heart failure (insuficiencia cardíaca); E, Exercise (ejercicio); A, Arterial hypertension (hipertensión arterial); D, Diabetes type 2 (diabetes tipo 2); T, Tobacco (consumo de tabaco); O, Obesity (obesidad); E, Ethanol (consumo de alcohol); S, Sleep apnoea (apnea del sueño). Puntos verdes: evidencia establecida; puntos naranjas: evidencia en desarrollo (adaptado de Tzeis S, et al.)¹²¹.

Para finalizar con los predictores clínicos de recurrencia de FA, vale la pena añadir que el tipo y la duración de la FA también deben ser considerados. En general, la tasa de recurrencia tras ablación es menor en pacientes con FA paroxística que en persistente¹⁰⁹⁻

^{111,156,157} y a menor intervalo de tiempo entre el diagnóstico de la FA y la ablación, la tasa de recurrencia arrítmica es menor. En un metaanálisis de 6 estudios observacionales, se concluyó que un tiempo entre el diagnóstico y la ablación inferior a 1 año, se asoció a un RR de recurrencia de la FA un 27% menor comparado con un tiempo entre diagnóstico y ablación > 1 año ¹⁵⁸. Otro estudio concluyó que cada año que transcurre entre el diagnóstico y la ablación de la FA incrementa el riesgo de recurrencia arrítmica un 20% ajustado por comorbilidades y medicaciones ¹⁵⁹. De nuevo, esto no es más que un reflejo de la evolución de la miocardiopatía auricular ^{3,19} como se explicó en el apartado 1.2. En este sentido y como es lógico deducir, las valvulopatías y en concreto aquellas que afectan a la válvula mitral (estenosis o insuficiencia) o miocardiopatías con marcada disfunción diastólica restrictiva o no, como la amiloidosis o la miocardiopatía hipertrófica incrementan sustancialmente el riesgo de desarrollo, perpetuación y recurrencia de la FA ^{160,161}.

1.5.2. Predictores ecocardiográficos y otras técnicas de imagen cardíaca.

El ETT es una herramienta diagnóstica ampliamente utilizada en cardiología debido a su accesibilidad y capacidad para proporcionar información detallada de forma no invasiva. Permite una evaluación cuantitativa de los diámetros, el volumen y la función de la AI junto con una evaluación indirecta de la rigidez y la presión de esta.

En esta línea, múltiples estudios han demostrado de que tamaño de la AI evaluado mediante ETT es un predictor independiente pre-procedimiento de recurrencia arrítmica tras ablación con catéter ¹⁶²⁻¹⁶⁶. El diámetro anteroposterior de la AI evaluado en el plano paraesternal eje largo demostró una relación lineal con la tasa de recurrencia de FA tras un procedimiento de ablación ¹⁶² siendo un factor predictor independiente cuando este es > 55 mm ¹⁶⁴ (Figura 14A). Sin embargo, esta medida solamente supone una estimación aproximada del tamaño real de la AI ya que puede infraestimar su verdadera magnitud puesto que la dilatación y el remodelado de esta estructura tridimensional se producen de forma asimétrica ¹⁶⁷. Por este motivo, se ha propuesto el volumen de la AI (Figura 14B) como un indicador más realista del verdadero volumen de esta cavidad que ha demostrado predecir de forma independiente las recurrencias de FA tras ablación con catéter en un metaanálisis de 13 estudios ¹⁶⁵. Además de predecir recurrencia arrítmica tras ablación con catéter ¹⁶³, el volumen de la AI indexado (VAlí) se asocia de manera significativa a un mayor

riesgo de eventos cardiovasculares mayores en la FA ¹⁶⁸. La deformación o “strain” longitudinal auricular máximo global mediante “speckle tracking” (Figura 14C) indica una correlación negativa con el grado de fibrosis miocárdica de la AI en pacientes con insuficiencia mitral severa sometidos a cirugía cardíaca ¹⁶⁹. Por otra parte, el “strain” longitudinal y el VALi predicen de manera independiente la extensión de las zonas de bajo voltaje de la AI en pacientes con FA persistente a los que se les realiza ablación con catéter y también predicen de manera independiente las recurrencias de FA tras 9 meses de seguimiento ¹⁷⁰. Además, un estudio reciente llevado a cabo en nuestro país ha conseguido demostrar en una cohorte prospectiva de 78 pacientes, que la combinación del *strain* auricular y el volumen en 3 dimensiones indexado por superficie corporal se asoció con la detección de una FA subyacente tras un ictus criptogénico ¹⁷¹. Finalmente, un trabajo reciente indica que las técnicas de “strain” podrían ser aplicadas para determinación de grados variables de disociación electromecánica en FA, proporcionando una medida no invasiva del grado de miocardiopatía auricular con significación pronóstica ¹⁷².

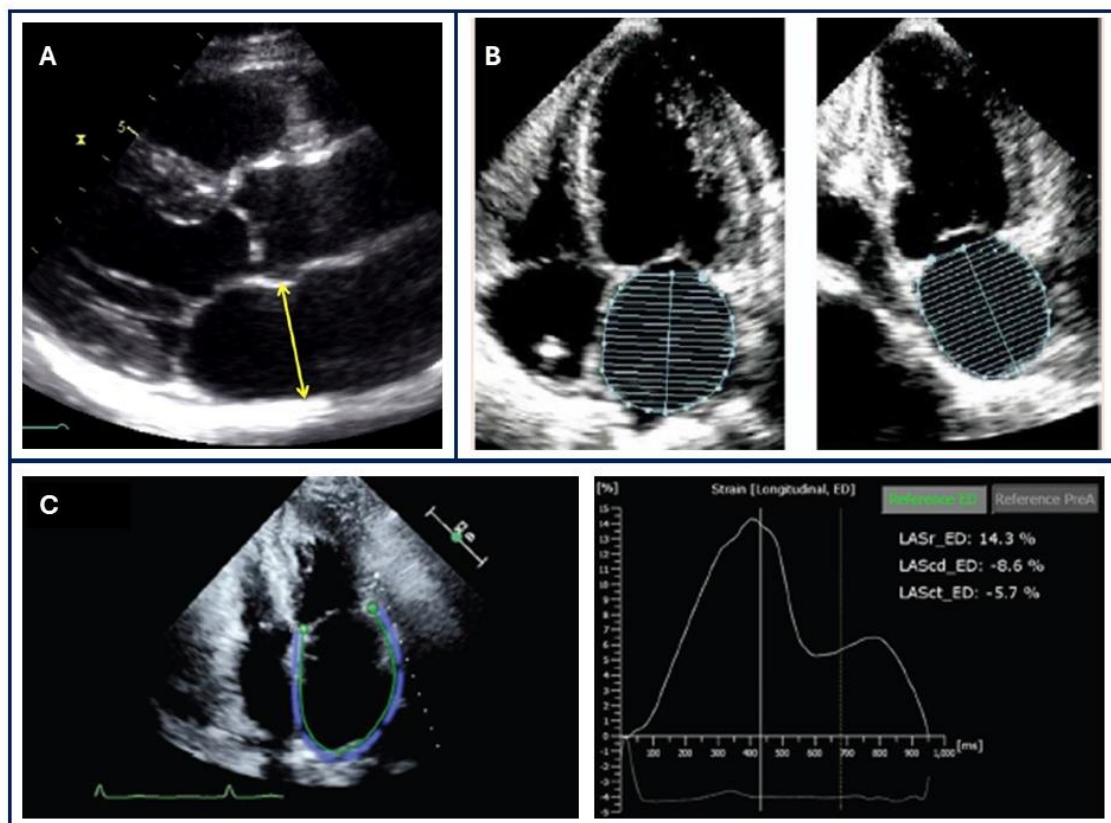


Figura 14. Evaluación de la aurícula izquierda mediante Ecocardiograma Transtorácico 2D. A. Medida del diámetro anteroposterior en el plano paraesternal eje largo. B. Medida

del volumen mediante el algoritmo de sumatorio de discos en los planos apical 4 cámaras y 2 cámaras. C. Medida del “strain” auricular en un paciente con FA (extraído de Lang RM, et al. y Vera Sainz, et al.)^{173,174}

La aplicación de otras técnicas de imagen más avanzadas para la caracterización de la miocardiopatía auricular en relación con los cambios en los cardiomiocitos y la matriz extracelular también ha sido objeto de estudio en los últimos años. Como ya se ha reiterado en varias ocasiones en el presente trabajo, aquellos pacientes que muestran datos de remodelado auricular avanzado debido a la progresión de la FA es menos probable que obtengan una respuesta satisfactoria a la ablación con catéter. La fibrosis auricular es un cambio estructural primario asociado con la miocardiopatía auricular, la progresión de FA y su persistencia, la cual puede ser detectada y cuantificada mediante el RTG en la RM cardiaca¹⁷⁵. En el estudio DECAAF la extensión de la fibrosis cuantificada mediante RTG en RM cardiaca fue un predictor independiente de recurrencia arrítmica tras ablación con catéter¹⁷⁶. Sin embargo, la ablación con catéter de zonas de fibrosis determinadas mediante RTG asociado al AVP no demostró diferencias significativas respecto al AVP convencional en FA persistente en el estudio multicéntrico prospectivo DECAAF II¹⁵⁴. Esto compromete la aplicabilidad clínica de la técnica como método para el diseño de estrategias concretas de ablación, aunque podría servir como un método de preselección de pacientes candidatos o no a la ablación como alternativa terapéutica. Por el momento, este tipo de técnica no se ha incorporado a la práctica clínica rutinaria debido a la extrema variabilidad en su reproducibilidad y a las diferencias en las técnicas de procesamiento de imágenes¹⁷⁵. Además, los resultados son discordantes cuando se compara la extensión y distribución de las áreas de fibrosis detectadas por RM con las áreas de bajo voltaje identificadas mediante MEA¹⁷⁷.

1.5.3. Predictores electroanatómicos.

El MEA invasivo auricular permite detectar regiones de bajo voltaje las cuales se asocian a áreas de fibrosis, aumento de espacio intercelular, pérdida de miofibrillas y disminución de densidad nuclear miocárdica. En este sentido, hay múltiples estudios que respaldan el valor pronóstico de la determinación del área de bajo voltaje auricular mediante los mapas de voltaje durante el MEA invasivo^{178,179}. La extensión del área de bajo voltaje < 0.5 mV en RS o < 0.25 mV en FA puede representar un riesgo diferente de recurrencias después de ablación en pacientes con FA paroxística o persistente (Figura 15

A y B respectivamente). Se ha demostrado que las zonas de bajo voltaje que afectan a $> 5\%$ de la superficie de la AI aumentan el riesgo de recurrencias en pacientes con FA paroxística y en el caso de la FA persistente, cuando éstas afectan a $> 15\%$ de la superficie de la AI ¹⁷⁹. No obstante, los mapas de voltaje no están exentos de limitaciones y posibles sesgos ya que los valores de voltaje bipolar son sensibles al ritmo intrínseco en el momento del mapeo, el tamaño del electrodo, el espacio entre electrodos, la orientación del catéter y el contacto tisular ¹⁸⁰.

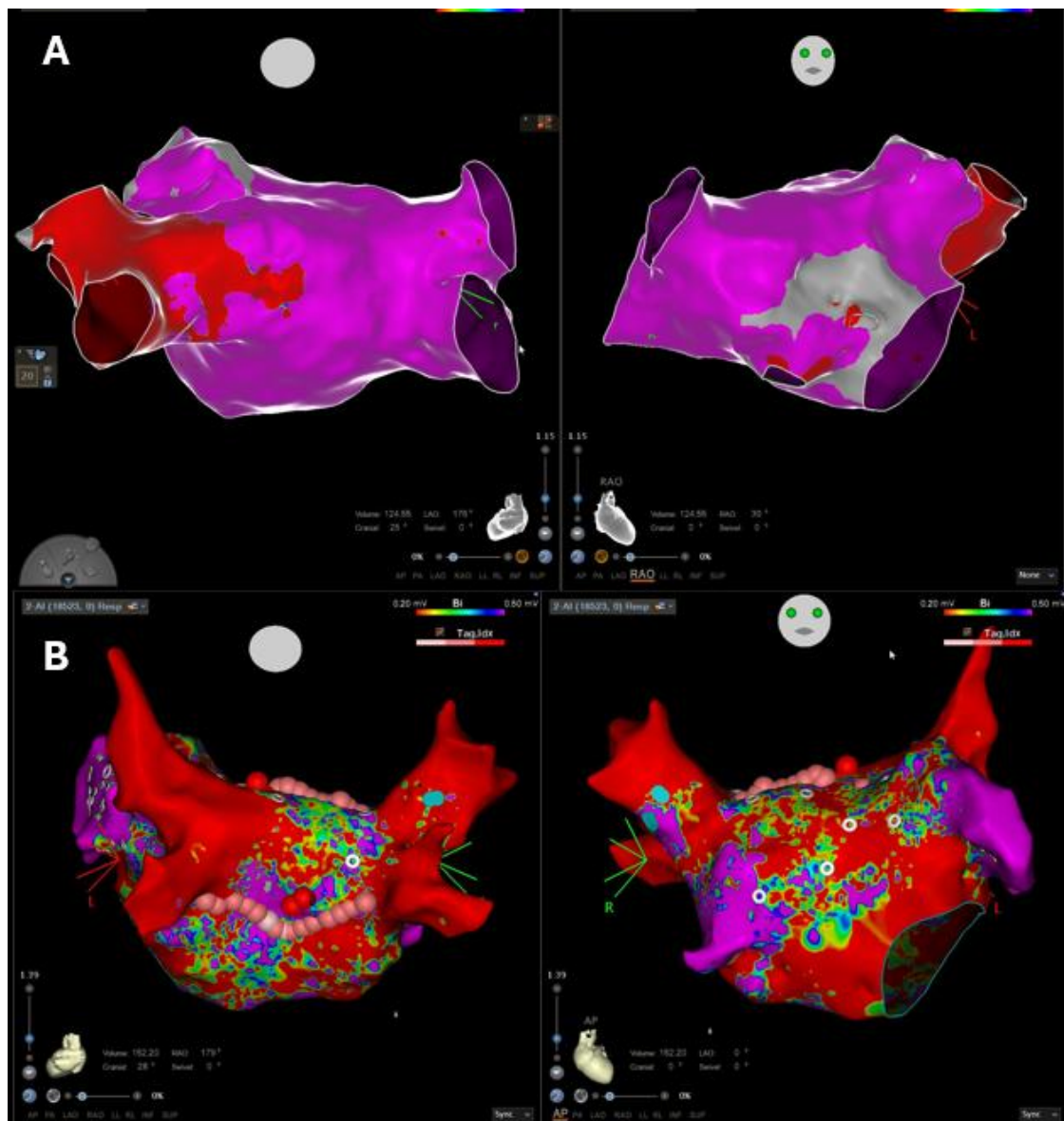


Figura 15. Comparación de mapas de voltaje de la aurícula izquierda en pacientes con FA paroxística (panel A) y FA persistente (panel B). En ambos paneles, se observa la representación tridimensional de la aurícula izquierda. La escala de color en la parte

superior de cada panel indica los niveles de voltaje, siendo el rojo el que representa las áreas de bajo voltaje. En el panel A (FA paroxística), predominan áreas en tonos morados, siendo las zonas de bajo voltaje (rojo) de extensión limitada en comparación con el panel B. En el panel B (FA persistente), se observa una mayor extensión de áreas de bajo voltaje, lo que sugiere un mayor grado de remodelación estructural y eléctrica en comparación con la FA paroxística (fuente propio autor).

1.5.4. Predictores electrocardiográficos: la onda P y el bloqueo interauricular.

El ECG es una herramienta diagnóstica ampliamente extendida y de bajo coste para la evaluación del sustrato arritmico auricular. Aunque la especificidad de los parámetros derivados del ECG puede ser baja para la predicción de éxito de una ablación con catéter, estos son fácilmente medibles en una consulta ambulatoria rutinaria.

El bloqueo interauricular (BIA) fue descrito por primera vez por el Dr. Bayés de Luna en 1979. Dado que la región de Bachmann es la conexión interauricular más consistente y clave para la sincronía auricular izquierda-derecha, el BIA generalmente se debe a una conducción alterada dentro del septo interauricular anterosuperior, la región de Bachmann o el miocardio de la AI inmediatamente posterior.

Según el consenso de 2012, el BIA parcial o de primer grado se define como una duración de la onda P de ≥ 120 ms en cualquiera de las 12 derivaciones del ECG de superficie. Se define como una entidad a parte del agrandamiento de la AI si bien éste está fuertemente asociado con el BIA ya que el 50–90% de los pacientes que cumplen los criterios de ECG para BIA parcial presentan agrandamiento de la AI ¹⁸¹. Para la obtención de esta medida, puede ser más preciso medir el intervalo entre el inicio de la onda P en la derivación más temprana y el final de la onda P en la derivación más tardía, lo cual captura mejor la duración total de la activación auricular ¹⁸². El BIA de tercer grado, o bloqueo avanzado, se refiere a un bloqueo completo de la conducción en la región de Bachmann. En consecuencia, el punto de origen de la activación de la AI se desplaza a las conexiones posteroinferiores en las proximidades del seno coronario, lo que da lugar a una activación retrógrada caudocraneal de la AI. Por este motivo, el ECG muestra, además de una duración de la onda P ≥ 120 milisegundos, una morfología de la onda P bimodal en las derivaciones I y aVL, y bifásica ($\pm$) en las derivaciones II, III y aVF, lo que también ocurre con frecuencia en V1 y V2 (Figura 16) ¹⁸¹.

El BIA avanzado es una entidad poco frecuente con una prevalencia estimada del 0.1–0.5% en la población general y una incidencia de 2.27 por cada 1000 personas-año ¹⁸³. En cambio, la prevalencia del BIA parcial es mucho mayor, estimándose en torno al 20% en el Copenhagen ECG study¹⁸⁴. Por otra parte, se ha demostrado que la presencia de BIA de primer grado está asociada con una función anormal de la AI y que esta condición se ha asociado con la mortalidad cardiovascular y por todas las causas. El BIA de tercer grado se asocia con mucha frecuencia a arritmias supraventriculares. De hecho, este tipo de bloqueo interauricular constituye, para algunos autores, un síndrome arritmológico claro y su presencia en pacientes con enfermedad valvular cardíaca o miocardiopatía sugiere la necesidad de estudiar el riesgo de arritmias supraventriculares, y más concretamente de FA ¹⁸¹. Además, el BIA se ha asociado con ictus criptogénico en ≤ 55 años y, sobre todo en su forma avanzada, tanto con FA de nuevo diagnóstico como con recurrencia arrítmica tras ablación ¹⁸⁵. Otro estudio demostró que la duración de la onda P predice de manera independiente el sustrato de bajo voltaje en la AI y las recurrencias de FA después de un AVP y estimó un riesgo de recurrencia de FA 3 veces superior en los pacientes con una onda P de duración > 160 ms comparado con aquellos con duración < 145 ms ¹⁸⁶.

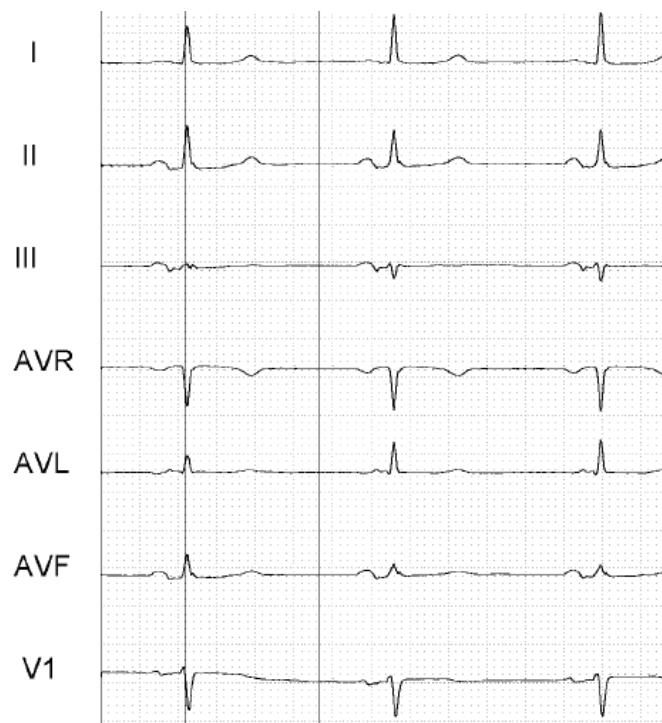


Figura 16. ECG de un paciente con Bloqueo interauricular avanzado o de tercer grado. Se aprecia una duración de la onda P ≥ 120 ms y una morfología bifásica en las derivaciones II, III, aVF y V1 (fuente propio autor).

Finalmente, la prolongación del intervalo PR, también se ha asociado con un aumento de la incidencia de FA en un estudio poblacional ¹⁸⁷, con disminución del voltaje de AI y con aumento de las recurrencias tras ablación con catéter de un 14% con intervalo PR < 166 ms en comparación con un 22% en aquellos con PR ≥ 202 ms ¹⁸⁸.

1.6. Cuantificación electrocardiográfica mediante métodos no lineales de análisis de señal en Cardiología.

La cuantificación electrocardiográfica mediante métodos no lineales de análisis de señal ha sido empleada en diferentes escenarios dentro del ámbito de la medicina. A continuación, haremos un breve recorrido sobre su empleo en Cardiología.

1.6.1. El ECG de superficie como punto de partida

Antes de profundizar en métodos sofisticados o complejos, vale la pena comenzar por el estudio del ECG de superficie. En este sentido, es interesante la asociación demostrada entre la fragmentación de los complejos QRS y el desarrollo de arritmias malignas y/o muerte súbita (MS). Esto podría ser útil en la estratificación de riesgo en determinadas cardiopatías mediante una herramienta de uso extendido, simple y de fácil acceso como es el ECG de superficie ^{189,190}.

Su base fisiopatológica se sustenta en la relación existente en el retraso en la conducción de los frentes de ondas eléctricas a través del miocardio secundario a la interposición de cicatrices y tejido fibroso ¹⁹¹. Esto ocurre en patologías con posible riesgo de MS como la cardiopatía isquémica ¹⁹², la miocardiopatía hipertrófica ¹⁹³ o la miocardiopatía dilatada ¹⁹⁴. No obstante, en el Síndrome de Brugada, se han descrito mecanismos funcionales que promueven este retraso en la conducción en ausencia de tejido fibroso ¹⁹⁵. Algunos estudios han demostrado una relación sólida entre la fragmentación del QRS y los potenciales tardíos y ambos se han postulado como marcadores de riesgo de MS y arritmias malignas en el Síndrome de Brugada ¹⁹⁶.

1.6.2. La fragmentación del QRS y los potenciales tardíos

La fragmentación puede ser fácilmente identificada de forma visual en un ECG de superficie mientras que los potenciales tardíos requieren del procesamiento de la señal

para identificarlos adecuadamente. Además, formas menos prominentes de fragmentación, pueden ser enmascaradas por el voltaje total del miocardio normal en el ECG de superficie por lo que también se requiere de un método de procesamiento de señal más sofisticado para su detección.

Entre estos métodos, el electrocardiograma promediado de señal puede ser aplicado en este contexto y consiste en calcular un promedio de la señal del ECG de superficie para aumentar la relación señal-ruido y posteriormente mediante un filtro, se consiguen extraer los potenciales de bajo voltaje y alta frecuencia al final de los complejos QRS ^{197,198}. Sin embargo, este método es altamente dependiente del ruido, requiere registros largos y tiene una baja sensibilidad para la detección del contenido de alta frecuencia a lo largo de todo el complejo QRS (excepto en su parte final). Por otra parte, los métodos espectrales pueden proporcionar un análisis eficiente de la señal del QRS permitiendo identificar los potenciales tardíos en forma de su subrogado: el contenido de alta frecuencia dentro de la señal del ECG de superficie ¹⁹⁹. Dentro de estos métodos, la Transformada Continua de Wavelet (TCW) es un método matemático que tendría la ventaja de presentar una alta eficacia para localizar el contenido de alta frecuencia, así como capacidad para delimitar temporalmente donde se encuentra este contenido a lo largo de la señal analizada ya que su localización podría variar en el tiempo según los diferentes procesos fisiopatológicos ²⁰⁰⁻²⁰².

1.6.3. Aplicaciones clínicas en Cardiología de la Transformada Continua de Wavelet

La TCW se presenta como una opción para estudiar los fenómenos periódicos en series temporales que presentan cambios de frecuencia a lo largo del tiempo. A principios de los ochenta se comenzó a emplear para el procesamiento de señales en el ámbito médico y, aplicada al ECG de superficie, ha sido analizada en varios escenarios clínicos. Frente a otras técnicas habituales en el análisis espectral, como la transformación rápida de Fourier (FFT), tiene la ventaja de permitir el análisis sobre segmentos cortos de señal (una onda P o un QRS) recogidos a la frecuencia de muestreo habitual de los sistemas de ECG (1KHz aproximadamente) sin la pérdida de resolución espectral que afectaría a la FFT. Además, a diferencia de esta última, la TCW permite la localización de los componentes de frecuencia a lo largo de la serie temporal analizada.

En el contexto de la cardiopatía isquémica, se ha empleado para detectar el contenido de alta frecuencia a lo largo del QRS en pacientes con isquemia aguda tanto provocada en el laboratorio de hemodinámica como en el contexto de síndrome coronario agudo, observándose un incremento en el contenido de alta frecuencia, sobre todo en la parte terminal de la señal del QRS sugiriendo además un desplazamiento del contenido de alta frecuencia ^{203,204}.

Por otra parte, también se ha empleado para analizar la respuesta a la terapia de resincronización cardíaca en paciente con retrasos específicos de la conducción con indicación clínica de dicho tratamiento ²⁰⁵.

Finalmente, Murata et al demostraron un incremento en el contenido de alta frecuencia en aquellos pacientes con historia de MS o arritmias malignas en comparación con controles sanos ²⁰⁶. En el trabajo de García Iglesias et al, se objetivó además de una mayor potencia e intensidad del contenido de alta frecuencia en los pacientes con antecedente de MS o arritmias malignas, un mayor tiempo hasta alcanzar el punto de máxima potencia e intensidad, demostrando así un comportamiento diferente respecto a los individuos sanos ^{207,208}.

1.6.4. Cuantificación electrocardiográfica de la despolarización auricular mediante métodos analíticos de descomposición espectral.

La duración de la onda P es el marcador no invasivo más fiable para la caracterización de la conducción auricular y su prolongación se ha asociado con el remodelado estructural de la AI, historia de FA, desarrollo de otras arritmias supraventriculares y progresión de FA paroxística a persistente, tal y como se ha descrito previamente en el apartado 1.5.4.

Sin embargo, la medición de la duración de la onda P en el ECG simple de superficie no parece ser suficiente para predecir el desarrollo de FA, por lo que otros abordajes para caracterizar la morfología de la onda P han sido explorados. En esta línea, la estimación del contenido espectral de la onda P mediante el electrocardiograma promediado de señal ha probado ser una forma fácil y útil de cuantificar la alteración de sus propiedades y su relación con el inicio o las recurrencias de FA paroxística, mostrando que la onda P antes del inicio de un episodio de FA paroxística contiene mayor energía de alta frecuencia que

las ondas P fuera de este contexto ^{209,210}. Además, algunos estudios han conseguido diferenciar a pacientes sanos de aquellos con FA paroxística encontrándose en RS mediante el análisis espectral de la onda P ^{209,211,212}. No obstante, estas aproximaciones no permiten cuantificar la variabilidad de la morfología de la onda P a lo largo del tiempo, lo que parece tener relevancia ya que la transición del RS a FA se asocia con alteraciones electrofisiológicas progresivas que pueden causar la propagación discontinua de los impulsos sinusales, resultando en una conducción auricular no uniforme y anisotrópica que potencialmente sería la responsable del contenido en alta frecuencia de la onda P ²¹³. Teniendo en cuenta esto, en otro estudio se llevó a cabo en pacientes con FA paroxística sin cardiopatía estructural cuantificando la variabilidad espectral de la onda P 2 horas antes del inicio de un episodio de FA diagnosticado mediante un registro Holter de 24h. Se encontró un incremento en la variabilidad cuando se aproximaba el inicio del episodio de FA con un incremento de la energía de alta frecuencia de la onda P entre 80 y 150 Hz ²¹⁴.

El papel de la TCW en el análisis de la onda P y la predicción de eventos ha sido poco explorado. Es razonable considerar que, dado que el contenido de alta frecuencia se asocia con potenciales tardíos y estos con cambios fibróticos del miocardio, podría tener aplicaciones en la predicción de arritmias supraventriculares como la FA, donde la miocardiopatía auricular juega un papel fundamental en su desarrollo y mantenimiento como hemos descrito previamente. Siguiendo este razonamiento, un estudio incluyó a pacientes con diagnóstico de FA paroxística y sin cardiopatía estructural, a los que se les realizó un análisis mediante la TCW de las ondas P basado en un ECG ortogonal calculando las energías máximas y medias de la onda P para cada derivación ortogonal. Demostró que energías más altas de la onda P en la derivación X se asociaba de forma independiente con 5 o más episodios de FA paroxística frente a menos de 5 episodios a lo largo de 1 año de seguimiento. Además, los pacientes con recurrencia de FA (independientemente del número de episodios) presentaban ondas P de mayor duración en la derivación Z respecto a los que no presentaron recurrencia ²¹⁵.

A pesar de la escasa evidencia disponible hasta la fecha sobre la descomposición espectral de la onda P mediante la TCW, los resultados publicados y las bases fisiopatológicas sobre las que se sustentan ofrecen un prometedor horizonte para la investigación, abriendo nuevas posibilidades en el análisis del ECG de superficie y su impacto en la predicción y manejo de eventos cardiovasculares. Su papel en el análisis de recurrencias de FA tras un procedimiento de ablación no ha sido esclarecido.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

GENERALES

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES

Como se ha desarrollado a lo largo de la introducción, la FA es una arritmia altamente prevalente en nuestro medio que ocasiona un gran impacto sobre el sistema sociosanitario. Para su tratamiento, la ablación con catéter se postula hoy en día como la técnica de elección para el mantenimiento del RS e incluso para mejorar el pronóstico de determinados grupos de pacientes.

Sin embargo, a pesar de los avances tecnológicos en las técnicas de MEA y ablación, la tasa de recurrencia de FA continúa siendo elevada. Esto sucede incluso tras la optimización los factores de riesgo clínicos modificables o la selección basada en los parámetros clásicos de imagen cardíaca, electroanatómicos o electrocardiográficos.

En este contexto, **la presente tesis doctoral establece como hipótesis que: la identificación y el análisis de nuevos parámetros asociados con la miocardiopatía auricular y los trastornos de conducción interauricular permitirá una mejor predicción de las recurrencias de la FA tras un procedimiento de ablación con catéter.** Esto, a su vez, permitirá optimizar la selección de los pacientes que más se beneficiarían de esta intervención.

El **objetivo general** de la presente tesis doctoral es identificar parámetros asociados con la miocardiopatía auricular y los trastornos de la conducción interauricular durante el procedimiento de ablación con catéter que predican recurrencias de la FA. Este objetivo general se concreta en los siguientes **objetivos específicos**:

1. Caracterizar los predictores clásicos de recurrencia en pacientes remitidos para ablación con catéter de FA en un centro hospitalario de tercer nivel de un país desarrollado.
2. Investigar la utilidad del volumen de la AI determinado mediante MEA como marcador de miocardiopatía auricular y predictor de recurrencias de FA tras el procedimiento de ablación con catéter.
3. Investigar la relación entre la cantidad de volumen auricular aislado con la ablación circunferencial de las venas pulmonares (volumen electroanatómico excluido) y trastornos de la conducción interauricular, predictores de recurrencia de FA, tras el procedimiento de ablación con catéter.

4. Investigar la relación entre el contenido de alta frecuencia de la onda P en pacientes con FA paroxística y la probabilidad de recurrencias tras un procedimiento de ablación con catéter.

En resumen, los objetivos planteados en esta tesis tienen como propósito avanzar en el conocimiento de los factores que influyen en las recurrencias de FA tras la ablación con catéter. Al abordar tanto los predictores clásicos como nuevos parámetros relacionados con la miocardiopatía auricular y los trastornos de la conducción interauricular, este trabajo busca proporcionar herramientas que permitan una selección más precisa de los pacientes candidatos a esta técnica, optimizando los resultados clínicos y contribuyendo al desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces en el manejo de esta arritmia compleja.

3. MÉTODOS Y RESULTADOS.

ESTUDIO DE PREDICTORES DE

RECURRENCIA DE FIBRILACIÓN

AURICULAR TRAS ABLACIÓN CON

CATÉTER

3. MÉTODOS Y RESULTADOS. ESTUDIO DE PREDICTORES DE RECURRENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR TRAS ABLACIÓN CON CATÉTER.

3.1. Características basales de la población a estudio.

La FA es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en el mundo y en especial en los países desarrollados como se ha detallado en el apartado 1.1. En cuanto a su tratamiento, la ablación con catéter ha experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años ¹²⁴ debido en parte a la última evidencia que sustenta la implementación precoz de una estrategia de control de ritmo ¹⁰² que permitiría aminorar las nefastas consecuencias del remodelado auricular y el consecuente desarrollo de miocardiopatía auricular ^{3,35}.

Con el propósito de monitorizar la actividad en el Hospital Universitario Central de Asturias (España), se implementó un registro prospectivo exhaustivo de todos los pacientes sometidos a procedimiento de aislamiento VVPP. Este registro tiene como objetivo valorar en qué medida nuestras prácticas se alinean con la evidencia científica actual favoreciendo la identificación de oportunidades para optimizar la atención clínica.

3.1.1. Materiales y métodos

Población del estudio

Se llevó a cabo un registro prospectivo, que incluyó a todos los pacientes seleccionados para ablación con catéter de FA en el Hospital Universitario Central de Asturias (España), de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología para cada periodo de tiempo ^{1,216}.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con edad superior a 18 años e inferior a 75 años diagnosticados de FA paroxística o persistente sintomática a pesar del tratamiento farmacológico o intolerancia a los medicamentos. Por otro lado, los criterios de exclusión fueron la presencia de comorbilidades significativas asociadas, ERC en estadio 4 o superior, enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada a grave, enfermedad neoplásica activa o infección grave activa.

Variables demográficas y clínicas

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión y tras obtener el consentimiento informado de los pacientes, se recopilaron datos demográficos como edad y sexo y los parámetros clínicos más relevantes como la presencia de HTA, DM, AOS, ACV previo, Índice de Masa Corporal (IMC), antecedente de cardiopatía e IC, FA paroxística o persistente, así como los índices CHA₂DS₂-VASc (recientemente modificado a CHA₂DS₂-VA) y HAS-BLED. Asimismo, se realizó un análisis de sangre completo, que incluyó hemograma, bioquímica y perfil de coagulación.

Variables electrocardiográficas

Se llevó a cabo un ECG en reposo de 12 derivaciones para todos los pacientes antes y después del procedimiento de ablación.

Además, en aquellos que se encontraban en RS antes y después de la ablación, se empleó el registro electrocardiográfico de superficie obtenido mediante el polígrafo con el sistema EP-Tracer® (CardioTek, Maastricht, Países Bajos) para analizar de forma ciega y obtener la duración de la onda P así como la presencia de criterios de BIA definidos previamente en el apartado 1.5.4 según el consenso de Bayés et al de 2012 ¹⁸¹ (Figura 17A). Para la obtención de la duración de la onda P, se consideró medir el intervalo entre el inicio de la onda P en la derivación más temprana y el final de la onda P en la derivación más tardía, lo cual captura mejor la duración total de la activación auricular ¹⁸².

Desde el sistema de polígrafo EP-Tracer® se obtuvo el registro electrocardiográfico de 12 derivaciones pre y post ablación (Figura 17B y 17C) además de una exportación digital de la señal electrocardiográfica en un archivo de texto.

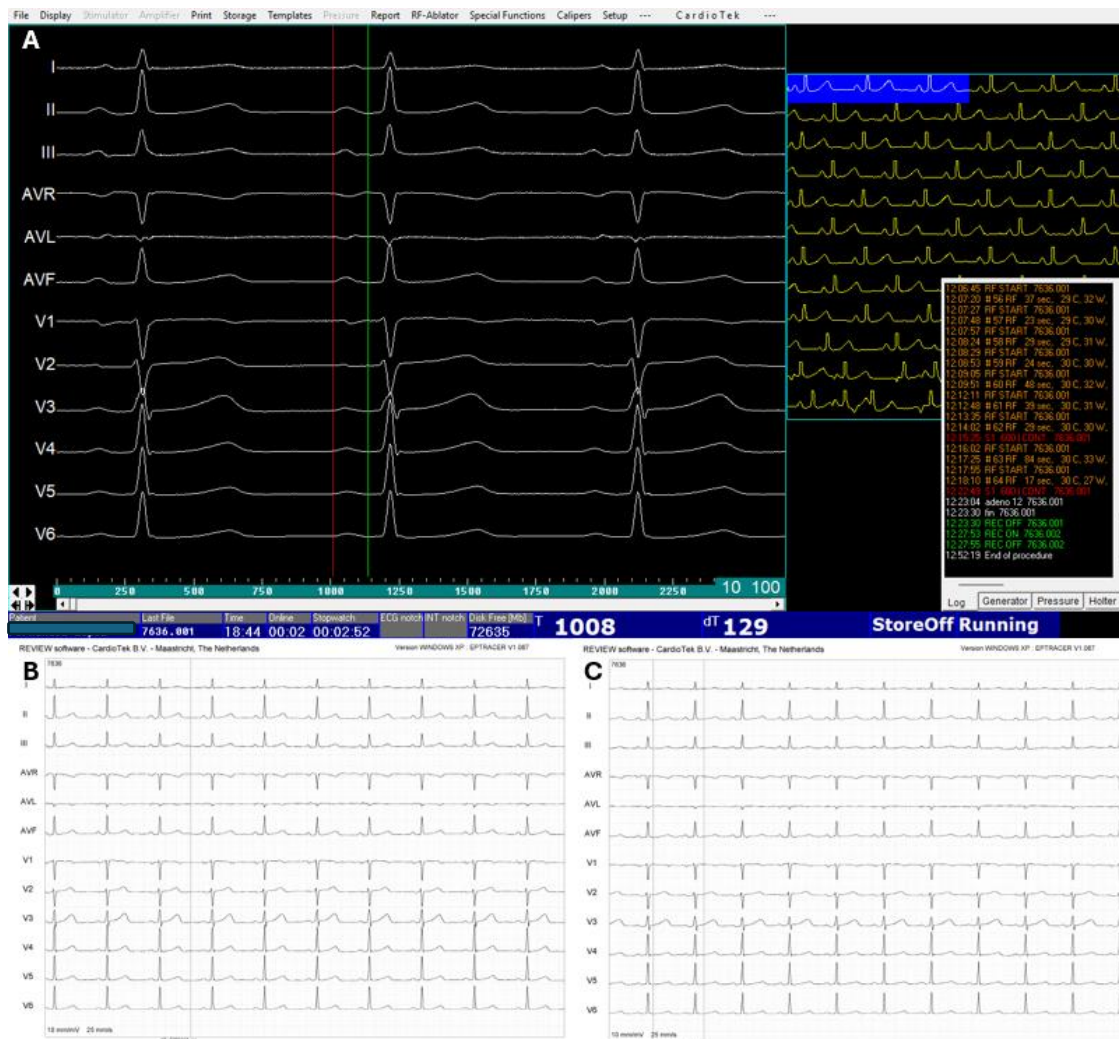


Figura 17. Obtención de datos desde el polígrafo EP-Tracer® (CardioTek, Maastricht, Países Bajos). A. Registro electrocardiográfico en el polígrafo EP-Tracer® en un paciente en ritmo sinusal (RS) al inicio del procedimiento de ablación de FA. B y C. Desde el polígrafo se obtuvo el ECG de 12 derivaciones al comienzo (B) y al final (C) del procedimiento para todos aquellos pacientes que estaban en RS.

Variables ecocardiográficas

Además, Todos los pacientes realizaron un ETT estandarizado antes de proceder al aislamiento de VVPP, de acuerdo con las directrices establecidas por las sociedades de Imagen Cardíaca tanto Americanas como Europeas ¹⁷³. Esto incluyó un análisis exhaustivo de los parámetros de AI, con mediciones de su diámetro, área y volumen, así como la FEVI y la función del ventrículo derecho (VD) mediante la cuantificación de la excursión sistólica

del plano anular tricuspídeo (TAPSE). El empleo de estas variables se verá reflejado posteriormente.

Ablación con catéter y obtención de variables electroanatómicas

El procedimiento de ablación se realizó utilizando el sistema de MEA CARTO® 3 (Biosense Webster, Inc., Irvine, CA, EE.UU.), junto con el catéter de ablación por RF punto a punto SmartTouch® (Biosense Webster, Inc., Irvine, CA, EE.UU.) y el catéter diagnóstico PentaRay® (Biosense Webster, Inc., Irvine, CA, EE.UU.).

Se prescribió tratamiento anticoagulante durante 3-4 semanas previas al procedimiento y durante 2 meses después en aquellos casos sin indicación de anticoagulación crónica.

Además del empleo del sistema de MEA CARTO® 3 para obtener la representación tridimensional de la AI, los mapas de voltaje y guiar el procedimiento de ablación reduciendo al máximo el tiempo de fluoroscopia, se obtuvieron las variables volumen electroanatómico auricular considerando el volumen eléctricamente activo (VEA) auricular total, de la AI y del a AD además de los perímetros circunferenciales del AVP derecho e izquierdo así como el Volumen Total Excluido (VEA excluido) y el % de Volumen Excluido en relación al volumen total auricular (%VEA excluido). En los siguientes apartados, se profundizará más en detalle en la obtención de estos parámetros.

Seguimiento

Se determinó un seguimiento clínico durante 3 años que consistió en consultas presenciales cada 6 meses, incluyendo un registro Holter de 24 horas y un ECG de 12 derivaciones antes de cada visita. Se recogieron los datos de las complicaciones tras el procedimiento inmediato y a largo plazo, así como los éxitos y las recurrencias arrítmicas.

Para evaluar las recurrencias clínicas, no se consideraron los episodios arrítmicos ocurridos en los primeros 3 meses post-ablación (periodo de “blanking”). La recurrencia de FA se definió como la documentación de FA en un ECG de 12 derivaciones o un episodio de FA de más de 30 segundos en un monitor Holter de 24 horas.

Análisis estadístico

Inicialmente, se llevó a cabo un análisis descriptivo exhaustivo de las variables demográficas, clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y electroanatómicas recopiladas, permitiendo una caracterización detallada de la cohorte de estudio. Las

variables continuas se expresan como media y desviación estándar (SD), y las variables categóricas como valor absoluto y porcentaje.

Para evaluar la supervivencia libre de recurrencia, se realizó un análisis univariante utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox, evaluando inicialmente las variables demográficas y clínicas, así como de las variables electrocardiográficas. Posteriormente, se desarrolló un modelo multivariante de regresión de Cox que incluyó únicamente las variables que alcanzaron significación estadística en el análisis univariante ($p < 0,05$), con el objetivo de identificar factores independientes asociados a la recurrencia.

Además, la probabilidad de supervivencia libre de eventos en el total del seguimiento se estimó mediante el método de Kaplan-Meier, proporcionando una visión complementaria de la evolución temporal de los pacientes.

Todos los análisis estadísticos se realizaron empleando el software Stata, versión 9 (Stata Corp., College Station, TX, EE. UU.).

3.1.2. Resultados

Población del estudio

Entre los pacientes remitidos al Hospital Universitario Central de Asturias (España) para AVP entre los años 2016 y 2020, 197 fueron incluidos en el registro prospectivo tras verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión y obtener su consentimiento informado.

Variables demográficas y clínicas

Entre las variables demográficas, el 74% fueron varones con una media de edad de 56.3 ± 9.67 años. Respecto a las variables clínicas, el IMC medio fue de 28.88 ± 6.81 kg/m², de los cuales 63 pacientes (31.98%) presentaban obesidad ($\text{IMC} \geq 30$ kg/m²) y 14 pacientes (7.11%) obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40$ kg/m²). Por otra parte, el 34% de los pacientes estaban diagnosticados previamente de HTA, el 4.57% de DM y el 15.74% de AOS.

Entre aquellos que presentaban cardiopatía previa, las condiciones más comúnmente encontradas fueron la IC (22 pacientes, 11.17%), la enfermedad arterial coronaria (3.05%) y la enfermedad valvular (4.57%). Otras cardiopatías presentes en la muestra, pero con escasa frecuencia fueron dos casos de Comunicación Interauricular previamente corregidas, 5 pacientes con miocardiopatía hipertrófica, 1 paciente con

diagnóstico de síndrome de Brugada y otro paciente con dilatación aórtica en rango no quirúrgico. Por otra parte, 10 pacientes (5.08%) tenían un antecedente de ACV previo. La mayoría presentaron una puntuación CHA₂DS₂-VASc entre 0 y 1 (43.15% y 35.53% respectivamente) así como una puntuación HAS-BLED de 0 (87.76%).

La mayor parte de los pacientes estaban diagnosticados de FA paroxística, presentando el 35.53% diagnóstico de FA persistente. Vale la pena mencionar que el 21.83% había sido sometido a un procedimiento de ablación con catéter de FA previamente y que 38 pacientes (18.54%) fueron diagnosticados de flutter común de forma concomitante. El 73.6% había recibido previamente tratamiento con AADs destacando intolerancia o falta de respuesta hasta a tres AADs en el 5.08% de los pacientes. Un total de 137 pacientes (69.54%) recibía tratamiento con ACO previamente a la indicación de AVP, de los cuales la mayoría estaban anticoagulados con ACOD (95 pacientes).

Las características basales demográficas y clínicas se resumen a continuación en la Tabla 6.

Variable demográfica/clínica	N (%) /Med (SD)
Sexo masculino	148 (74.13)
Edad (años)	56.30 (9.67)
IMC (Kg/m²)	28.88 (6.81)
HTA	68 (34.52)
DM	9 (4.57)
AOS	31 (15.74)
CrCl (ml/min)	101.01 (25.7)
Cardiopatía previa	48 (24.37)
IC	22 (11.17)
Enfermedad coronaria	6 (3.05)
Valvulopatía	9 (4.57)
ACV previo	10 (5.08)
CHA2DS2-VASc	
0	85 (43.15)

1	70 (35.53)
2	29 (14.72)
3	10 (5.08)
4	3 (1.52)
HAS-BLED	
0	172 (87.76)
1	22 (11.22)
2	2 (1.02)
Ablación previa de FA	43 (21.83)
FA persistente	70 (35.53)
Flutter común concomitante	38 (18.54)
AAD preablación	145 (73.6)
ACO preablación	137 (69.54)

Tabla 6. Características demográficas y clínicas de la población del registro.

Posteriormente, en el análisis univariante de las variables pre-ablación mediante regresión de Cox para evaluar el riesgo de recurrencia arrítmica tras el procedimiento en nuestra muestra (Tabla 7), se identificaron como estadísticamente significativas la presencia previa de valvulopatía (HR 3.51, IC 95% 1.70-7.30; $p=0.001$), el diagnóstico de FA persistente (HR 1.47, IC 95% 1.02-2.12; $p=0.041$) y el empleo de ACO más allá de las cuatro semanas previas a la ablación (HR 1.54, IC 95% 1.01-2.34; $p=0.046$) (Figura 18). Por otra parte, la variable cuantitativa continua IMC no resultó estadísticamente significativa en cuanto a su impacto sobre la recurrencia arrítmica y tampoco lo fue tras categorizar la variable en $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ y en $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ (HR 1.02, IC 95% 0.68-1.51; $p=0.936$ y HR 1.20, IC 95% 0.61-2.38; $p=0.594$ respectivamente).

	HR (IC 95%)	p-valor
Sexo masculino	0.71 (0.47-1.07)	0.101
Edad (años)	1.01 (0.99-1.03)	0.196
IMC (Kg/m ²)	1.01 (0.99-1.04)	0.23
HTA	0.92 (0.62-1.35)	0.677
DM	1.65 (0.80-3.39)	0.172
AOS	0.84 (0.51-1.40)	0.509
CrCl (ml/min)	0.99 (0.99-1.01)	0.720
IC	1.62 (0.97-2.73)	0.067
Enfermedad coronaria	0.44 (0.11-1.80)	0.245
Valvulopatía	3.51 (1.70-7.30)	0.001*
ACV previo	2.06 (0.95-4.43)	0.065
CHA2DS2-VASc	1.13 (0.95-1.34)	0.177
HAS-BLED	1.53 (0.99-2.36)	0.05
Ablación previa de FA	1.32 (0.9-1.87)	0.126
FA persistente	1.47 (1.02-2.12)	0.041*
AAD preablación	0.77 (0.53-1.11)	0.160
ACO preablación	1.54 (1.01-2.34)	0.046*

Tabla 7. Análisis univariante de las variables demográficas y clínicas.

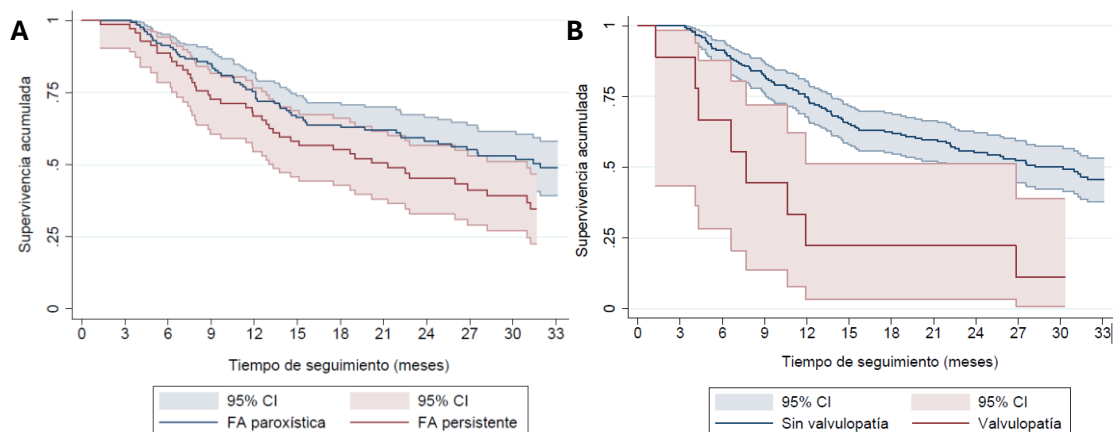


Figura 18. Comparación de las curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia acumulada en pacientes con (A) FA paroxística y persistente y (B) con/sin valvulopatía previa durante 36 meses de seguimiento tras ablación con catéter. Las bandas sombreadas representan el intervalo de confianza del 95% para cada grupo.

Variables electrocardiográficas

Se analizaron las variables electrocardiográficas antes del procedimiento y tras el mismo en aquellos pacientes que se encontraban en RS, obteniéndose los valores que se detallan en las tablas 8 y 9.

Variables ECG pre-ablación (n=103 pacientes)	N (%) /Med (SD)
Duración onda P pre-ablación	120.99 (15.11)
Morfología onda P pre-ablación derivaciones inferiores	
Normal	57 (55.34)
Bimodal positiva	42 (40.78)
Bifásica	4 (3.88)
BIA pre-ablación	
Parcial	56 (54.37)
Avanzado	2 (1.94)
FC pre-ablación	56.74 (11.60)
Duración PR pre-ablación	171.59 (26.68)

Tabla 8. Variables electrocardiográficas pre-ablación.

Variables ECG pos-tablación (n=101 pacientes)	N (%) /Med (SD)
Duración onda P post-ablación	112.64 (15.83)
Morfología onda P post-ablación derivaciones inferiores	
Normal	72 (71.29)
Bimodal positiva	26(25.74)
Bifásica	3 (2.97)
BIA post-ablación	
Parcial	31 (30.69)
Avanzado	4 (3.96)
FC post-ablación	62.98 (12.59)
Duración PR post-ablación	165.07 (26.92)

Tabla 9. Variables electrocardiográficas postablación.

Se analizaron todas las variables electrocardiográficas mediante una regresión de Cox univariante, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia.

No obstante, aunque no se traduzca en una repercusión en la supervivencia libre de eventos, sí que se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en la duración de la onda P antes y después de la ablación. Se realizó un análisis comparativo mediante una prueba t de Student pareada para evaluar los cambios en la duración de la onda P antes y después del procedimiento en los 101 pacientes que se encontraban en RS al comienzo y al final. La duración promedio antes del procedimiento fue de 120.99 ± 15.11 ms, mientras que después del procedimiento fue de 112.64 ± 15.83 ms, con una diferencia promedio de 8.34 ms (IC 95% 5.43–11.24 ms). Esta reducción en la duración de la onda P fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$), lo que sugiere que el procedimiento tiene un impacto relevante en la reducción de la duración de la onda P (Figura 19).

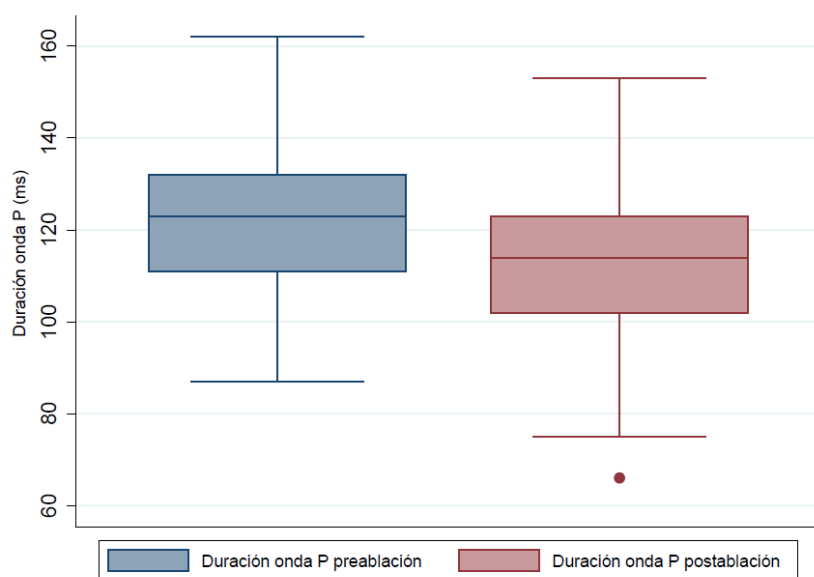


Figura 19. Comparación de la duración de la onda P antes y después de la ablación con catéter de FA.

La reducción en la duración de la onda P se produjo en 66 pacientes. Sin embargo, es importante destacar que en 17 pacientes la onda P no experimentó cambios en su duración y en 18 pacientes se produjo un alargamiento en la duración de la onda P (Figura 20). Se realizó un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier para comparar las curvas de supervivencia libre de eventos entre los pacientes que

experimentaron acortamiento de la onda P y aquellos en los que la onda P no se modificó o se alargó. El Log-rank test no mostró diferencias significativas entre los grupos ($p=0.460$).

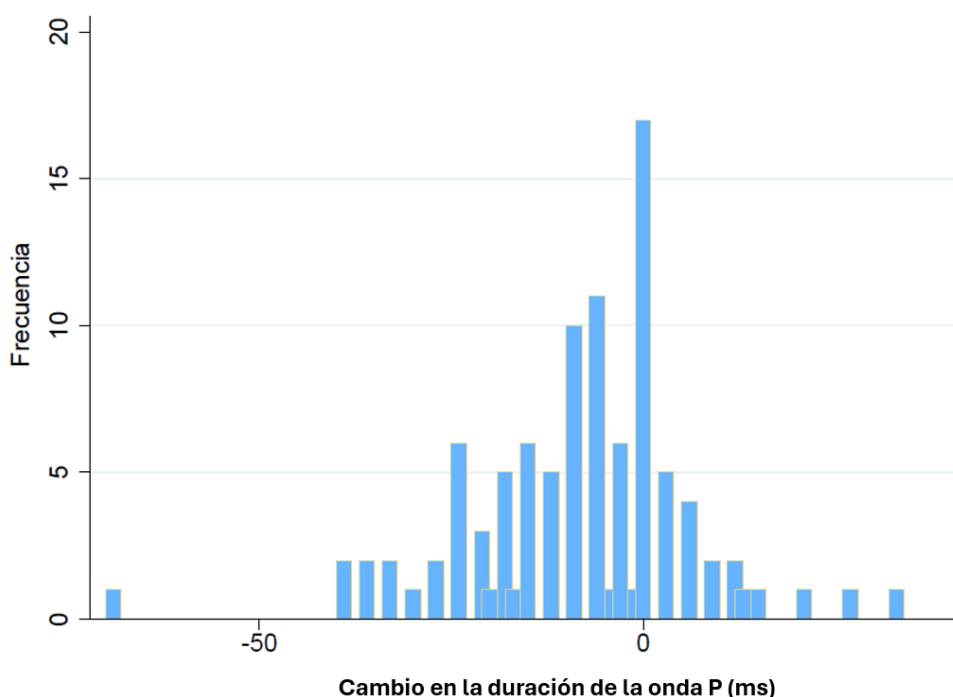


Figura 20. Histograma de frecuencia que muestra los cambios en la duración de la onda P tras la ablación respecto a su duración basal.

Finalmente, se realizó una regresión de Cox multivariante con las variables demográficas y clínicas que mostraron significación estadística en el análisis univariante. Entre ellas, únicamente la presencia de valvulopatía previa resultó ser un predictor estadísticamente significativo de recurrencia de FA en nuestra muestra de entre todos los predictores demográficos y clínicos incluidos. Cabe destacar que de los 9 pacientes que presentaban valvulopatía significativa, 5 de ellos estaban diagnosticados de Insuficiencia Mitral Moderada, 3 eran portadores de una prótesis biológica aórtica y 1 estaba diagnosticado de Insuficiencia aórtica grado II.

	HR (IC 95%)	p-valor
Valvulopatía	3.85 (1.83-8.12)	0.000
FA persistente	1.26 (0.86-1.86)	0.240
ACO preablación	1.54 (0.98- 2.41)	0.06

Tabla 10. Análisis multivariante de las variables demográficas y clínicas que mostraron significación estadística

El supuesto de proporcionalidad de riesgos fue evaluado mediante la prueba de Schoenfeld para las variables incluidas en el modelo multivariante. Los resultados individuales para las variables (Valvulopatía, FA persistente y ACO pre-ablación) no mostraron violación significativa de este supuesto ($p = 0.8048, 0.7343$ y 0.8865 , respectivamente). La prueba global tampoco identificó evidencia de violación del supuesto ($\chi^2=0.16, p=0.9841$) lo que indica que los riesgos relativos permanecen constantes en el tiempo para todas las variables incluidas en el modelo.

La capacidad discriminativa del modelo se evaluó utilizando el estadístico de concordancia de Harrell que mide la capacidad del modelo para distinguir correctamente entre individuos con y sin recurrencia y fue de 0.586, indicando una capacidad de discriminación moderada.

Seguimiento

El seguimiento medio fue de 36.76 ± 15.97 meses, objetivándose a lo largo de este tiempo 101 recurrencias totales (51.27%).

La probabilidad de supervivencia libre de eventos fue estimada mediante el método de Kaplan-Meier. A los 36 meses, la probabilidad de permanecer libre de eventos fue del 43.9% (IC 95%: 36.2%–51.3%). Este resultado refleja la proporción acumulativa de individuos que no experimentaron el evento de interés dentro del período de observación, considerando los casos censurados (Figura 17).

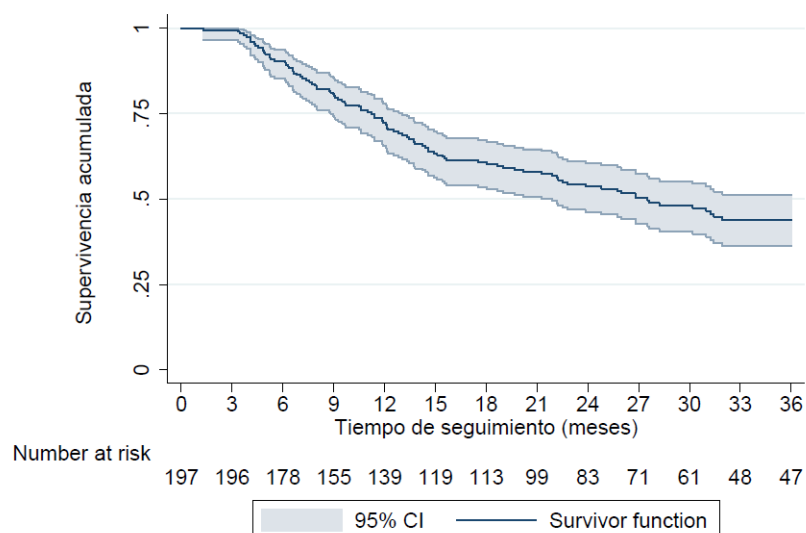


Figura 21. Estimación de la supervivencia acumulada global mediante el método de Kaplan-Meier.

La tasa de complicaciones inmediatas tras el procedimiento fue muy baja. Se objetivó un caso de perforación de AD que no requirió cirugía cardíaca, 3 casos de pericarditis no complicada que se resolvieron con tratamiento antiinflamatorio habitual, 2 pacientes presentaron un ACV y hubo un caso de Síndrome Coronario Agudo con elevación transitoria del segmento ST inmediatamente tras la ablación. Solamente hubo una complicación vascular a nivel del acceso femoral que no requirió intervención quirúrgica. Por otra parte, en el seguimiento a 36 meses, hubo un caso de hemorragia digestiva atribuible al tratamiento con ACOD y un caso de estenosis de VVPP. En 3 pacientes no se consiguió un control adecuado de la arritmia con persistencia sintomática incapacitante que requirió ablación de nodo AV e implante de marcapasos. Finalmente, vale la pena comentar que no hubo ningún éxito relacionado con el procedimiento y que, en el seguimiento, fallecieron 3 pacientes por causas no cardiológicas ni relacionadas con la FA (dos de ellos por enfermedad oncológica).

3.2. Asociación del volumen auricular medido mediante ecocardiograma transtorácico y mediante mapeo electroanatómico.

3.2.1. Hipótesis y objetivos específicos

La ablación con catéter de la FA es una técnica intervencionista bien establecida para el control del ritmo cardíaco; sin embargo, todavía hoy en día presenta resultados subóptimos en perfiles específicos de pacientes ²⁵. Dada la alta tasa de recurrencia en pacientes con FA persistente, y de hasta un 20% en aquellos con FA paroxística, independientemente de si se utiliza ablación por RF o criobalón, deben investigarse estrategias adicionales para identificar mejor a los pacientes y las técnicas ablativas con mayores probabilidades de éxito ¹⁴³.

Varios estudios epidemiológicos han identificado diversos factores de riesgo presentes en la mayoría de los pacientes que desarrollan FA, como la HTA, DM, AOS, IC, obesidad, envejecimiento o trastornos endocrinos ^{3,35,121}. Estas comorbilidades predisponen a los pacientes a cambios estructurales e histopatológicos en la AI, conocidos como miocardiopatía auricular, que proporcionan el sustrato adecuado para el desarrollo de FA ³⁵. En este sentido, el tamaño de la AI, un parámetro indirecto de la miocardiopatía auricular, se ha establecido como uno de los principales predictores de recurrencias tras el AVP ¹.

Actualmente, el ETT es el método más utilizado para determinar el tamaño de la AI. Se ha demostrado que la medición del volumen ecocardiográfico mediante la técnica de sumación de discos biplanar se aproxima más al tamaño real de la aurícula izquierda que el diámetro anteroposterior ^{163-166,168}. Sin embargo, en la práctica clínica, la dimensión más utilizada sigue siendo el diámetro anteroposterior de la AI en la vista de eje largo ¹⁷³. Dado que no se recoge información eléctrica, una limitación de las mediciones con ETT es la falta de información sobre la extensión del tejido relevante relacionado con el sustrato de la FA, por ejemplo, la extensión de las mangas miocárdicas en las venas pulmonares.

Por otro lado, como ya se comentó previamente en la Introducción, el MEA se basa principalmente en la visualización precisa de los catéteres de mapeo sin el uso de fluoroscopia, lo que permite la creación de modelos 3D de estructuras cardíacas específicas, como la AI, para la evaluación de su geometría y volumen ¹²¹. Estos modelos se vuelven más precisos a medida que se recopilan más puntos de datos. Las versiones más recientes de los sistemas MEA incluyen herramientas que facilitan la creación rápida

y automatizada de estos modelos multipunto durante el movimiento del catéter. Los catéteres multipolares mejoran aún más el proceso, permitiendo una reconstrucción rápida de las cámaras cardíacas y el marcado en tiempo real de ubicaciones anatómicas específicas. Los sistemas MEA también registran información eléctrica en puntos específicos, que se puede utilizar para análisis de mapeo adicionales, incluida la visualización codificada por color de la secuencia de activación eléctrica referenciada ("mapas de activación") y los electrogramas unipolares/bipolares como parte de los "mapas de voltaje" en la superficie del modelo. Esta técnica ofrece las ventajas de una menor exposición a la fluoroscopia y tiempos de procedimiento más cortos ¹²⁵.

En este sentido, el MEA podría ser útil como un marcador más realista del grado de miocardiopatía auricular y de la eficacia esperada de un procedimiento de AVP. La fibrosis intersticial difusa de la AI, a menudo presente cuando la AI está dilatada, contribuye a la dispersión de los mecanismos que mantienen la FA más allá del antro de las VVPP ³¹, lo que podría explicar el fracaso del aislamiento del antro de las VVPP cuando existe una importante dilatación y remodelación auricular. Por ejemplo, el MEA permite la identificación de regiones de bajo voltaje, que están vinculadas a áreas de fibrosis, aumento del espacio intercelular, pérdida de miofibrillas y reducción de la densidad nuclear miocárdica. Varios estudios respaldan el valor pronóstico de evaluar el área auricular de bajo voltaje a través de mapas de voltaje durante el MEA invasivo ^{178,179}.

El objetivo que se plantea es que el VEA auricular, definido como el volumen de la AI determinado por todo el tejido eléctricamente identificado usando el MEA, puede reconstruir con precisión la estructura tridimensional y altamente compleja de la AI relevante en términos eléctricos, proporcionando una visión más realista del sustrato que promueve y perpetúa la FA en los pacientes. Este enfoque podría ser particularmente valioso para personalizar las técnicas de ablación; es decir, la decisión de cuándo proceder con procedimientos de ablación extensivos o extrapulmonares y para la estratificación del riesgo de recurrencias después del procedimiento.

3.2.2. Materiales y métodos

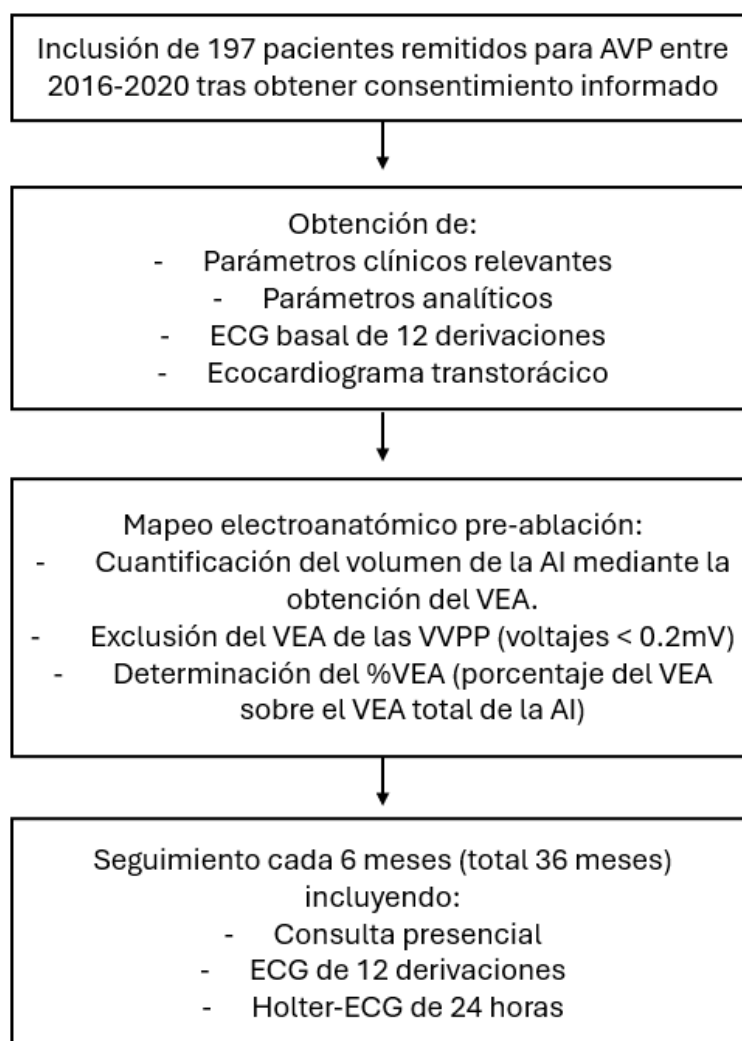


Figura 22. Diagrama de flujo del diseño del estudio.

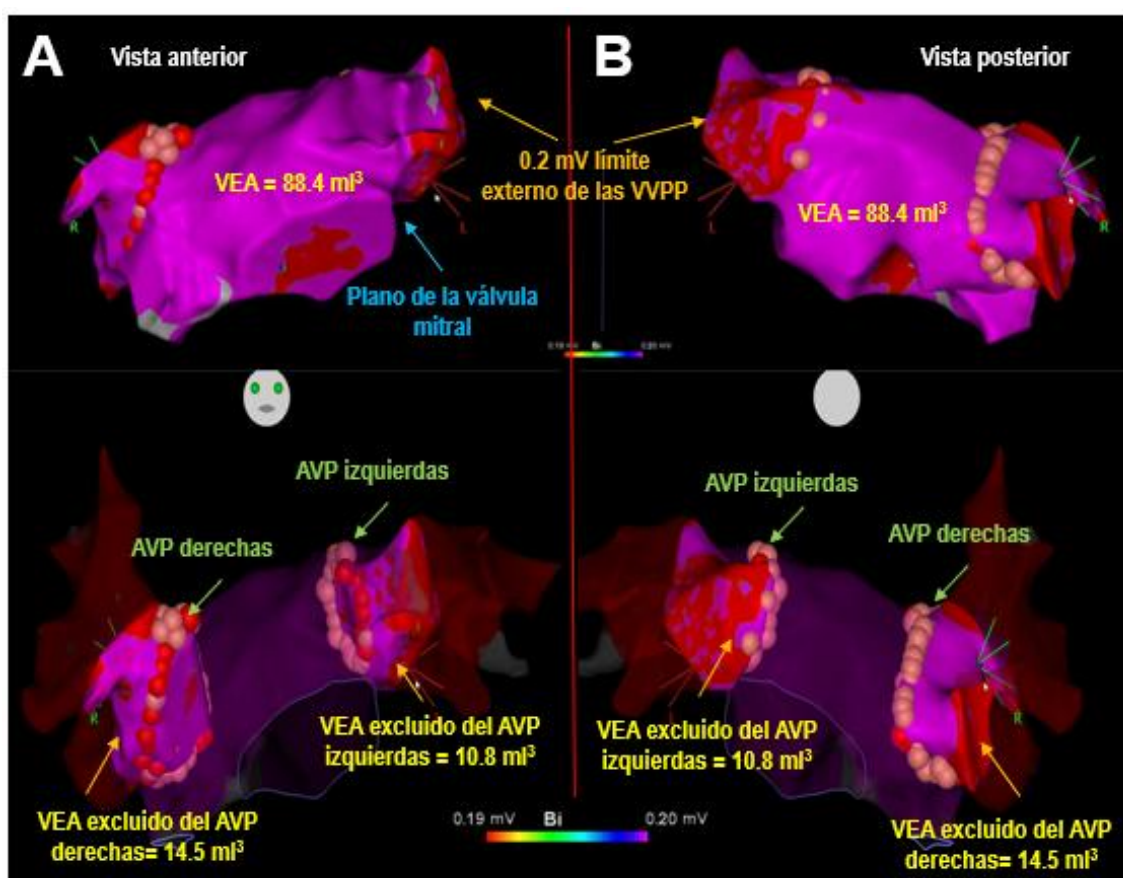
Población a estudio

La población a estudio fue la referida en el apartado 2.1.2. En resumen, se llevó a cabo un registro prospectivo que incluyó a todos los pacientes seleccionados para la ablación de FA en el Hospital Universitario Central de Asturias (España), de acuerdo con las recomendaciones reconocidas de la Sociedad Europea de Cardiología para cada período de tiempo ^{1,216} (Figura 22).

Procedimiento de Mapeo Electroanatómico

El procedimiento de ablación se realizó utilizando el sistema de MEA CARTO3® de Biosense Webster, junto con el catéter de ablación SmartTouch® y el catéter de diagnóstico

Pentaray® de Biosense Webster. Tras el MEA previo a la ablación, se cuantificó el volumen de la aurícula izquierda, considerando únicamente el VEA, excluyendo el volumen correspondiente a las VVPP con voltajes inferiores a 0,2 mV. Después de completar el aislamiento mediante RF punto a punto, se cuantificó el volumen auricular excluido, definido como el VEA determinado entre el límite externo de la vena pulmonar establecido en 0,2 mV y un plano adyacente a la línea de ablación circunferencial. Luego, se determinó la relación porcentual del VEA con el volumen total de la aurícula izquierda para calcular el porcentaje de VEA excluido (%VEA excluido) (Figura 22 y Figura 23).



Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software estadístico R²¹⁷. Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar (SD), y las variables categóricas como valores absolutos y porcentajes. Para la comparación entre grupos, con y sin recurrencia de FA durante el seguimiento, se utilizó la prueba t de Student para las variables continuas (tras confirmar la normalidad) y la prueba de chi-cuadrado para las variables categóricas (para frecuencias absolutas menores a 5, se utilizó la prueba exacta de Fisher en su lugar).

Para evaluar el valor predictivo de la recurrencia de FA, aplicamos un enfoque estadístico en múltiples etapas. Inicialmente, cada variable se analizó de forma individual mediante regresión de Cox univariante para identificar aquellas asociadas significativamente con la recurrencia de FA. Las variables que mostraron significancia en este análisis preliminar se incluyeron posteriormente en un modelo de regresión de Cox multivariante, lo que permitió evaluar los efectos combinados de múltiples predictores sobre el tiempo hasta la recurrencia de FA, ajustando por posibles factores de confusión.

Se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para ilustrar la libertad acumulativa de arritmias auriculares durante el período de seguimiento. La prueba log-rank se realizó para comparar la supervivencia libre de recurrencia entre los grupos, identificando diferencias estadísticamente significativas.

Para evaluar la consistencia y posible intercambiabilidad de las mediciones del volumen de la AI, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para analizar la relación entre el volumen de la AI medido por ETT y el VEA mediante MEA.

Se realizó un análisis de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para comparar la capacidad predictiva del volumen auricular izquierdo para la recurrencia de FA, basándose en las mediciones obtenidas mediante ETT y VEA obtenido mediante MEA. Se calculó el área bajo la curva ROC (AUC) para ambos métodos, proporcionando una evaluación cuantitativa de la capacidad de cada parámetro para predecir la recurrencia de FA tras la ablación y ofreciendo información sobre el poder discriminativo de cada medición del volumen auricular izquierdo. Ambas AUC se compararon utilizando la prueba estadística de DeLong.

3.2.3. Resultados

Población a estudio

Las características demográficas, clínicas y electrocardiográficas de la población incluida en el estudio se han descrito ya en el apartado 3.1.2. No obstante, se añadieron algunas variables necesarias para el estudio actual como las mediciones ecocardiográficas de la AI y la AD, así como las obtenidas en el procedimiento de MEA.

Respecto a las variables obtenidas mediante ETT, se objetivó un diámetro medio de la AI en el plano paraesternal de eje largo de 3.86 ± 0.6 cm, un diámetro medio de AD eje corto en plano apical 4 cámaras de 4.55 ± 2.76 cm, una FEVI media de $60.9 \pm 10.09\%$ y un TAPSE medio de 2.6 ± 1.97 cm. El volumen de la AI obtenido mediante ETT fue de 62.86 ± 15.58 ml. El VEA medio obtenido mediante MEA fue de 125 ± 43.35 ml, el VEA excluido medio fue de 49.55 ± 17.18 y el %VEA excluido fue del $28.26 \pm 7.78\%$.

A continuación, se resumen todas estas variables en la Tabla 11.

Variables ecocardiográficas/electroanatómicas	N (%) /Med (SD)
Diámetro paraesternal eje largo AI (cm)	3.86 (0.6)
Volumen AI mediante ETT (ml)	62.86 (15.58)
Diámetro menor AD plano apical 4 cámaras (cm)	4.55 (2.76)
FEVI (%)	60.09 (10.09)
TAPSE (cm)	2.6 (1.97)
VEA mediante MEA (ml)	126.75 (43.35)
VEA excluido (ml)	49.55 (17.18)
VEA excluido (%)	28.26 (7.78)

Tabla 11. Características basales de la población a estudio. MEA: mapeo electroanatómico; VEA: volumen eléctricamente activo; TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricuspídeo; ETT: ecocardiograma transtorácico.

Correlación de volúmenes de la aurícula izquierda

El volumen medio de la AI medido mediante ETT fue de $62,86 \pm 15,58$ ml, mientras que el VEA estimado mediante MEA fue de $126,75 \pm 43,35$ ml, con un porcentaje de volumen excluido del $28,26 \pm 7,78\%$. Se observó una relación lineal positiva ($r=0,49$) entre las

mediciones de volumen por TTE y VEA mediante MEA, la cual fue estadísticamente significativa con un $p < 0,001$, de magnitud moderada ($r = 0.49$) (Figura 24).

En 33 pacientes (15,74%) no fue posible medir el VEA mediante MEA, mientras que en 99 pacientes (50,25%) la medición del volumen auricular izquierdo mediante ETT no fue fiable por lo que se desestimó su registro.

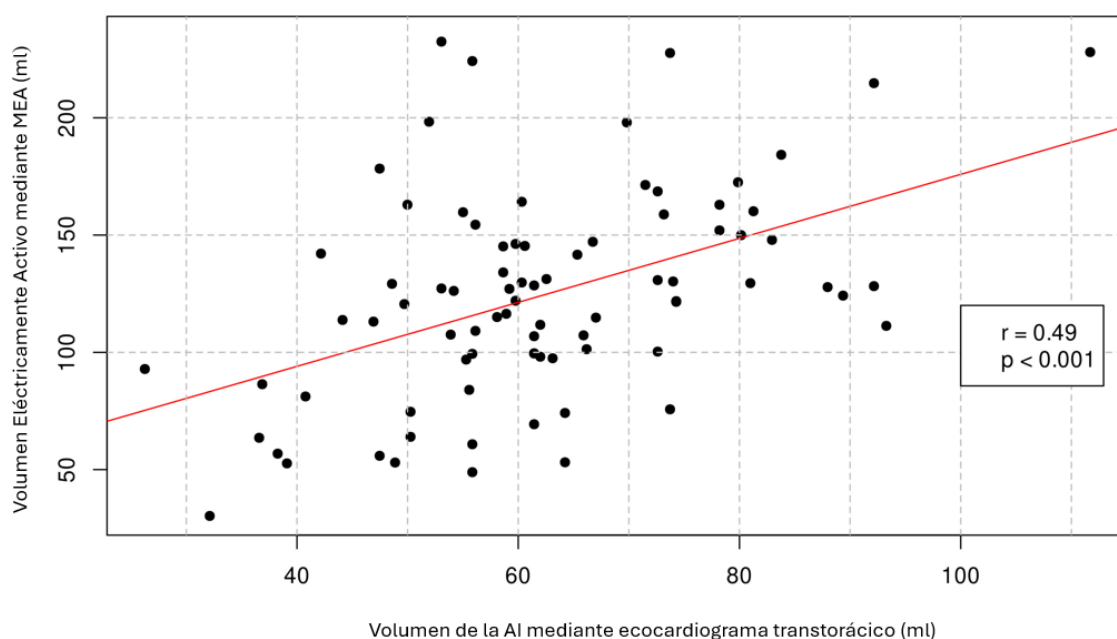


Figura 24. Comparación entre el volumen de la aurícula izquierda medido mediante ecocardiografía transtorácica y el volumen eléctricamente activo mediante mapeo electroanatómico (MEA). La línea de regresión está representada en rojo. MEA: mapeo electroanatómico.

Predictores de recurrencia de FA

La Tabla 12 presenta la comparación de los parámetros analizados entre el grupo que experimentó recurrencia arrítmica y el grupo que permaneció libre de eventos durante el seguimiento. La recurrencia arrítmica ocurrió en 101 pacientes (51,27%) durante un período de seguimiento de 36 ± 15 meses. En la regresión de Cox univariante, el VEA medido por MEA (HR 1.002, IC 95% 1.001-1.003; $p = 0.033$) y el volumen de la AI medido por ETT (HR 1.001, IC 95% 1.006-1.012; $p < 0.01$) fueron predictores de recurrencia de FA. Entre las variables clínicas analizadas, solo la presencia de FA persistente predijo un mayor riesgo

de recurrencia (HR 1.17, IC 95% 1.096-1.268; p=0.02). El diámetro anteroposterior de la AI medido por ETT no fue un predictor de recurrencia. En el análisis de regresión de Cox multivariante que se realizó posteriormente con las variables estadísticamente significativas en el univariante, únicamente el volumen de la AI medido por ETT se mantuvo como un predictor independiente de la recurrencia de FA (HR 1.023; IC 95% 1.011-1.035; p=0.05).

	Recurrencia	No Recurrencia	p
	N (%) /Med (SD)	N (%) /Med (SD)	
Sexo masculino	84 (71.79)	64 (80)	0,254
Edad (años)	57.18 (9.59)	55.02 (9.69)	0,126
IMC (kg/m²)	29.19 (7.97)	28.43 (4.61)	0,405
HTA	41 (35.04)	27 (33.75)	0,972
DM	8 (6.84)	1 (1.25)	0,086
AOS	18 (15.38)	13 (16.25)	1
ACV previo	7 (5.98)	3 (3.75)	0,743
CrCl (ml/min)	100.39 (26.88)	101.91 (24.02)	0,681
Insuficiencia Cardíaca	17 (14.53)	5 (6.25)	0,114
Enfermedad arterial coronaria	2 (1.71)	4 (5)	0,226
Valvulopatía	8 (6.84)	1 (1.25)	0,086
FA persistente	49 (41.88)	21 (26.25)	0,036
Ablación previa de FA	34 (29.06)	13 (16.25)	1
Flutter auricular concomitante	24 (20.51)	14 (17.5)	0,732
CHA2DS2-VASc	0.96 (0.95)	0.72 (0.94)	0,092
HAS-BLED	0.17 (0.4)	0.07 (0.31)	0,057
AAD preablación	64 (54.7)	48 (60)	0,554
Betabloqueante preablación	79 (67.52)	55 (68.75)	0,979
ACOD preablación	87 (74.36)	48 (60)	0,048
AAD postablación	94 (80.34)	65 (81.25)	1
Betabloqueante postablación	76 (64.96)	55 (68.75)	0,689
ACOD postablación	117 (100)	79 (98.75)	0,848
Diámetro de la AI (cm)	3.91 (0.56)	3.82 (0.62)	0,497
Área de la AI (cm²)	23.64 (5.59)	20.42 (4.91)	0,004
Volumen de la AI (ETT, ml)	66.03 (15.61)	57.01 (13.71)	0,004

Diámetro de la AD (cm)	4.29 (2.29)	4.78 (3.2)	0,503
Área de la AD (cm²)	18.12 (6.62)	16.92 (5.33)	0,397
FEVI (%)	59 (9.75)	61.76 (10.37)	0,185
TAPSE (cm)	2.77 (2.47)	2.32 (0.58)	0,24
VEA mediante MEA (ml)	133.17 (45.81)	118.76 (38.93)	0,03
VEA excluido mediante MEA (%)	27.91 (7.91)	28.69 (7.65)	0,533

Tabla 12. Comparación de las variables a estudio entre pacientes con y sin recurrencia.

En el análisis de supervivencia, los pacientes con menor volumen de la AI mostraron una mayor supervivencia libre de FA, ya sea medido como VEA por MEA (23.27 ± 13.59 meses si AI <145 ml frente a 24.11 ± 16.3 meses si AI >145 ml) o por ETT (26.22 ± 18.43 meses si AI <60 ml frente a 27.26 ± 19.09 meses si AI >60 ml) (Figura 25). El nivel de corte del volumen obtenido como VEA por MEA o por ETT se estableció en base a un análisis de sensibilidad mediante una curva ROC que se explica más adelante.

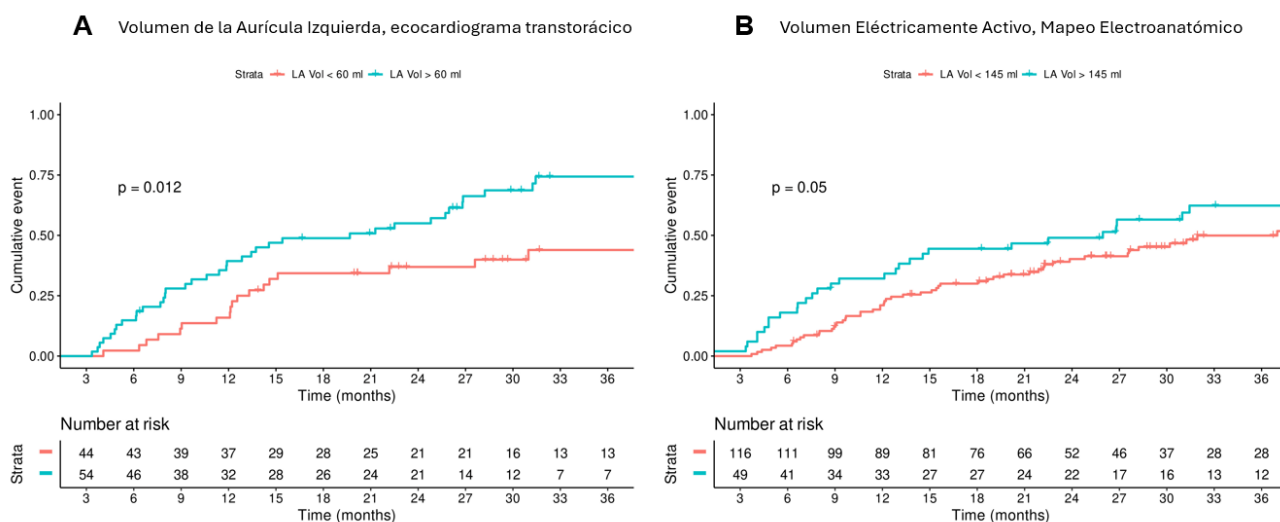


Figura 25. Riesgo acumulativo de recurrencia de FA durante el seguimiento en función del volumen de la Aurícula Izquierda (AI). A. Volumen de la AI medido por Ecocardiografía Transtorácica; el color rojo indica volumen de AI <60 ml y el azul indica volumen de AI >60 ml. B. Volumen eléctricamente activo (VEA) medido por mapeo electroanatómico; el color rojo indica EAV <145 ml y el azul indica EAV >145 ml.

Por último, las curvas ROC utilizadas para predecir la recurrencia de FA después de la ablación no muestran una diferencia estadísticamente significativa entre el AUC del VEA

medido por MEA (AUC = 0.65) y el volumen de la AI medido por ETT (AUC = 0.6), con $p = 0.49$, como se muestra en la Figura 26.

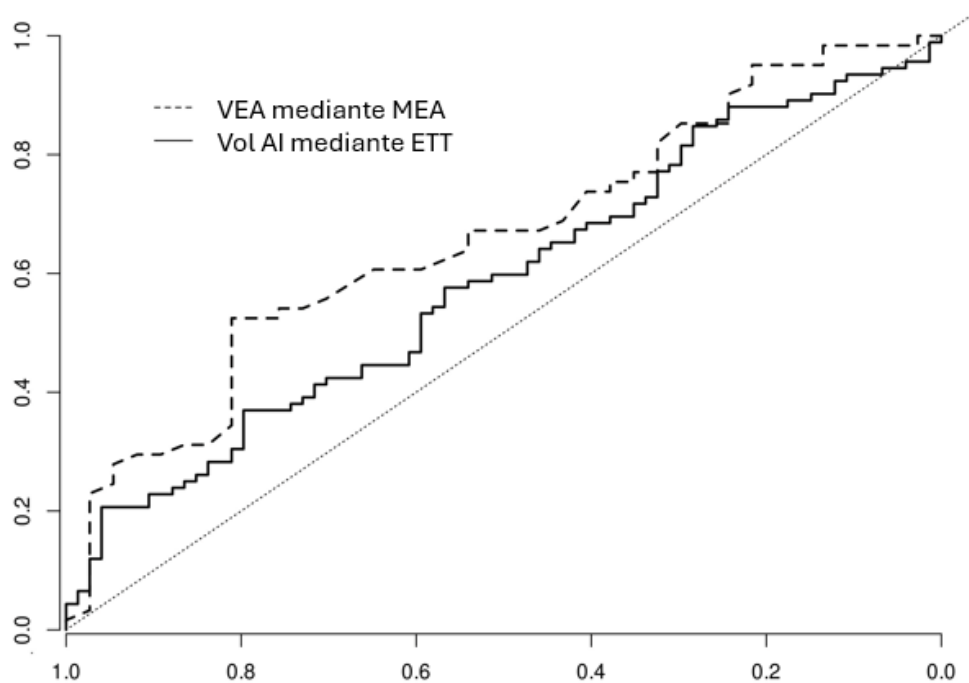


Figura 26. Curvas ROC comparativas de las mediciones por Ecocardiografía Transtorácica (ETT) y el volumen eléctricamente activo medido por mapeo electroanatómico (VEA por MEA), que demuestran capacidades predictivas similares para ambas pruebas diagnósticas.

3.3. Asociación del bloqueo interauricular inducido y el Volumen Electroanatómico excluido.

3.3.1. Hipótesis y objetivos específicos

El AVP mediante ablación con catéter para el tratamiento de la FA, es un procedimiento bien establecido. Sin embargo, los enfoques técnicos a la hora de plantear una estrategia de ablación adecuada siguen siendo objeto de debate ²⁵. A pesar de que el antro de las VVPP juega un papel crucial en proporcionar el sustrato para los fenómenos de reentrada que mantienen los episodios de FA ^{22,218}, investigaciones recientes no logran demostrar diferencias clínicas significativas entre el AVP antral amplio y el AVP ostial en pacientes con FA paroxística ¹⁴².

En este apartado nos planteamos el objetivo analizar la relación entre la extensión del AVP antral amplio y los posibles factores de confusión que afectan a los resultados clínicos, en un intento por explicar la falta de asociación y la controversia sobre los enfoques técnicos. En particular, se ha analizado cómo el AVP antral amplio interactúa con los fascículos de conducción interauriculares que promueven el BIA, un predictor bien definido de recurrencia de FA después del AVP ¹⁸². Es importante destacar que se ha demostrado que el BIA está relacionado con una enfermedad auricular extensa y flujos turbulentos de excitación cardíaca ²¹³, proporcionando un sustrato para la perpetuación de la FA.

3.3.2. Materiales y métodos

De manera prospectiva, se recopilaron datos de los pacientes remitidos al Hospital Universitario Central de Asturias para AVP tal y como se ha descrito en el apartado 3.1. De estos, se seleccionaron aquellos pacientes con FA paroxística que se encontraban RS en el momento del procedimiento. Se excluyeron del análisis a los pacientes que cumplían criterios de BIA de primer, segundo o tercer grado antes de la ablación. Finalmente, para este estudio se incluyeron un total de 30 pacientes consecutivos (Figura 27).

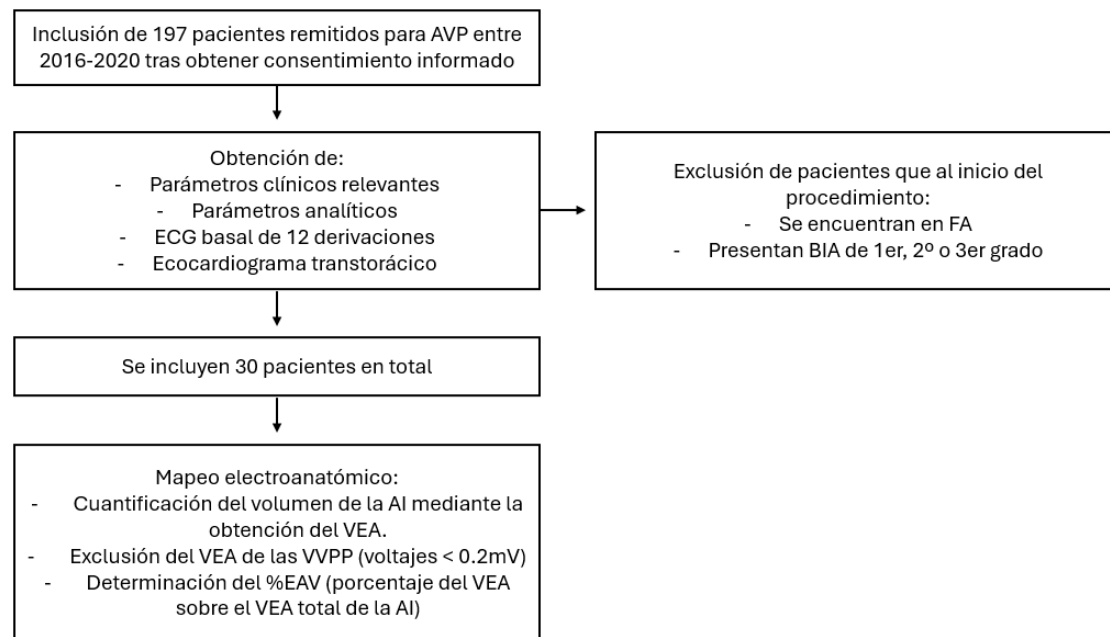


Figura 27. Diagrama de flujo del diseño del estudio.

Se realizó un análisis cuantitativo del volumen antral excluido logrado mediante la técnica de AVP, siguiendo la metodología descrita a continuación. Para calcular el volumen excluido de la masa auricular eléctricamente activa (volumen eléctricamente activo; VEA [ml]), se realizó un mapeo detallado de voltaje bipolar en el endocardio de la AI y las VVPP empleando el sistema de MEA CARTO® 3 de Biosense-Webster y el catéter diagnóstico PentaRay® de Biosense-Webster. Para definir el límite externo del VEA, las VVPP se segmentaron tangencialmente en la transición de 0,19-0,2 mVol.

Posteriormente, se llevó a cabo el AVP mediante ablación punto a punto por RF en el antro de las VVPP, siendo la delineación de la línea de ablación a discreción del operador (catéter de ablación SmartTouch® de Biosense-Webster; potencia de RF 35W con limitación de temperatura a 43 °C; objetivo de Índice de Ablación de 450 en la pared anterior y 350 en la pared posterior). Después de la ablación, cada línea de AVP fue cortada tangencialmente para definir el límite interno de cada VEA excluido (Figura 28). El sistema de MEA (CARTO® 3) calculó automáticamente el VEA correspondiente a las venas izquierdas y derechas. También se calculó el porcentaje del VEA excluido en relación con el volumen total de la aurícula izquierda (%VEA excluido), así como el perímetro de la línea de AVP.

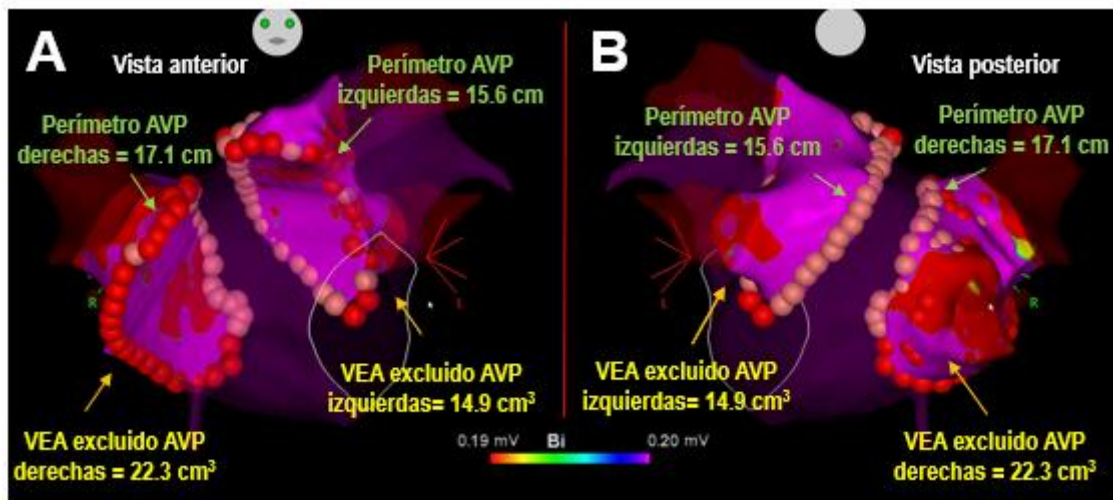


Figura 28. A y B: Definición del límite interno del Volumen Eléctricamente Activo (VEA) excluido en las venas pulmonares derecha e izquierda tras el aislamiento circunferencial de las venas pulmonares (AVP).

Además, se realizaron mediciones en registros ECG digitales obtenidos mediante el polígrafo con el sistema EP-Tracer® (CardioTek) antes y después de la ablación para analizar el BIA inducido según los criterios definidos en el consenso de Bayés et al de 2012¹⁸¹ tal y como se ha explicado en el apartado 2.1.2. Un ejemplo de cambios cuantitativos y morfológicos en la onda P de un paciente con BIA inducido se muestra en la Figura 29.

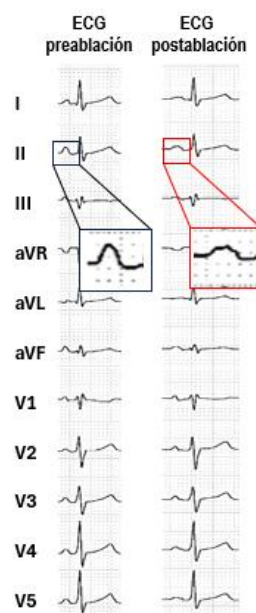


Figura 29. Morfología de la onda P antes y después del aislamiento de las venas pulmonares en un paciente con bloqueo interauricular (BIA) inducido.

3.3.3. Resultados

El VEA excluido promedio fue de 43.46 ± 14.31 ml, y cuatro pacientes desarrollaron BIA después del AVP con una duración media de la onda P de 125.75 ± 8.5 ms). La información clínica relevante sobre estos cuatro pacientes se detalla en la Tabla 13.

Caso	Edad	Género	Miocardopatía	VEA excluido (ml)	Duración Onda P preablación (ms)	Duración onda P postablación (ms)
1	71	Female	No	53	87	120
2	54	Male	No	58	105	125
3	54	Male	No	49	99	120
4	60	Female	No	57	110	138

Tabla 13. Características de los pacientes que desarrollaron BIA tras ablación.

No se encontraron diferencias clínicas entre los pacientes que desarrollaron BIA y aquellos que no lo hicieron, tal y como se muestra en la Tabla 14. Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar (SD), y las variables categóricas como valor absoluto y porcentaje.

	BIA inducido (4)	No BIA (26)	p
Edad (años)	59.6 (8)	55.6 (9.6)	0.39
Sexo masculino	2 (50 %)	19 (73.1 %)	0.56
IMC (kg/m ²)	32.2 (7.6)	27 (3.5)	0.27
HTA	1 (25 %)	9 (34.6 %)	1
DM	0 (0 %)	0 (0 %)	1
AOS	1 (25 %)	2 (7.7 %)	0.36
Filtrado Glomerular (%)	92.6 (14.3)	103 (24.8)	0.27
ACV previo	0 (0 %)	1 (3.9 %)	1
Miocardopatía	1 (25 %)	3 (11.5 %)	0.45
Insuficiencia Cardíaca	0 (0 %)	1 (3.9 %)	1
Enfermedad arterial coronaria	0 (0 %)	1 (3.9 %)	1
Valvulopatía	0 (0 %)	1 (3.9 %)	1
VEA (ml)	145.64 (34.46)	110.2 (29.99)	0.11
VEA excluido (ml)	54.26 (3.87)	41.4 (14.7)	0.003
VEA excluido relativo (%)	0.38 (0.09)	0.39(0.13)	0.86
Complicaciones	0 (0 %)	0 (0 %)	1

Duración onda P preablación (ms)	100.5 (10.2)	105.7 (8.7)	0.4
Duración onda P postablación (ms)	125.75 (8.5)	101.19 (10.45)	0.01
Onda P bifásica (derivaciones inferiores)	1 (25%)	0 (0 %)	0.13
Onda P mellada	2 (50 %)	0 (0 %)	0.07

Tabla 14. Características clínicas comparando pacientes con y sin bloqueo interauricular inducido después del aislamiento de las venas pulmonares.

En la Figura 30 se puede apreciar de forma gráfica que los pacientes que presentaron BIA inducido tuvieron un VEA excluido significativamente mayor en comparación con los que no lo desarrollaron. El VEA en pacientes con BIA inducido fue de 54.26 ± 3.87 ml frente a un VEA en pacientes sin desarrollo de BIA postablación de 41.4 ± 14.69 ml; $p=0.003$). Además, el perímetro de la línea de AVP fue mayor en los pacientes con BIA inducido (315.01 ± 15.22 cm) en comparación con aquellos sin BIA tras AVP (269.93 ± 55.39 cm; $p=0.005$).

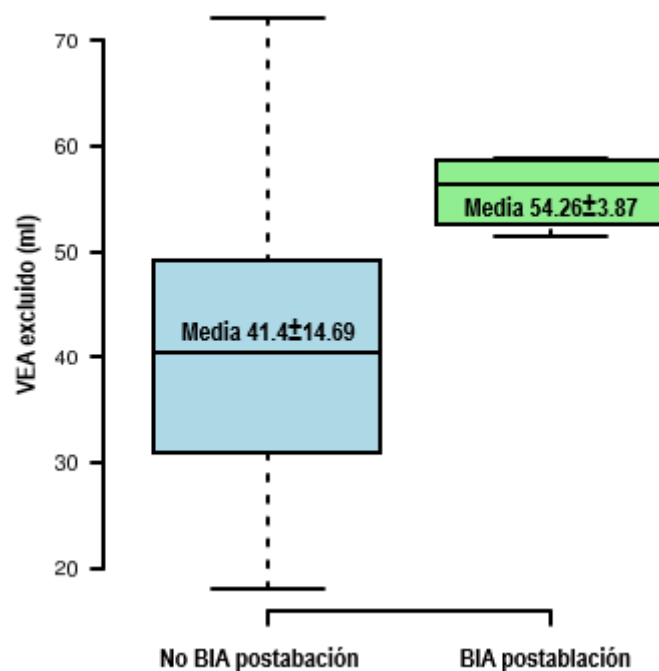


Figura 30. Comparación del Volumen Eléctricamente Activo (VEA) excluido entre pacientes con y sin bloqueo interauricular (BIA) inducido.

3.4. El contenido de alta frecuencia en el ECG de superficie como predictor de recurrencia de FA tras ablación con catéter.

3.4.1. Hipótesis y objetivos específicos

Los componentes de alta frecuencia (CAF) en el ECG han surgido recientemente como un posible predictor de riesgo arrítmico en diferentes situaciones clínicas. Estos CAF pueden analizarse de diversas maneras como se explicó en el apartado 1.6. de la Introducción^{191,193,194}. Un enfoque novedoso y todavía poco explorado en esta patología es el análisis del contenido de alta frecuencia mediante TCW. Esta herramienta ha demostrado ser útil en la predicción de eventos arrítmicos en otros contextos como en el Síndrome de Brugada^{207,208}. No obstante, podría ser una herramienta prometedora para predecir la recurrencia de FA²¹⁵ aunque su utilidad tras un procedimiento de ablación con catéter no ha sido estudiada hasta la fecha.

El objetivo de este trabajo es cuantificar los CAF en la onda P del ECG de pacientes sometidos a ablación con catéter diagnosticados de FA paroxística y posteriormente, comparar la incidencia de recurrencia de FA en pacientes con y sin CAF detectables. De esta forma, finalmente se evaluará la utilidad de los CAF como un biomarcador potencial para la predicción de recurrencia a largo plazo.

3.4.2. Materiales y métodos

Este es un estudio observacional prospectivo que incluyó a los pacientes consecutivos sometidos a ablación con catéter por FA paroxística sintomática entre agosto de 2018 y octubre de 2020 de la muestra del Hospital Universitario Central de Asturias y que se encontraban en RS antes de la ablación y después de la misma. Las características clínicas basales se recopilaron en el momento de la ablación de FA. Según el protocolo, tras la ablación de FA, los pacientes fueron seguidos de forma presencial mediante ECG y monitorización Holter de 24 horas a los 3 meses, 6 meses, 12 meses y, posteriormente, cada 12 meses.

Se empleó el registro electrocardiográfico de superficie obtenido mediante el polígrafo con el sistema EP-Tracer® (CardioTek, Maastricht, Países Bajos) para obtener un ECG digital de 12 derivaciones de cada paciente antes y después del procedimiento de ablación, manteniendo las derivaciones en la misma posición. Se extrajeron 8 ondas P

consecutivas para su posterior procesamiento. El procesamiento de la señal se realizó utilizando la TCW empleando el software R ²¹⁷ y la biblioteca WaveletComp ²⁰⁰ para calcular el CAF (en un rango de 15 a 130 Hz ²⁰⁷).

De manera resumida, la TCW realiza una convolución de la señal original con ondas de diferentes frecuencias. Funciona de forma similar a la FFT, incluyendo una ventana deslizante para cada frecuencia que permite analizar la evolución temporal de estos contenidos de alta frecuencia. A partir de la distribución temporal del espectro de frecuencias, integrada en el tiempo, se calculó la potencia total de las frecuencias en el rango de 15 a 130 Hz en la onda P (Contenido Global de Alta Frecuencia: GHFC) y específicamente la potencia tardía de la onda P (Contenido Tardío de Alta Frecuencia: LHFC). El GHFC y el LHFC se calcularon inicialmente para cada derivación y luego se promediaron en las 12 derivaciones. El contenido tardío se definió como la potencia incluida en el 30 % final de la onda P (Figura 31).

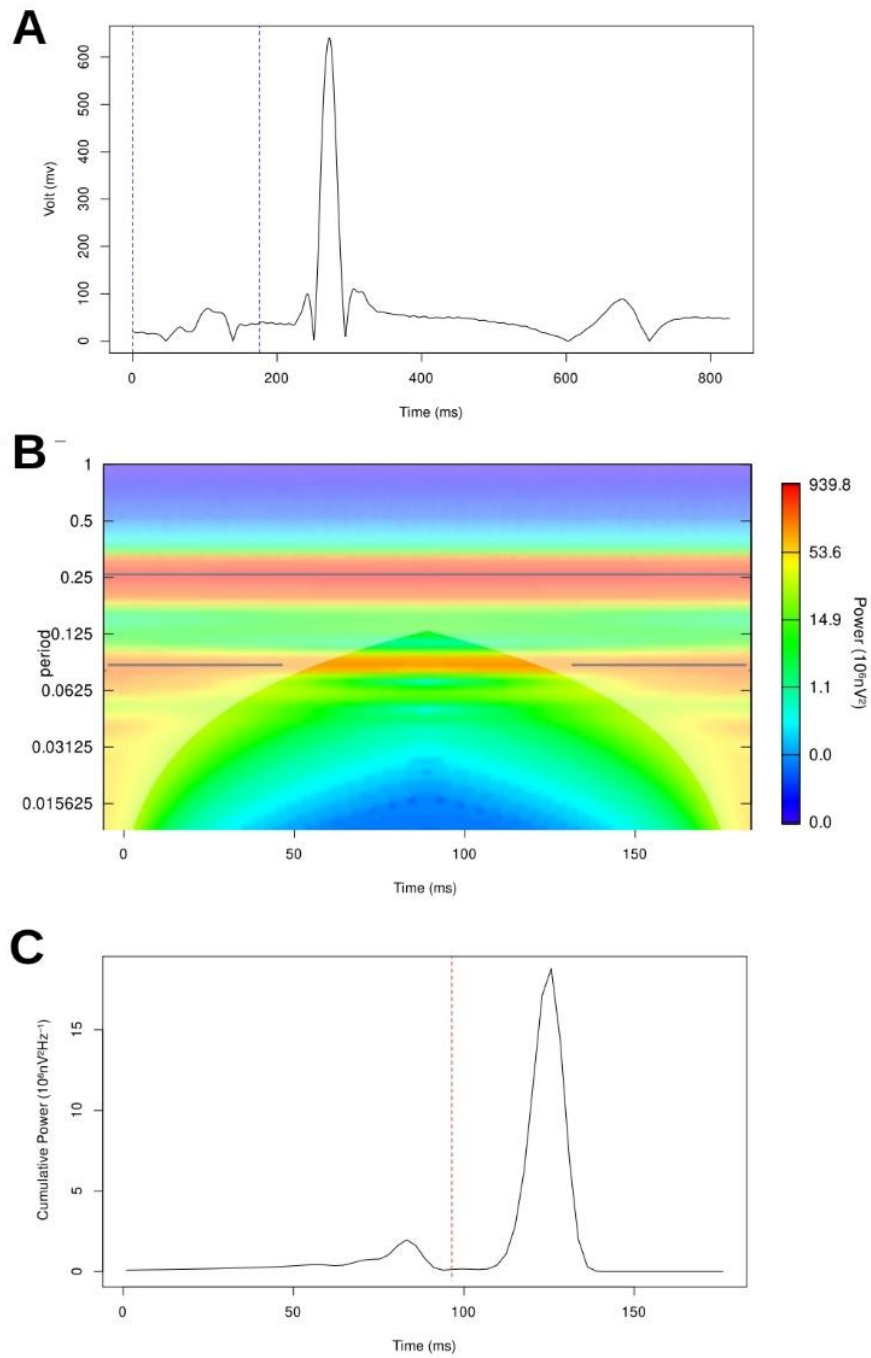


Figura 31. Metodología para el análisis de componentes de alta frecuencia. A. Señal original de ECG. B. Cálculo original de la potencia de la transformada wavelet. C. Distribución del contenido de alta frecuencia (HFC) a lo largo de la onda P, con el límite para HFC tardíos marcado en rojo.

El objetivo primario fue la recurrencia de FA, definida como cualquier episodio sintomático o asintomático con una duración mayor a 30 segundos después del periodo de “blanking” de tres meses. La recurrencia se evaluó durante las visitas de seguimiento utilizando monitorización Holter de 24 horas y ECG de 12 derivaciones.

Para el análisis descriptivo, las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar, mientras que las variables categóricas se expresaron como número y porcentaje. Las variables continuas (tras evaluar la normalidad) se compararon utilizando la prueba t de Student, y las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado (con corrección de Yates). Para determinar los puntos de corte óptimos para la predicción de eventos utilizando HF y LHF, se construyó una curva ROC. Para el análisis predictivo multivariante, se realizó una regresión logística. El análisis de supervivencia se llevó a cabo utilizando el método de Kaplan-Meier, comparando los grupos mediante la prueba log-rank. Se utilizó un nivel de significancia estadística de 0.05 para todos los análisis.

3.4.3. Resultados

Se incluyeron un total de 48 pacientes. Las características clínicas basales de los pacientes analizados se presentan en la Tabla 15. Durante el seguimiento, se registraron un total de 26 recurrencias de FA. No se encontraron diferencias clínicas significativas entre los pacientes con y sin recurrencia.

	Recurrencia FA N=26		No recurrencia FA N=22		p
	N / Media	% / SD	N / Media	% / SD	
Sexo masculino	22	84.62	17	77.27	1
Edad (años)	54.23	10.99	56.86	8.4	0.36
HTA	8	30.77	8	36.36	0.83
DM	3	11.54	0	0	0.24
AOS	4	15.38	4	18.18	1
IMC	30.02	13.9	27.65	4.74	0.42
Creatinina (mg/dl)	0.97	0.17	0.98	0.15	0.82
IC	2	7.69	2	9.09	1
Enfermedad arterial coronaria	1	3.85	2	9.09	0.58

ACV	1	3.85	1	4.55	1
Diámetro de la AI (cm)	3.95	1.06	4.45	1.01	0.2
Ablación previa de FA	11	42.31	6	2.27	1
Flutter auricular	4	15.38	4	18.18	1

Tabla 15. Comparación de las variables a estudio entre pacientes con y sin recurrencia.

Los pacientes con recurrencia de FA presentaron CAF significativamente mayores después de la ablación en comparación con aquellos sin recurrencia durante el seguimiento. Estas diferencias fueron evidentes de forma global (GHFC: $119.45 \pm 44 \times 10^6 \text{ nV}^2\text{Hz}^{-1}$ frente a $96.45 \pm 31.66 \times 10^6 \text{ nV}^2\text{Hz}^{-1}$, $p=0.04$), pero fueron más marcadas en la parte tardía de la onda P (LHFC: $106.83 \pm 41.51 \times 10^6 \text{ nV}^2\text{Hz}^{-1}$ frente a $82.97 \pm 33.73 \times 10^6 \text{ nV}^2\text{Hz}^{-1}$, $p=0.03$). No se observaron diferencias significativas en los componentes de alta frecuencia antes del procedimiento de ablación. La descripción completa de los componentes de alta frecuencia se puede consultar en la Tabla 16.

	Recurrencia FA N=26		No recurrencia FA N=22		p
	Media	SD	Media	SD	
LHFC pre-ablación	104,87	34,7	102,18	44,3	0,82
GHFC pre-ablación	114,28	31,62	114,2	45,95	0,99
LHFC post-ablation	106,83	41,51	82,97	33,73	0,03
GHFC post-ablation	119,45	44	96,45	31,66	0,04
Variación LHFC	1,96	38,77	-19,21	42,98	0,08
Variación GHFC	5,17	42,61	-17,75	39,32	0,06

Tabla 16. Descripción de los componentes de alta frecuencia en pacientes con y sin recurrencia de FA.

Se construyó una curva ROC basada en el LHFC (Figura 32), obteniendo un Área Bajo la Curva (AUC) de 0.606 para el LHFC. Basándose en las curvas ROC y el AUC, se definió un punto de corte específico de $95 \times 10^6 \text{ nV}^2\text{Hz}^{-1}$ para el LHFC, identificando a 27 pacientes con CAF tardíos.

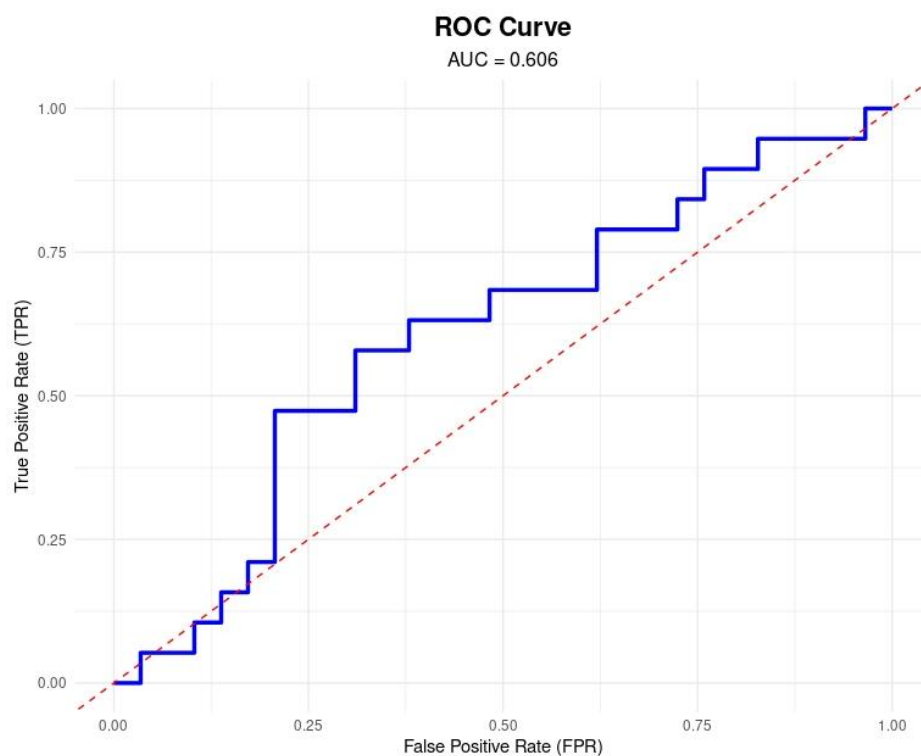


Figura 32. Curva ROC para el contenido tardío de alta frecuencia (LHFC).

Se observó recurrencia de FA en 15 pacientes (55,56%) con LHFC alto, en comparación con 11 pacientes (52.38%) sin LHFC alto ($p=0.03$). El GHFC y el LHFC fueron los únicos predictores significativos de recurrencia de FA ($p=0.04$ y $p=0.05$, respectivamente). Una descripción más detallada del análisis multivariado se encuentra en la Tabla 17.

	Hazard Ratio	p
Sexo masculino	2.11	0.75
Edad (años)	1.45	0.37
HTA	1.84	0.61
DM	1.22	0.11
AOS	2.11	0.75
IMC	1.58	0.46
Creatinina (mg/dl)	2.27	0,82
IC	2.29	0.8
Enfermedad arterial coronaria	1.55	0.44
ACV	2.41	0.88
Diámetro AI (cm)	1.23	0.22

Ablación previa de FA	1.7	0.53
Flutter auricular	2.11	0.75
GHFC post-ablación	1.04	0.04
LHFC post-ablation	1.05	0.05

Tabla 17. Análisis multivariante de posibles predictores de recurrencia de FA tras ablación.

En el análisis de supervivencia, los pacientes con LHFC alto presentaron un aumento significativo en el tiempo libre de recurrencia de FA ($p=0.02$) en comparación con aquellos sin LHFC alto (Figura 33). Los pacientes con LHFC alto tuvieron un tiempo medio libre de recurrencia de FA de 21.37 ± 21.37 meses, mientras que los pacientes sin LHFC alto tuvieron 29.61 ± 12.05 meses.

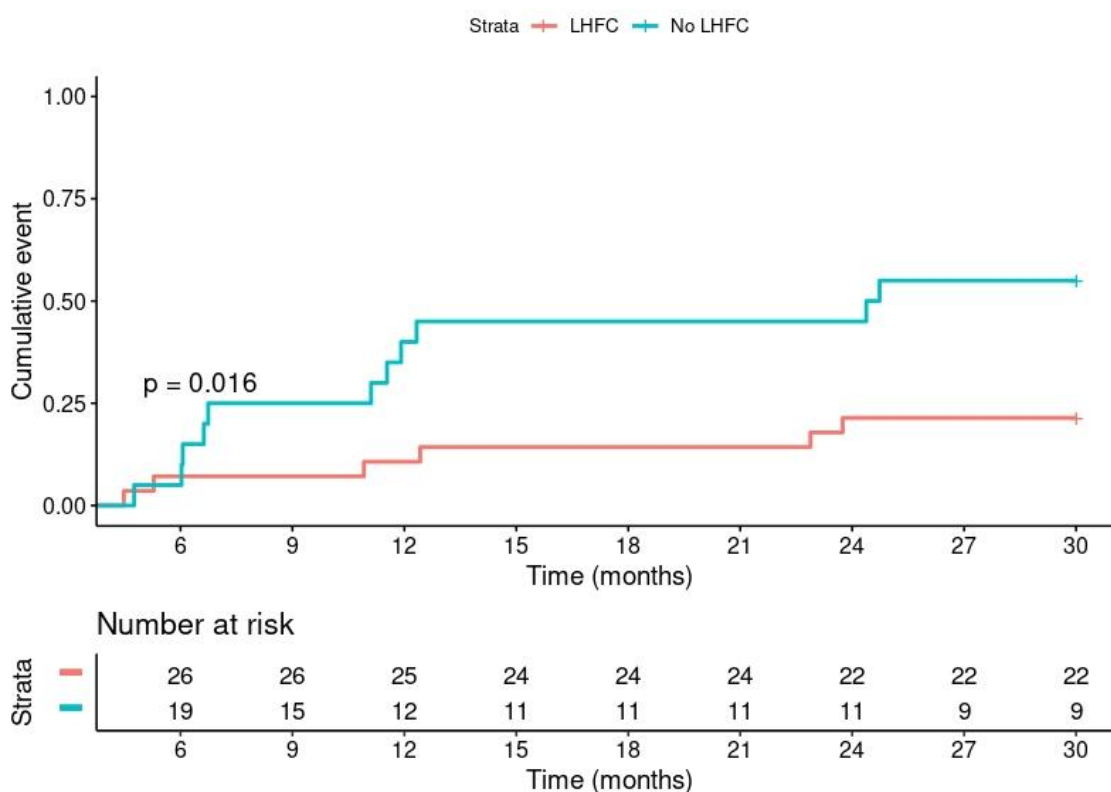


Figura 33. Análisis de supervivencia mediante el método Kaplan-Meier, comparando la supervivencia libre de recurrencia de FA entre pacientes con contenido de alta frecuencia tardío (LHFC) y sin LHFC.

4. DISCUSIÓN

4. DISCUSIÓN

4.1. Características basales de la población a estudio.

En este estudio, se incluyó una muestra de 197 pacientes sometidos a AVP en el Hospital Universitario Central de Asturias. Aunque se trata de un análisis unicéntrico, el tamaño muestral es lo suficientemente amplio como para obtener conclusiones clínicamente relevantes.

El hospital está ubicado en la provincia de Asturias, una región situada en el norte de España, un país desarrollado donde el nivel socioeconómico se asocia con hábitos de vida asimilados como comunes y que se han relacionado con un mayor riesgo cardiovascular y una alta prevalencia de FA como son el consumo de tabaco y alcohol, la obesidad, la HTA, la DM o enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio^{10,11}.

La mayoría de los pacientes incluidos fueron varones (74%) en consonancia con los estudios demográficos publicados hasta la fecha¹². Sin embargo, es importante destacar que la edad media de la muestra fue de 56.3 ± 9.67 años, mostrando una población altamente seleccionada por su juventud, sobre todo teniendo en cuenta que la prevalencia de esta arritmia se incrementa con la edad^{8,9}. Este dato es especialmente relevante dado que Asturias es una de las provincias más envejecidas de España (Figura 31)²¹⁹. En consonancia con ello, la edad no se identificó como un predictor de recurrencia estadísticamente significativo.

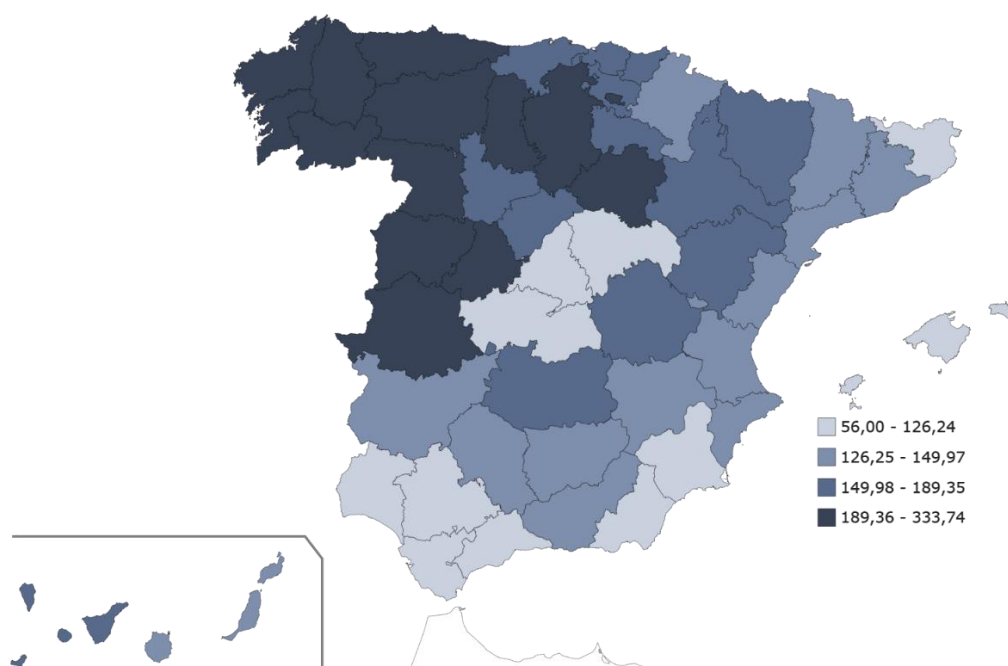


Figura 34. Índice de envejecimiento por provincia en España, 2024 (Fuente Instituto Nacional de Estadística) ²¹⁹. Compara la proporción de personas mayores (65 años o más) con la proporción de jóvenes (menores de 15 años). Un valor superior a 100 indica que hay más personas mayores que jóvenes, reflejando un proceso de envejecimiento poblacional.

En cuanto a los factores de riesgo clínicos, la HTA fue el más prevalente, afectado a más de un tercio de los pacientes. La prevalencia de DM fue baja, menor al 5% mientras que un 15.7% de los pacientes presentaban AOS. Por otra parte, el IMC medio, se situó por encima de la normalidad, en rango de sobrepeso ($28.88 \pm 6.81 \text{ kg/m}^2$). Un tercio de los pacientes se encontraban en rango de obesidad destacando un 7% de obesos mórbidos con $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$. Sin embargo, ninguno de estos factores de riesgo clínicos para el desarrollo de FA resultó ser estadísticamente significativo en cuanto a predicción de recurrencia arrítmica en nuestra muestra. En particular, el IMC no alcanzó significación estadística ni en el análisis univariante ni tras categorizarse en distintos rangos de obesidad. Esto podría explicarse por la selección estricta de pacientes sometidos a AVP, basada en la evidencia disponible para maximizar el éxito del procedimiento.

La comorbilidad asociada en general fue baja. La IC fue la más prevalente afectado al 11.7% de los pacientes, seguida por enfermedad valvular, que afectó al 4.57%, representada principalmente por insuficiencia mitral y estenosis aórtica significativas. A pesar de su baja prevalencia, la valvulopatía fue un predictor estadísticamente significativo

de recurrencia tanto en el análisis univariante como en el multivariante, incrementando el riesgo de recurrencia más de tres veces en comparación con los pacientes sin valvulopatía, con una fuerte evidencia estadística.

Por otra parte, la inmensa mayoría de los pacientes presentaron un CHA₂DS₂-VASc entre 0 y 1 así como una puntuación HAS-BLED de 0, una muestra más de la estricta selección poblacional para garantizar el éxito del procedimiento.

En concordancia con la literatura existente que reporta mejores resultados del procedimiento en FA paroxística frente a persistente ^{1,143}, la mayoría de los pacientes incluidos estaban diagnosticados de FA paroxística, aunque los casos de FA persistente representaron algo más de un tercio de la muestra. En el análisis univariante, la recurrencia arrítmica tras el procedimiento fue 1.47 veces mayor en pacientes con FA persistente en comparación con los diagnosticados de FA paroxística, aunque esta asociación no alcanzó significación estadística en el análisis multivariante.

En cuanto a las variables electrocardiográficas, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a recurrencia arrítmica, se identificó una reducción significativa en la duración de la onda P tras la ablación. Este hallazgo sugiere un impacto positivo del procedimiento en la remodelación auricular, lo que podría asociarse con una menor recurrencia a largo plazo, aunque no se demostró en esta muestra. Además, estudios previos han vinculado la duración de la onda P prolongada con mayor riesgo de ictus criptogénico en menores de 55 años ¹⁸⁴, mayor mortalidad cardiovascular y por todas las causas ¹⁸⁰, y mayor riesgo de recurrencia de FA tras AVP ¹⁸⁵. En un subgrupo de pacientes, la duración de la onda P aumentó tras la ablación, lo que podría reflejar alteraciones en la comunicación intra e interauricular secundarias al procedimiento, resaltando la necesidad de investigar abordajes terapéuticos menos lesivos sobre la estructura de la AI.

La probabilidad de permanecer libre de recurrencia arrítmica durante el primer año fue cercana al 75%, probablemente debido a la selección estricta de la población. Sin embargo, a los tres años, esta probabilidad disminuyó al 43.9%. Por una parte, esta alta tasa de recurrencia probablemente esté en relación con que se consideró como recurrencia cualquier episodio de FA por breve y asintomático que fuera sin que esto realmente suponga un fracaso de la técnica. Pero, por otra parte, la evidencia científica disponible hasta la fecha muestra una tasa de recurrencia significativa, lo que subraya la necesidad de optimizar las estrategias de ablación enfocándolas hacia un abordaje más

individualizado, adaptado a las características electroanatómicas y clínicas de cada paciente para mejorar los resultados a largo plazo en una población de base cuidadosamente seleccionada como la de este estudio.

Limitaciones

Se trata de un estudio unicéntrico con un tamaño muestral de 197 pacientes que, aunque es adecuado para extraer conclusiones preliminares, puede no ser suficiente para detectar asociaciones más sutiles entre variables o para realizar análisis en subgrupos más pequeños con potencia estadística adecuada. Además, la muestra estuvo compuesta principalmente por pacientes jóvenes, con bajo nivel de comorbilidades y perfiles clínicos favorables. Este enfoque, aunque asegura resultados óptimos en el contexto del AVP, dificulta la extrapolación de los hallazgos a pacientes con perfiles clínicos más complejos o con mayor carga de factores de riesgo cardiovascular.

4.2. Asociación del volumen auricular medido mediante ecocardiograma transtorácico y mediante mapeo electroanatómico.

Los resultados más interesantes de este apartado son la correlación entre el volumen de la AI medido mediante ETT y el VEA determinado mediante MEA con el sistema CARTO3® de Biosense Webster, así como la relación entre los volúmenes obtenidos por MEA y las recurrencias de FA. Dado que las mediciones del volumen de la AI mediante MEA y ETT han demostrado ser comparables, el análisis multivariante no puede ser estadísticamente significativo para ambas mediciones. A pesar de que ambas técnicas muestran un rendimiento diagnóstico similar, no fue posible obtener el volumen por ecocardiografía en una mayor proporción de pacientes debido a las limitaciones técnicas de esta metodología. Otros predictores de recurrencia de FA analizados en nuestra muestra son consistentes con la evidencia disponible actualmente, con la excepción del diámetro anteroposterior de la AI, que no mostró capacidad predictiva.

La ablación con catéter de la FA paroxística y persistente es un tratamiento bien establecido para prevenir recurrencias. Ha demostrado ser tanto seguro como superior a los fármacos antiarrítmicos para mantener el RS y mejorar los síntomas ^{106,107,114,122}. Sin embargo, la tasa de recurrencia arrítmica tras este procedimiento no es despreciable y

depende de una interacción compleja de factores, incluidos la duración y el tipo de FA, así como comorbilidades clínicas modificables descritas en apartados previos ^{1,3,121}.

Además, los cambios morfológicos y funcionales en el tejido de la AI son tanto causa como consecuencia de la FA, incrementando el riesgo de perpetuar la arritmia y promoviendo su recurrencia tras la ablación con catéter ³⁵. Para predecir el riesgo de recurrencia arrítmica asociado con esta miocardiopatía auricular, se han evaluado diversos parámetros ecocardiográficos. El parámetro más clásico y ampliamente estudiado es el diámetro anteroposterior de la AI en la vista paraesternal de eje largo ≥ 50 mm ^{164,220}, aunque es una medida imprecisa, considerando que la AI es una estructura tridimensional que, en pacientes con FA, a menudo muestra cierto grado de dilatación y remodelado. Por lo tanto, se ha propuesto que un volumen indexado de la AI ≥ 64 ml/m² obtenido por ETT podría ser una medida más fiable y consistente para predecir recurrencias arrítmicas, así como la deformación longitudinal global auricular en RS ^{163–166,168}. Sin embargo, las mediciones ecocardiográficas dependen en gran medida tanto de la ventana acústica del paciente como de la pericia del operador, como se evidencia en este estudio, donde no fue posible obtener mediciones fiables del volumen de la AI en la mitad de los pacientes.

Si bien es cierto que las mediciones 2D del volumen de la AI mediante ecocardiografía son relativamente fáciles de realizar, su fiabilidad y reproducibilidad pueden ser cuestionables en algunos casos. Para obtener nuestros datos, nos basamos en los informes e imágenes analizadas por los expertos en imagen cardíaca del Hospital Universitario Central de Asturias. A pesar de la pericia de los exploradores, identificamos una limitación significativa que fue la obtención de la medición auricular en la vista apical de 2 cámaras, necesaria para calcular el volumen auricular utilizando el algoritmo de suma de discos biplano recomendado por las guías actuales de cuantificación de cámaras ¹⁷³. Fue un desafío en muchos pacientes debido a la dificultad de adquirir una ventana ecocardiográfica aceptable. En consecuencia, en muchos informes, las mediciones auriculares proporcionadas eran el diámetro anteroposterior en la vista paraesternal de eje largo o el área en la vista apical de 4 cámaras, en lugar del volumen biplano. Como se explicó previamente, aunque estas mediciones también reflejan la cardiopatía auricular, la literatura reciente sugiere que son menos relevantes para predecir recurrencias de FA en comparación con el volumen auricular ¹⁶⁷, y en nuestra población, no fueron estadísticamente significativas para predecir recurrencias de FA en el análisis multivariante. Además, queremos enfatizar que el volumen obtenido mediante

ecocardiografía 2D asume una medición tridimensional de una estructura compleja, con los errores inherentes que esto puede conllevar.

Estudios avanzados de imagen utilizando tomografía computarizada o resonancia magnética han mostrado resultados prometedores ^{175,221}, ofreciendo la ventaja de realizarse antes del procedimiento de ablación. Nuestro estudio destaca la necesidad de mediciones volumétricas ajustadas de manera realista a la compleja estructura tridimensional de la AI, como se logra con MEA que, en nuestra experiencia, pudo obtenerse de manera rápida, sencilla y fiable en casi todos los pacientes durante el estudio electrofisiológico.

Diversos estudios han demostrado el valor pronóstico de la extensión de áreas de bajo voltaje durante el MEA invasivo. Las áreas de bajo voltaje se definen como aquellas $<0,5$ mV en RS o $<0,24$ mV en FA. Una extensión >5 % en FA paroxística o >15 % en FA persistente aumenta el riesgo de recurrencia tras la ablación con catéter ^{178,179}. Sin embargo, el valor del VEA obtenido mediante MEA como predictor potencial de recurrencias de FA tras la ablación con catéter, y su correlación con el volumen de la AI medido por ETT, no había sido analizado hasta ahora. El MEA de alta densidad se utiliza ampliamente hoy en día durante procedimientos electrofisiológicos invasivos ^{31,125}. Proporciona oportunidades para estudiar la configuración geométrica precisa de la AI combinada con propiedades eléctricas, lo que en conjunto se aproxima a la extensión del remodelado auricular ^{3,19,34,35}. Por el contrario, la caracterización geométrica en sí misma, proporcionada por la ecocardiografía u otras modalidades de imagen, carece de oportunidades para estudiar propiedades electrofisiológicas funcionales, que a su vez son determinantes esenciales de las recurrencias arrítmicas.

Por lo tanto, en este trabajo se introduce una técnica efectiva para combinar geometría y electrofisiología basada en una anatomía precisa y una extensión eléctrica detallada. Como se ha postulado anteriormente, el VEA obtenido mediante MEA puede reconstruir con precisión la estructura tridimensional y altamente compleja de la AI, proporcionando una visión más realista del sustrato que promueve y perpetúa la FA en los pacientes, allanando el camino para una mejor personalización de las técnicas ablativas y predicción de recurrencias arrítmicas tras procedimientos invasivos.

Limitaciones

Se trata de un estudio unicéntrico donde la selección de pacientes para el AVP es relativamente rigurosa en términos de edad, medidas ecocardiográficas de la AI y comorbilidades asociadas. Por lo tanto, la tasa de recurrencia de FA tras el procedimiento podría estar subestimada en comparación con otros centros con criterios de inclusión de pacientes más flexibles.

Además, las mediciones ecocardiográficas fueron realizadas por diferentes operadores independientes como parte de la práctica clínica rutinaria y se recopilaron de forma prospectiva. Aunque refleja fielmente la realidad del trabajo clínico, no está exento de variabilidad dependiente del operador. Por último, la extensión del tejido cicatricial en las aurículas es un parámetro relevante que no se abordó en el presente estudio.

4.3. Asociación del bloqueo interauricular inducido y el Volumen Electroanatómico excluido.

Bayés et al. describieron detalladamente los criterios de BIA y su asociación con las alteraciones en la conducción interauricular que resultan del remodelado eléctrico auricular observado en distintos escenarios clínicos ¹⁸¹. Este remodelado eléctrico puede ser consecuencia de cambios estructurales y funcionales en el tejido auricular, lo que subraya la importancia de entender cómo los procedimientos terapéuticos, como la ablación con catéter para el AVP, pueden influir en este proceso. En particular, el AVP tiene el potencial de inducir un trastorno de conducción interauricular ²²², y es razonable pensar que cuanto mayor sea el VEA excluido, más significativo será el deterioro de la conducción interauricular.

Nuestros hallazgos refuerzan esta hipótesis, ya que demuestran que el desarrollo de BIA está asociado a un mayor VEA excluido, lo que pone de manifiesto la compleja relación entre la ablación en el antro de las venas pulmonares y las alteraciones en la conducción interauricular. Este vínculo resalta la dualidad inherente al procedimiento: por un lado, el aislamiento efectivo del sustrato de reentrada en el antro de las venas pulmonares puede generar beneficios clínicos al reducir el riesgo de recurrencia arrítmica; por otro lado, una ablación más amplia en esta región podría provocar trastornos de conducción interauricular que contrarresten esos beneficios.

El equilibrio entre los efectos positivos del aislamiento del sustrato de reentrada en el antro de las VVPP y los efectos negativos de los trastornos de conducción provocados por una ablación antral más amplia podría explicar las respuestas clínicas heterogéneas.

Aunque los resultados presentados son generadores de hipótesis, contribuyen a aclarar por qué la evidencia previa no ha encontrado una asociación consistente entre las técnicas de ablación antral u ostial de las VVPP y las recurrencias en pacientes con FA paroxística. Estos datos subrayan una vez más la importancia de personalizar las estrategias de ablación para maximizar los beneficios y minimizar los efectos adversos relacionados con los trastornos de conducción interauricular.

Limitaciones

Se observaron seis recurrencias, sin diferencias significativas entre los grupos ($p=0.7$), aunque esta observación está limitada por el tamaño reducido de la muestra.

Otra limitación es el enfoque en el VEA en lugar de la superficie de tejido eléctrico. La complejidad anatómica de la aurícula impidió un modelado geométrico realista. Además, en pacientes seleccionados con FA paroxística, no se detectaron áreas de bajo voltaje, dejando inciertos los efectos de patrones de activación más complejos y la distribución de cicatrices.

4.4. El contenido de alta frecuencia en el ECG de superficie como predictor de recurrencia de FA tras ablación con catéter.

Nuestro estudio demuestra que la presencia de componentes de alta frecuencia en el ECG, específicamente el LHFC, es un predictor significativo de la recurrencia de FA después de la ablación con catéter. Los hallazgos indican que los pacientes con componentes de alta frecuencia detectables, particularmente en la fase tardía de la onda P, tienen más probabilidades de experimentar recurrencia de FA. Esto sugiere que el LHFC refleja inestabilidad eléctrica auricular o remodelado, lo que predispone a los pacientes a la recurrencia de arritmias.

Estos resultados son consistentes con estudios previos que han relacionado las anomalías estructurales y eléctricas auriculares con la persistencia de la FA^{223,224}. Nuestros datos indican que el análisis del LHFC puede proporcionar información adicional más allá

de las características clínicas convencionales, las cuales no mostraron diferencias significativas entre los grupos con y sin recurrencia. La capacidad del LHFC para predecir de manera independiente la recurrencia de FA, como lo demuestra nuestro análisis multivariante, resalta su potencial como un biomarcador útil para la estratificación del riesgo en los pacientes.

Las implicaciones de estos hallazgos son significativas para la práctica clínica. Identificar a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia mediante un análisis no invasivo del ECG podría permitir enfoques de tratamiento más personalizados. Los pacientes con LHFC elevado podrían beneficiarse de una monitorización más intensiva después de la ablación, una intervención temprana con AADs o visitas de seguimiento más frecuentes para prevenir la recurrencia. Además, el uso de análisis wavelet para extraer componentes de alta frecuencia ofrece un enfoque novedoso y prometedor que podría integrarse en los protocolos estándar de análisis de ECG.

Limitaciones

A pesar de los resultados prometedores, nuestro estudio tiene algunas limitaciones. El tamaño de muestra relativamente pequeño y el diseño unicéntrico pueden limitar la generalización de nuestros hallazgos. Los estudios futuros deberían centrarse en validar estos resultados y explorar los mecanismos subyacentes a la asociación entre el LHFC y el remodelado auricular.

5. CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

5.1. Características basales de la población a estudio.

La población estudiada, compuesta mayoritariamente por varones jóvenes y con bajo nivel de comorbilidades, refleja una selección estricta para maximizar los resultados del AVP. La presencia de enfermedad valvular se identificó como un predictor independiente de recurrencia de FA tras ablación con un riesgo de recurrencia más de tres veces superior al de aquellos sin valvulopatía. Este hallazgo subraya la necesidad de una evaluación integral del estado valvular antes del procedimiento y estrategias específicas de manejo en este subgrupo.

Los factores de riesgo cardiovasculares clásicos como HTA, DM, obesidad y AOS no demostraron ser predictores significativos de recurrencia. Este resultado puede estar influido por la selección de pacientes con un perfil clínico favorable y sugiere que estos factores podrían tener un impacto limitado en una población cuidadosamente seleccionada.

La reducción significativa de la duración de la onda P tras el procedimiento sugiere un impacto positivo del AVP en el remodelado auricular y podría correlacionarse con una menor recurrencia a largo plazo.

A pesar de la alta selección poblacional, la tasa de recurrencia arrítmica a largo plazo sigue siendo alta, lo que hace pensar que es necesario mejorar las estrategias de ablación con catéter hacia un enfoque más personalizado.

5.2. Asociación del volumen auricular medido mediante ecocardiograma transtorácico y mediante mapeo electroanatómico.

La medición del VEA mediante EAM se correlaciona con la medición del volumen por ETT. Ambas mediciones han demostrado ser predictoras de recurrencias de FA tras un procedimiento de ablación con catéter.

Sin embargo, el VEA mediante EAM puede ofrecer una medición más precisa y realista del volumen de la AI combinado con propiedades eléctricas, especialmente teniendo en cuenta que la AI es una estructura compleja que, en pacientes con FA, a menudo muestra cierto nivel de dilatación y remodelado.

Además, este método es fácil de realizar en el laboratorio de electrofisiología, no tiene las limitaciones de las ventanas acústicas y es menos dependiente de la pericia del operador en comparación con la ETT. No obstante, dado que es un procedimiento invasivo, su papel para la estratificación del riesgo en la consulta externa está claramente limitado. Su empleo sería más apropiado para pacientes ya seleccionados para la ablación con catéter según las indicaciones clínicas, donde el MEA podría proporcionar información adicional significativa que contribuya a la toma de decisiones terapéuticas individualizadas y la estratificación del riesgo de recurrencias de FA.

5.3. Asociación del bloqueo interauricular inducido y el Volumen Electroanatómico excluido.

El AVP puede inducir trastornos de la conducción interauricular que podrían estar relacionados con el VEA excluido durante el procedimiento por su asociación con el desarrollo de BIA.

El desarrollo de BIA, secundario a un mayor VEA excluido, puede estar vinculado a respuestas clínicas heterogéneas tras el AVP dependientes del equilibrio entre los efectos beneficiosos del aislamiento del sustrato de reentrada y los efectos negativos del deterioro de la conducción. Una ablación antral extensa podría generar trastornos de conducción que expliquen la falta de asociación observada entre las técnicas de ablación antral y ostial con las recurrencias de FA. Este hallazgo subraya la importancia de personalizar la estrategia de ablación para minimizar los efectos adversos.

5.4. El contenido de alta frecuencia en el ECG de superficie como predictor de recurrencia de FA tras ablación con catéter.

Una mayor expresividad de CAF de la onda P en el ECG está asociada con una mayor probabilidad de recurrencia de FA paroxística después de la ablación con catéter. Específicamente, el LHFC ha demostrado tener valor predictivo para identificar a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia de FA. Esto sugiere que el LHFC podría servir como un biomarcador efectivo para personalizar el manejo de los pacientes después de la ablación, incluyendo estrategias de monitorización y tratamiento más adaptadas.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. Published online August 30, 2024;ehae176. doi:10.1093/eurheartj/ehae176
2. Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship With Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(7):e006274. doi:10.1161/CIRCEP.118.006274
3. La Rosa G, Morillo CA, Quintanilla JG, et al. Practical approach for atrial cardiomyopathy characterization in patients with atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2024;77(8):656-666. doi:10.1016/j.rec.2024.02.009
4. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010
5. Alonso A, Alam AB, Kamel H, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in the All of Us Research Program. Santulli G, ed. *PLOS ONE*. 2022;17(3):e0265498. doi:10.1371/journal.pone.0265498
6. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217-221. doi:10.1177/1747493019897870
7. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746-2751. doi:10.1093/eurheartj/eh280
8. Jj GD, J M, Jj M, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *PubMed*. Accessed November 5, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24774588/>
9. Williams BA, Chamberlain AM, Blankenship JC, Hylek EM, Voyce S. Trends in Atrial Fibrillation Incidence Rates Within an Integrated Health Care Delivery System, 2006 to 2018. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2014874. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.14874
10. Brundel BJM, Ai X, Hills MT, Kuipers MF, Lip GYH, De Groot NMS. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primer*. 2022;8(1):21. doi:10.1038/s41572-022-00347-9
11. Staerk L, Wang B, Preis SR, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. Published online April 26, 2018:k1453. doi:10.1136/bmj.k1453
12. Linde C, Bongioni MG, Birgersdotter-Green U, 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 Eur.* 2018;20(10):1565-1565ao. doi:10.1093/europace/euy067

13. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. Published online September 6, 2016:i4482. doi:10.1136/bmj.i4482
14. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(14):1555-1566. doi:10.1177/2047487317715769
15. Koh YH, Lew LZW, Franke KB, et al. Predictive role of atrial fibrillation in cognitive decline: a systematic review and meta-analysis of 2.8 million individuals. *EP Eur.* 2022;24(8):1229-1239. doi:10.1093/europace/euac003
16. Ellinor PT, Yoerger DM, Ruskin JN, MacRae CA. Familial aggregation in lone atrial fibrillation. *Hum Genet.* 2005;118(2):179-184. doi:10.1007/s00439-005-0034-8
17. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(12):2185-2192. doi:10.1016/S0735-1097(03)00465-0
18. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, 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 Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace.* 2022;24(8):1307-1367. doi:10.1093/europace/euac030
19. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace.* 2016;18(10):1455-1490. doi:10.1093/europace/euw161
20. Haïssaguerre M, Quiniou G, Clémenty J. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med.* Published online 1998.
21. 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
22. Klos M, Calvo D, Yamazaki M, et al. Atrial Septopulmonary Bundle of the Posterior Left Atrium Provides a Substrate for Atrial Fibrillation Initiation in a Model of Vagally Mediated Pulmonary Vein Tachycardia of the Structurally Normal Heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(3):175-183. doi:10.1161/CIRCEP.107.760447
23. Cherry EM, Ehrlich JR, Nattel S, Fenton FH. Pulmonary vein reentry—Properties and size matter: Insights from a computational analysis. Accessed September 15, 2024. [https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(07\)00874-0/abstract](https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(07)00874-0/abstract)

24. Jaïs P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive Electrophysiological Properties of Pulmonary Veins in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2002;106(19):2479-2485. doi:10.1161/01.CIR.0000036744.39782.9F
25. Calvo D, Filgueiras-Rama D, Jalife J. Mechanisms and Drug Development in Atrial Fibrillation. Isom LL, ed. *Pharmacol Rev*. 2018;70(3):505-525. doi:10.1124/pr.117.014183
26. Hayashi K, An Y, Nagashima M, et al. Importance of nonpulmonary vein foci in catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12(9):1918-1924. doi:10.1016/j.hrthm.2015.05.003
27. El-Armouche A, Boknik P, Eschenhagen T, et al. Molecular Determinants of Altered Ca²⁺ Handling in Human Chronic Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2006;114(7):670-680. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.636845
28. Vest JA, Wehrens XHT, Reiken SR, et al. Defective Cardiac Ryanodine Receptor Regulation During Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2005;111(16):2025-2032. doi:10.1161/01.CIR.0000162461.67140.4C
29. Wickramasinghe SR, Patel VV. Local Innervation and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2013;128(14):1566-1575. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001596
30. Arora R. Recent Insights Into the Role of the Autonomic Nervous System in the Creation of Substrate for Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(4):850-859. doi:10.1161/CIRCEP.112.972273
31. Calvo D, Rubín J, Pérez D, Morís C. Ablation of Rotor Domains Effectively Modulates Dynamics of Human: Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(12):e005740. doi:10.1161/CIRCEP.117.005740
32. Narayan SM, Krummen DE, Rappel WJ. Clinical Mapping Approach To Diagnose Electrical Rotors and Focal Impulse Sources for Human Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(5):447-454. doi:10.1111/j.1540-8167.2012.02332.x
33. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):204-216. doi:10.1016/S0008-6363(02)00223-7
34. de Groot NMS, Houben RPM, Smeets JL, et al. Electropathological Substrate of Longstanding Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Structural Heart Disease. *Circulation*. 2010;122(17):1674-1682. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910901
35. Guichard JB, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):756-765. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.033
36. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-844. doi:10.1001/jama.1994.03510350050036

37. Okin PM, Hille DA, Larstorp ACK, et al. Effect of Lower On-Treatment Systolic Blood Pressure on the Risk of Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2015;66(2):368-373. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05728
38. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation. *Circ Res*. 2018;122(2):352-368. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311402
39. Santoro F, Di Biase L, Trivedi C, et al. Impact of Uncontrolled Hypertension on Atrial Fibrillation Ablation Outcome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(3):164-173. doi:10.1016/j.jacep.2015.04.002
40. Kim D, Yang PS, Kim TH, et al. Ideal Blood Pressure in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1233-1245. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.076
41. Blum S, Aeschbacher S, Meyre P, et al. Incidence and Predictors of Atrial Fibrillation Progression. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(20):e012554. doi:10.1161/JAHA.119.012554
42. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*. 2015;36(46):3250-3257. doi:10.1093/eurheartj/ehv513
43. Rohla M, Weiss TW, Pecun L, et al. Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *BMJ Open*. 2019;9(3):e022478. doi:10.1136/bmjopen-2018-022478
44. Rossello X, Gil V, Escoda R, et al. Editor's Choice– Impact of identifying precipitating factors on 30-day mortality in acute heart failure patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(7):667-680. doi:10.1177/2048872619869328
45. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GYH. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;203:660-666. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.220
46. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
47. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195
48. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications*. 2018;32(5):501-511. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004

49. Liu C, Fu H, Li J, et al. Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits. *Anadolu Kardiyol Derg Anatol J Cardiol*. Published online August 1, 2012. doi:10.5152/akd.2012.188
50. Chao TF, Suenari K, Chang SL, et al. Atrial Substrate Properties and Outcome of Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation Associated With Diabetes Mellitus or Impaired Fasting Glucose. *Am J Cardiol*. 2010;106(11):1615-1620. doi:10.1016/j.amjcard.2010.07.038
51. Guckel D, Isgandarova K, Bergau L, et al. The Effect of Diabetes Mellitus on the Recurrence of Atrial Fibrillation after Ablation. *J Clin Med*. 2021;10(21):4863. doi:10.3390/jcm10214863
52. Abu-Qaoud MR, Kumar A, Tarun T, et al. Impact of SGLT2 Inhibitors on AF Recurrence After Catheter Ablation in Patients With Type 2 Diabetes. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(10):2109-2118. doi:10.1016/j.jacep.2023.06.008
53. Al-Kaisey AM, Kalman JM. Obesity and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathogenesis and Effect of Weight Loss. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2021;10(3):159-164. doi:10.15420/aer.2021.36
54. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2014;102(2):205-213. doi:10.1093/cvr/cvu045
55. Wong CX, Abed HS, Molaee P, et al. Pericardial Fat Is Associated With Atrial Fibrillation Severity and Ablation Outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(17):1745-1751. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.045
56. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(3):139-152. doi:10.1016/j.jacep.2015.04.004
57. Bm G, Kl H, N D, et al. Impact of body mass index on the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *PubMed*. Accessed September 16, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30279268/>
58. R P, P A, C de A, et al. Impact of Body Mass Index on the Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A European Observational Multicenter Study. *PubMed*. Published online 2019. Accessed September 16, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31581876/>
59. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of Weight Reduction and Cardiometabolic Risk Factor Management on Symptom Burden and Severity in Patients With Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;310(19):2050-2060. doi:10.1001/jama.2013.280521
60. I Y, H K, M Y, et al. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *PubMed*. Accessed September 15, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29657903/>
61. D L, U S, Hr N, M B, K W. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *PubMed*. Accessed September 15, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21457790/>

62. H HH, M F, Po H, et al. Association between left atrial enlargement and obstructive sleep apnea in a general population of 71-year-old men. *PubMed*. Accessed September 15, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28836321/>
63. Hunt TE, Traaen GM, Aakerøy L, et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation in patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *Heart Rhythm*. 2022;19(9):1433-1441. doi:10.1016/j.hrthm.2022.06.016
64. Morseth B, Graff-Iversen S, Jacobsen BK, et al. Physical activity, resting heart rate, and atrial fibrillation: the Tromsø Study. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2307-2313. doi:10.1093/eurheartj/ehw059
65. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical Activity and Incidence of Atrial Fibrillation in Older Adults. *Circulation*. 2008;118(8):800-807. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785626
66. Jin MN, Yang PS, Song C, et al. Physical Activity and Risk of Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study in General Population. *Sci Rep*. 2019;9:13270. doi:10.1038/s41598-019-49686-w
67. Elliott AD, Verdicchio CV, Mahajan R, et al. An Exercise and Physical Activity Program in Patients With Atrial Fibrillation: The ACTIVE-AF Randomized Controlled Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(4):455-465. doi:10.1016/j.jacep.2022.12.002
68. C G, Jml H, Ad E, et al. Alcohol and incident atrial fibrillation - A systematic review and meta-analysis. *PubMed*. Published online 2017. Accessed September 15, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867013/>
69. C L, Th K, Ht Y, et al. Effect of alcohol consumption on the risk of adverse events in atrial fibrillation: from the COmparison study of Drugs for symptom control and complication prEvention of Atrial Fibrillation (CODE-AF) registry. *PubMed*. Published online 2021. Accessed September 15, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33227134/>
70. R P, Da L, R N, Cb de V, Hj C, Gy L. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *PubMed*. Accessed September 15, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299623/>
71. Y T, J N, A K, et al. Alcohol Consumption Reduction and Clinical Outcomes of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *PubMed*. Accessed September 16, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33999699/>
72. M T, A T, T K, et al. Impact of Alcohol Consumption on the Outcome of Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *PubMed*. Published online 2016. Accessed September 16, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27895043/>
73. W Z, P Y, Y S, R W, K H. Association of smoking with the risk of incident atrial fibrillation: A meta-analysis of prospective studies. *PubMed*. Published online 2016. Accessed September 15, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27236125/>
74. Ie A, Lh R, Da L, et al. The impact of smoking on thromboembolism and mortality in patients with incident atrial fibrillation: insights from the Danish Diet, Cancer, and

- Health study. *PubMed*. Published online 2014. Accessed September 15, 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24091709/>
75. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, et al. Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. Accessed September 17, 2024.
[https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(12\)00909-6/abstract](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(12)00909-6/abstract)
 76. L F, N H, M R. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *PubMed*. Accessed September 17, 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19176537/>
 77. Pa W, Rd A, Wb K. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *PubMed*. Accessed September 17, 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1866765/>
 78. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
 79. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Accessed September 17, 2024.
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)62343-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62343-0/abstract)
 80. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. Accessed September 17, 2024.
[https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(10\)60067-0/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(10)60067-0/abstract)
 81. Vc W, MW, V A, et al. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *PubMed*. Accessed September 17, 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31558571/>
 82. Ap M, J L, Gy L, Gh G, C TP, Jb O. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *PubMed*. Accessed September 17, 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22805071/>
 83. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1206-1214. doi:10.1056/NEJMoa1300615
 84. Wang TY, Svensson LG, Wen J, et al. Apixaban or Warfarin in Patients with an On-X Mechanical Aortic Valve. *NEJM Evid*. 2023;2(7):EVIDoa2300067. doi:10.1056/EVIDoa2300067
 85. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease–Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2022;387(11):978-988. doi:10.1056/NEJMoa2209051

86. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992. doi:10.1056/NEJMoa1107039
87. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151. doi:10.1056/NEJMoa0905561
88. Rp G, Ct R, E B, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *PubMed*. Published online 2013. Accessed September 17, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24251359/>
89. Mr P, Kw M, J G, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *PubMed*. Published online 2011. Accessed September 17, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21830957/>
90. K M, Mf I, N G, et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PubMed*. Published online 2019. Accessed September 17, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068485/>
91. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *EP Eur*. 2014;16(7):965-972. doi:10.1093/europace/eut395
92. Ic VG, Hf G, Hj C, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *PubMed*. Published online 2010. Accessed September 18, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20231232/>
93. Ic VG, Ve H, Ha B, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *PubMed*. Published online 2002. Accessed September 18, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12466507/>
94. D.G. Wyse, A.L. Waldo, J.P. DiMarco, M.J. Domanski, Y. Rosenberg, E.B. Schron, J.C. Kellen, H.L. Greene, M.C. Mickel, J.E. Dalquist, and S.D. Corley. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-1833. doi:10.1056/NEJMoa021328
95. Md E, Cv P, JI H, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *PubMed*. Published online 2018. Accessed September 20, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29659797/>
96. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin–warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. Accessed September 20, 2024. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31474-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31474-X/abstract)
97. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(47):3346-3355. doi:10.1093/eurheartj/ehu367

98. Nuotio I, Hartikainen JEK, Grönberg T, Biancari F, Airaksinen KEJ. Time to Cardioversion for Acute Atrial Fibrillation and Thromboembolic Complications. *JAMA*. 2014;312(6):647-649. doi:10.1001/jama.2014.3824
99. A G, M K, S S, M C, P J T. Incidence of Thromboembolic Complications Within 30 Days of Electrical Cardioversion Performed Within 48 Hours of Atrial Fibrillation Onset. *PubMed*. Accessed September 20, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29759870/>
100. C LL, L V, Jf B, J B. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *PubMed*. Published online 2015. Accessed September 22, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25820938/>
101. L V, E A, A T, W J, J B, C LL. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *PubMed*. Published online 2019. Accessed September 22, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31483500/>
102. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-1316. doi:10.1056/NEJMoa2019422
103. Willems S, Borof K, Brandes A, et al. Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J*. 2022;43(12):1219-1230. doi:10.1093/eurheartj/ehab593
104. Crijns HJ, Gelder ICV, Gilst WHV, Hillege H, Gosselink AM, Lie KI. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. Accessed September 22, 2024. [https://www.ajconline.org/article/0002-9149\(91\)90828-9/abstract](https://www.ajconline.org/article/0002-9149(91)90828-9/abstract)
105. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010;303(4):333. doi:10.1001/jama.2009.2029
106. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation: The A4 Study. *Circulation*. 2008;118(24):2498-2505. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582
107. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*. 2014;35(8):501-507. doi:10.1093/eurheartj/ehd457
108. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, et al. Five-Year Outcome of Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Using Termination of Atrial Fibrillation as a Procedural Endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(1):18-24. doi:10.1161/CIRCEP.114.001943
109. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4):305-315. doi:10.1056/NEJMoa2029980
110. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4):316-324. doi:10.1056/NEJMoa2029554

111. Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, et al. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *EP Eur.* 2021;23(7):1033-1041. doi:10.1093/europace/euab029
112. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, et al. Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation or Drug Therapy. *N Engl J Med.* 2023;388(2):105-116. doi:10.1056/NEJMoa2212540
113. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2012;367(17):1587-1595. doi:10.1056/NEJMoa1113566
114. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2): A Randomized Trial. *JAMA.* 2014;311(7):692. doi:10.1001/jama.2014.467
115. Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019;140(22):1779-1788. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042622
116. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2235-2245. doi:10.1056/NEJMoa1602014
117. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(16):1949-1961. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.041
118. Chen S, Pürerfellner H, Meyer C, et al. Rhythm control for patients with atrial fibrillation complicated with heart failure in the contemporary era of catheter ablation: a stratified pooled analysis of randomized data. *Eur Heart J.* 2020;41(30):2863-2873. doi:10.1093/eurheartj/ehz443
119. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;378(5):417-427. doi:10.1056/NEJMoa1707855
120. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation.* 2016;133(17):1637-1644. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406
121. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *EP Eur.* 2024;26(4):euae043. doi:10.1093/europace/euae043
122. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(13):1275. doi:10.1001/jama.2019.0692

123. Bahnson TD, Giczewska A, Mark DB, et al. Association Between Age and Outcomes of Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Atrial Fibrillation: Results From the CABANA Trial. *Circulation*. 2022;145(11):796-804. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055297
124. Bazan V, Arana E, Rubio-Campal JM, Calvo D. Registro español de ablación con catéter. XXIII informe oficial de la Asociación del Ritmo Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (2023). *Rev Esp Cardiol*. Published online August 2024:S0300893224003105. doi:10.1016/j.recesp.2024.07.014
125. Rolf S, Hindricks G, Sommer P, et al. Electroanatomical Mapping Of Atrial Fibrillation: Review Of The Current Techniques And Advances. 7(4).
126. Viera JJB, Lin Y, Lee P, et al. Identification of critical isthmus using coherent mapping in patients with scar-related atrial tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(6):1436-1447. doi:10.1111/jce.14457
127. Kautzner J, Neuzil P, Lambert H, et al. EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(8):1229-1235. doi:10.1093/europace/euv057
128. Le Polain De Waroux JB, Weerasooriya R, Anvardeen K, et al. Low contact force and force-time integral predict early recovery and dormant conduction revealed by adenosine after pulmonary vein isolation. *Europace*. 2015;17(6):877-883. doi:10.1093/europace/euu329
129. Winkle RA, Moskovitz R, Hardwin Mead R, et al. Atrial fibrillation ablation using very short duration 50 W ablations and contact force sensing catheters. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;52(1):1-8. doi:10.1007/s10840-018-0322-6
130. Winkle RA, Mohanty S, Patrawala RA, et al. Low complication rates using high power (45–50 W) for short duration for atrial fibrillation ablations. *Heart Rhythm*. 2019;16(2):165-169. doi:10.1016/j.hrthm.2018.11.031
131. Lee AC, Voskoboinik A, Cheung CC, et al. A Randomized Trial of High vs Standard Power Radiofrequency Ablation for Pulmonary Vein Isolation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(7):1038-1047. doi:10.1016/j.jacep.2022.12.020
132. Kottmaier M, Popa M, Bourier F, et al. Safety and outcome of very high-power short-duration ablation using 70 W for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *EP Eur*. 2020;22(3):388-393. doi:10.1093/europace/euz342
133. Kuck KH, Färnkranz A, Chun KRJ, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2858-2865. doi:10.1093/eurheartj/ehw285
134. Wu C, Li X, Lv Z, et al. Second-generation cryoballoon versus contact force radiofrequency ablation for atrial fibrillation: an updated meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2021;11(1):17907. doi:10.1038/s41598-021-96820-8

135. De Potter T, Klaver M, Babkin A, et al. Ultra-Low Temperature Cryoablation for Atrial Fibrillation: Primary Outcomes for Efficacy and Safety. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(8):1034-1039. doi:10.1016/j.jacep.2022.05.017
136. Verma A, Asivatham SJ, Deneke T, Castellvi Q, Neal RE. Primer on Pulsed Electrical Field Ablation: Understanding the Benefits and Limitations. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14(9). doi:10.1161/CIRCEP.121.010086
137. Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. Ablation of Atrial Fibrillation With Pulsed Electric Fields. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(8):987-995. doi:10.1016/j.jacep.2018.04.005
138. Natale A, Mohanty S, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: indications and future perspective. *Eur Heart J.* Published online September 26, 2024;ehae618. doi:10.1093/eurheartj/ehae618
139. Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, et al. Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2023;389(18):1660-1671. doi:10.1056/NEJMoa2307291
140. Verma A, Haines DE, Boersma LV, et al. Pulsed Field Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: PULSED AF Pivotal Trial. *Circulation.* 2023;147(19):1422-1432. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063988
141. Proietti R, Santangeli P, Di Biase L, et al. Comparative Effectiveness of Wide Antral Versus Ostial Pulmonary Vein Isolation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(1):39-45. doi:10.1161/CIRCEP.113.000922
142. Sousa PA, Barra S, Saleiro C, et al. Ostial vs. wide area circumferential ablation guided by the Ablation Index in paroxysmal atrial fibrillation. *Europace.* 2023;25(6):euad160. doi:10.1093/europace/euad160
143. Sørensen SK, Johannessen A, Worck R, Hansen ML, Hansen J. Radiofrequency Versus Cryoballoon Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Durability of Pulmonary Vein Isolation and Effect on Atrial Fibrillation Burden: The RACE-AF Randomized Controlled Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14(5):e009573. doi:10.1161/CIRCEP.120.009573
144. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(11):2044-2053. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.054
145. Vogler J, Willems S, Sultan A, et al. Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(24):2743-2752. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.088
146. Kistler PM, Chieng D, Sugumar H, et al. Effect of Catheter Ablation Using Pulmonary Vein Isolation With vs Without Posterior Left Atrial Wall Isolation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The CAPLA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329(2):127-135. doi:10.1001/jama.2022.23722
147. Kanitsoraphan C, Rattanawong P, Techorueangwiwat C, et al. The efficacy of posterior wall isolation in atrial fibrillation ablation: A systematic review and meta-

- analysis of randomized controlled trials. *J Arrhythmia*. 2022;38(3):275-286. doi:10.1002/joa3.12698
148. Della Rocca DG, Tarantino N, Trivedi C, et al. Non-pulmonary vein triggers in nonparoxysmal atrial fibrillation: Implications of pathophysiology for catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(8):2154-2167. doi:10.1111/jce.14638
 149. Hayashi K, An Y, Nagashima M, et al. Importance of nonpulmonary vein foci in catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12(9):1918-1924. doi:10.1016/j.hrthm.2015.05.003
 150. Mohanty S, Trivedi C, Gianni C, et al. Procedural findings and ablation outcome in patients with atrial fibrillation referred after two or more failed catheter ablations. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(12):1379-1386. doi:10.1111/jce.13329
 151. Chen H, Li C, Han B, et al. Circumferential Pulmonary Vein Isolation With vs Without Additional Low-Voltage-Area Ablation in Older Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2023;8(8):765-772. doi:10.1001/jamacardio.2023.1749
 152. Huo Y, Gaspar T, Schönbauer R, et al. Low-Voltage Myocardium-Guided Ablation Trial of Persistent Atrial Fibrillation. *NEJM Evid*. 2022;1(11):EVIDoa2200141. doi:10.1056/EVIDoa2200141
 153. Bisbal F, Benito E, Teis A, et al. Magnetic Resonance Imaging-Guided Fibrosis Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(11):e008707. doi:10.1161/CIRCEP.120.008707
 154. Marrouche NF, Wazni O, McGann C, et al. Effect of MRI-Guided Fibrosis Ablation vs Conventional Catheter Ablation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The DECAAF II Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(23):2296-2305. doi:10.1001/jama.2022.8831
 155. Valderrábano M, Peterson LE, Swarup V, et al. Effect of Catheter Ablation With Vein of Marshall Ethanol Infusion vs Catheter Ablation Alone on Persistent Atrial Fibrillation: The VENUS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(16):1620-1628. doi:10.1001/jama.2020.16195
 156. Gökoğlu Y, Mohanty S, Güneş MF, et al. Pulmonary Vein Antrum Isolation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(5):e003660. doi:10.1161/CIRCEP.115.003660
 157. Hung Y, Lo LW, Lin YJ, et al. Characteristics and long-term catheter ablation outcome in long-standing persistent atrial fibrillation patients with non-pulmonary vein triggers. *Int J Cardiol*. 2017;241:205-211. doi:10.1016/j.ijcard.2017.04.050
 158. Chew DS, Black-Maier E, Loring Z, et al. Diagnosis-to-Ablation Time and Recurrence of Atrial Fibrillation Following Catheter Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(4):e008128. doi:10.1161/CIRCEP.119.008128
 159. Chew DS, Jones KA, Loring Z, et al. Diagnosis-to-ablation time predicts recurrent atrial fibrillation and rehospitalization following catheter ablation. *Heart Rhythm O2*. 2022;3(1):23-31. doi:10.1016/j.hroo.2021.11.012

160. Molnár AÁ, Sánta A, Pásztor DT, Merkely B. Atrial Cardiomyopathy in Valvular Heart Disease: From Molecular Biology to Clinical Perspectives. *Cells*. 2023;12(13):1796. doi:10.3390/cells12131796
161. Providencia R, Elliott P, Patel K, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. Published online October 1, 2016. doi:10.1136/heartjnl-2016-309406
162. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J*. 2007;28(7):836-841. doi:10.1093/eurheartj/ehm027
163. Costa FM, Ferreira AM, Oliveira S, et al. Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation. *Int J Cardiol*. 2015;184:56-61. doi:10.1016/j.ijcard.2015.01.060
164. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1984-1989. doi:10.1016/j.ijcard.2012.05.008
165. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *EP Eur*. 2018;20(1):33-42. doi:10.1093/europace/eux013
166. Zhuang J, Wang Y, Tang K, et al. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2012;14(5):638-645. doi:10.1093/europace/eur364
167. López-Gálvez R, Rivera-Caravaca JM, Roldán V, et al. Imaging in atrial fibrillation: A way to assess atrial fibrosis and remodeling to assist decision-making. *Am Heart J*. 2023;258:1-16. doi:10.1016/j.ahj.2022.12.007
168. Froehlich L, Meyre P, Aeschbacher S, et al. Left atrial dimension and cardiovascular outcomes in patients with and without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Published online December 1, 2019. doi:10.1136/heartjnl-2019-315174
169. Cameli M, Lisi M, Righini FM, et al. Usefulness of Atrial Deformation Analysis to Predict Left Atrial Fibrosis and Endocardial Thickness in Patients Undergoing Mitral Valve Operations for Severe Mitral Regurgitation Secondary to Mitral Valve Prolapse. *Am J Cardiol*. 2013;111(4):595-601. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.049
170. Marchandise S, Garnir Q, Scavée C, et al. Frontiers | Prediction of Left Atrial Fibrosis and Success of Catheter Ablation by Speckle Tracking Echocardiography in Patients Imaged in Persistent Atrial Fibrillation. doi:10.3389/fcvm.2022.856796
171. Vera A, Cecconi A, Ximénez-Carrillo Á, et al. Advanced Echocardiography With Left Atrial Strain and Indexed Left Atrial Three-Dimensional Volume for Predicting Underlying Atrial Fibrillation After Cryptogenic Stroke. Accessed November 10, 2024. [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(22\)00994-8/abstract](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(22)00994-8/abstract)

172. Enríquez-Vázquez D, Quintanilla JG, García-Escolano A, et al. Non-invasive electromechanical assessment during atrial fibrillation identifies underlying atrial myopathy alterations with early prognostic value. *Nat Commun*. 2023;14(1):4613. doi:10.1038/s41467-023-40196-y
173. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
174. Vera Sainz A, Jiménez-Borreguero LJ. Aplicaciones clínicas del strain de la aurícula izquierda. *Rev Ecocardiografía Práctica Otras Téc Imagen Cardíaca*. 2023;6(3):12-18. doi:10.37615/retic.v6n3a3
175. Tore D, Faletti R, Biondo A, et al. Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in the Management of Atrial Fibrillation: A Review. *J Imaging*. 2022;8(11):300. doi:10.3390/jimaging8110300
176. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506. doi:10.1001/jama.2014.3
177. Nairn D, Eichenlaub M, Müller-Edenborn B, et al. Differences in atrial substrate localization using late gadolinium enhancement-magnetic resonance imaging, electrogram voltage, and conduction velocity: a cohort study using a consistent anatomical reference frame in patients with persistent atrial fibrillation. *EP Eur*. 2023;25(9):euad278. doi:10.1093/europace/euad278
178. Starek Z, Di Cori A, Betts TR, et al. Baseline left atrial low-voltage area predicts recurrence after pulmonary vein isolation: WAVE-MAP AF results. *Europace*. 2023;25(9):euad194. doi:10.1093/europace/euad194
179. Bergonti M, Spera FR, Ferrero TG, et al. Characterization of Atrial Substrate to Predict the Success of Pulmonary Vein Isolation: The Prospective, Multicenter MASH-AF II (Multipolar Atrial Substrate High Density Mapping in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(1):e027795. doi:10.1161/JAHA.122.027795
180. Quah JX, Dharmapran D, Tiver K, et al. Atrial fibrosis and substrate based characterization in atrial fibrillation: Time to move forwards. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(4):1147-1160. doi:10.1111/jce.14987
181. Bayés De Luna A, Platonov P, Cosio FG, et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol*. 2012;45(5):445-451. doi:10.1016/j.jelectrocard.2012.06.029
182. Johner N, Namdar M, Shah DC. Intra- and interatrial conduction abnormalities: hemodynamic and arrhythmic significance. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;52(3):293-302. doi:10.1007/s10840-018-0413-4
183. O'Neal WT, Zhang ZM, Loehr LR, Chen LY, Alonso A, Soliman EZ. Electrocardiographic Advanced Interatrial Block and Atrial Fibrillation Risk in the General Population. *Am J Cardiol*. 2016;117(11):1755-1759. doi:10.1016/j.amjcard.2016.03.013

184. Nielsen JB, Kühl JT, Pietersen A, et al. P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm*. 2015;12(9):1887-1895. doi:10.1016/j.hrthm.2015.04.026
185. Tse G, Wong CW, Gong M, et al. Predictive value of inter-atrial block for new onset or recurrent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018;250:152-156. doi:10.1016/j.ijcard.2017.09.176
186. Moreno-Weidmann Z, Müller-Edenborn B, Jadidi AS, et al. Easily available ECG and echocardiographic parameters for prediction of left atrial remodeling and atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: A multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(6):1584-1593. doi:10.1111/jce.15013
187. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, et al. Long-term Outcomes in Individuals With Prolonged PR Interval or First-Degree Atrioventricular Block. *JAMA*. 2009;301(24):2571-2577. doi:10.1001/jama.2009.888
188. Park J, Kim T, Lee JS, et al. Prolonged PR Interval Predicts Clinical Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001277. doi:10.1161/JAHA.114.001277
189. Adler A, Rosso R, Chorin E, Havakuk O, Antzelevitch C, Viskin S. Risk stratification in Brugada syndrome: Clinical characteristics, electrocardiographic parameters, and auxiliary testing. *Heart Rhythm*. 2016;13(1):299-310. doi:10.1016/j.hrthm.2015.08.038
190. Morita H, Kusano KF, Miura D, et al. Fragmented QRS as a Marker of Conduction Abnormality and a Predictor of Prognosis of Brugada Syndrome. *Circulation*. 2008;118(17):1697-1704. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.770917
191. Das MK, Suradi H, Maskoun W, et al. Fragmented Wide QRS on a 12-Lead ECG: A Sign of Myocardial Scar and Poor Prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(4):258-268. doi:10.1161/CIRCEP.107.763284
192. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a Fragmented QRS Complex Versus a Q Wave in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2006;113(21):2495-2501. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595892
193. Kang KW, Janardhan AH, Jung KT, Lee HS, Lee MH, Hwang HJ. Fragmented QRS as a candidate marker for high-risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy. Accessed December 6, 2024. [https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(14\)00506-2/abstract](https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(14)00506-2/abstract)
194. Igarashi M, Tada H, Yamasaki H, et al. Fragmented QRS Is a Novel Risk Factor for Ventricular Arrhythmic Events After Receiving Cardiac Resynchronization Therapy in Nonischemic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(3):327-335. doi:10.1111/jce.13139
195. Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, et al. Fibrosis, Connexin-43, and Conduction Abnormalities in the Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(18):1976-1986. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.862
196. Calvo D, Atienza F, Saiz J, et al. Ventricular Tachycardia and Early Fibrillation in Patients With Brugada Syndrome and Ischemic Cardiomyopathy Show Predictable

- Frequency-Phase Properties on the Precordial ECG Consistent With the Respective Arrhythmogenic Substrate. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(5):1133-1143. doi:10.1161/CIRCEP.114.002717
197. Coto H, Maldonado C, Palakurthy P, Flowers NC. Late potentials in normal subjects and in patients with ventricular tachycardia unrelated to myocardial infarction. Accessed December 6, 2024. [https://www.ajconline.org/article/0002-9149\(85\)90381-9/abstract](https://www.ajconline.org/article/0002-9149(85)90381-9/abstract)
 198. Simson MB, Untereker WJ, Spielman SR, et al. Relation between late potentials on the body surface and directly recorded fragmented electrograms in patients with ventricular tachycardia. Accessed December 6, 2024. [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(83\)80020-4/abstract](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(83)80020-4/abstract)
 199. Tereshchenko LG, Josephson ME. Frequency Content and Characteristics of Ventricular Conduction. *J Electrocardiol.* 2015;48(6):933-937. doi:10.1016/j.jelectrocard.2015.08.034
 200. Rosch, A., Schmidbauer, H. WaveletComp: A Guided Tour through the R-Package. Available online: http://www.hs-stat.com/projects/WaveletComp/WaveletComp_guided_tour.pdf.
 201. Morlet J, Arens G, Fourgeau E, Giard D. Wave propagation and sampling theory; Part I, Complex signal and scattering in multilayered media. *Geophysics.* 1982;47(2):203-221. doi:10.1190/1.1441328
 202. Morlet J, Arens G, Fourgeau E, Giard D. Wave propagation and sampling theory; Part II, Sampling theory and complex waves. *Geophysics.* 1982;47(2):222-236. doi:10.1190/1.1441329
 203. Gramatikov B, Brinker J, Yi-chun S, Thakor NV. Wavelet analysis and time-frequency distributions of the body surface ECG before and after angioplasty. *PubMed.* Accessed December 6, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10764935/>
 204. Gramatikov B, Iyer VS. Intra-QRS spectral changes accompany ST segment changes during episodes of myocardial ischemia. *PubMed.* Accessed December 6, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25266140/>
 205. Vassilikos VP, Mantziari L, Dakos G, et al. QRS analysis using wavelet transformation for the prediction of response to cardiac resynchronization therapy: A prospective pilot study. *J Electrocardiol.* 2014;47(1):59-65. doi:10.1016/j.jelectrocard.2013.08.003
 206. Murata H, Ohara T, Kobayashi Y, Miyauchi Y, Katoh T, Mizuno K. Detection of Arrhythmogenic Substrates in Prior Myocardial Infarction Patients with Complete Right Bundle Branch Block QRS Using Wavelet-Transformed ECG. *J Nippon Med Sch.* 2009;76(6):291-299. doi:10.1272/jnms.76.291
 207. García Iglesias D, Roqueñi Gutiérrez N, De Cos F, Calvo D. Analysis of the High-Frequency Content in Human QRS Complexes by the Continuous Wavelet Transform: An Automatized Analysis for the Prediction of Sudden Cardiac Death. *Sensors.* 2018;18(2):560. doi:10.3390/s18020560

208. García-Iglesias D, De Cos FJ, Romero FJ, et al. Spectral Analysis of the QT Interval Increases the Prediction Accuracy of Clinical Variables in Brugada Syndrome. *J Clin Med*. 2019;8(10):1629. doi:10.3390/jcm8101629
209. Stafford PJ, Robinson D, Vincent R. Optimal analysis of the signal averaged P wave in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart*. 1995;74(4):413-418. doi:10.1136/hrt.74.4.413
210. Barbosa PRB, De Souza Bomfim A, Barbosa EC, et al. Spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram of the atrial activation as predictor of recurrence of idiopathic and persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2006;107(3):307-316. doi:10.1016/j.ijcard.2005.03.073
211. Stafford PJ, Turner I, Vincent R. Quantitative analysis of signal-averaged P waves in idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1991;68(8):751-755. doi:10.1016/0002-9149(91)90648-5
212. Yamada T, Fukunami M, Ohmori M, et al. Characteristics of frequency content of atrial signal-averaged electrocardiograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(3):559-563. doi:10.1016/S0735-1097(10)80273-6
213. Calvo D, Filgueiras-Rama D, Jalife J. Propagation of Sinus Waves in the Atrial Architecture. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(9):e005699. doi:10.1161/CIRCEP.117.005699
214. Alcaraz R, Martínez A, Rieta JJ. Role of the P-wave high frequency energy and duration as noninvasive cardiovascular predictors of paroxysmal atrial fibrillation. *Comput Methods Programs Biomed*. 2015;119(2):110-119. doi:10.1016/j.cmpb.2015.01.006
215. Vassilikos V, Dakos G, Chatzizisis YS, et al. Novel non-invasive P wave analysis for the prediction of paroxysmal atrial fibrillation recurrences in patients without structural heart disease. *Int J Cardiol*. 2011;153(2):165-172. doi:10.1016/j.ijcard.2010.08.029
216. 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020;
217. <https://www.r-project.org/>.
218. Markides V, Schilling RJ, Yen Ho S, Chow AWC, Davies DW, Peters NS. Characterization of Left Atrial Activation in the Intact Human Heart. *Circulation*. 2003;107(5):733-739. doi:10.1161/01.CIR.0000048140.31785.02
219. Índice de Envejecimiento por provincia(1489). INE. Accessed January 11, 2025. <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1489>
220. Bajraktari G, Bytyçi I, Henein MY. Left atrial structure and function predictors of recurrent fibrillation after catheter ablation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2020;40(1):1-13. doi:10.1111/cpf.12595

221. Nedios S, Kosiuk J, Koutalas E, et al. Comparison of left atrial dimensions in CT and echocardiography as predictors of long-term success after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;43(3):237-244. doi:10.1007/s10840-015-0010-8
222. T S, S M, M N, et al. Evaluation of interatrial conduction pattern after pulmonary vein isolation using an ultrahigh-resolution electroanatomical mapping system. *PubMed*. Accessed January 11, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35174414/>
223. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2044-2053. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.054
224. Verma A, Jiang C yang, Betts TR, et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1812-1822. doi:10.1056/NEJMoa1408288

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1. Aprobación del Comité Ético



**SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS**

**Comité de Ética de la Investigación del
Principado de Asturias**
Avda. de Roma s/n
33011.-Oviedo
Tfno: 985.10.79.27/985.10.80.28
e-mail: ceicr_asturias@hca.es

Oviedo, 28 de Marzo de 2018

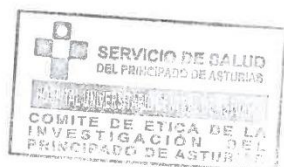
El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación nº80/18, titulado: "ANÁLISIS CUANTITATIVO DE ROTORES COMO CAUSA DE ORGANIZACIÓN JERÁRQUICA EN LA FIBILACIÓN CARDIACA". Investigador Principal Dr. David Calvo Cuervo del S. de Unidad de Arritmias- Cardiología del HUCA.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Los Consentimientos informados deberán firmarse por duplicado (para dejar constancia de ello) y una copia deberá ser archivada con la documentación del estudio.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: Mauricio Telenti Asensio
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias



ANEXO 2. Publicaciones derivadas de la presente Tesis Doctoral



Article

The Electroanatomic Volume of the Left Atrium as a Determinant of Recurrences in Patients with Atrial Fibrillation After Pulmonary Vein Isolation: A Prospective Study

Amaia Martínez León ^{1,2} , David Testa Alonso ^{1,3}, María Salgado ^{1,3}, Ruth Álvarez Velasco ^{1,3} , Minel Soroa ¹, Daniel Gracia Iglesias ^{1,3,*} and David Calvo ^{1,3,4,5}

- ¹ Arrhythmia Unit, Central University Hospital of Asturias, 33011 Oviedo, Spain; amaiamtzleon@gmail.com (A.M.L.); testa84@gmail.com (D.T.A.); msalgadobarq@gmail.com (M.S.); rutilvarez3@gmail.com (R.Á.V.); miguelsoroao@gmail.com (M.S.); dcalvo307@secardiologia.es (D.C.)
- ² University Hospital of Navarra, 31008 Pamplona, Spain
- ³ Institute of Health Research of the Principality of Asturias-Foundation for Health Research and Innovation of the Principality of Asturias (ISPA-FINBA), 33011 Oviedo, Spain
- ⁴ Arrhythmia Unit, San Carlos Clinical Hospital Health Research Institute (IdISSC), 28040 Madrid, Spain
- ⁵ Biomedical Research Center in Network, Cardiovascular Diseases (CIBERCV), 28029 Madrid, Spain
- * Correspondence: danigarciaglesias@gmail.com

Abstract: Background/Objectives: Catheter ablation for atrial fibrillation (AF) is a well-established therapeutic approach for maintaining sinus rhythm, though its efficacy remains suboptimal in certain patients. The left atrium (LA) volume, commonly assessed through transthoracic echocardiography (TTE), is a recognized predictor of AF recurrence after pulmonary vein isolation (PVI). However, the complex three-dimensional structure of the LA makes precise measurement challenging with traditional TTE techniques. Electroanatomic mapping (EAM) offers a more accurate evaluation of LA geometry and volume, which may enhance the prediction of ablation outcomes. **Methods:** This prospective study included 197 patients with AF who were referred for PVI to our center (Hospital Universitario Central de Asturias, Spain) between 2016 and 2020. All participants underwent pre-ablation TTE and EAM to assess the electric active volume (EAV) of the LA. Clinical follow-up included regular Holter monitoring and electrocardiograms to detect AF recurrences. **Results:** The mean age was 56.3 ± 9.67 years, and 34% had persistent AF. The mean LA volumes measured by TTE and the EAV by EAM were 62.86 ± 15.58 mL and 126.75 ± 43.35 mL, respectively, with a moderate positive correlation ($r = 0.49$, $p < 0.001$). AF recurrences were observed in 51.27% of patients over a 36 ± 15 -month follow-up period. Cox regression analyses (univariate and multivariate), Kaplan–Meier curves and log-rank tests were used to illustrate freedom from atrial arrhythmia during follow-up. Both EAV by EAM and TTE volumes were significant predictors of AF recurrence in the univariate analysis (HR 1.002 [1.001–1.003], $p = 0.033$ and HR 1.001 [1.006–1.012], $p < 0.01$, respectively). Among clinical variables, persistent AF was significantly associated with a higher risk of recurrence (HR 1.17 [1.096–1.268], $p = 0.02$). **Conclusions:** EAV of the LA assessment by EAM demonstrates a significant correlation with TTE measurements and is a predictor of AF post-ablation recurrence. In patients selected for catheter ablation, EAV by EAM provides additional insights that could contribute to therapeutic decision-making and risk stratification of AF recurrences.

Keywords: atrial fibrillation; catheter ablation; echocardiography; electroanatomic mapping



Academic Editors: Andrea Frustaci and Jien Jiun Chen

Received: 15 August 2024

Revised: 29 October 2024

Accepted: 10 December 2024

Published: 24 December 2024

Citation: Martínez León, A.; Testa Alonso, D.; Salgado, M.; Álvarez Velasco, R.; Soroa, M.; Gracia Iglesias, D.; Calvo, D. The Electroanatomic Volume of the Left Atrium as a Determinant of Recurrences in Patients with Atrial Fibrillation After Pulmonary Vein Isolation: A Prospective Study. *Biomedicines* **2025**, *13*, 7. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13010007>

Copyright: © 2024 by the authors.

Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license

(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Atrial fibrillation (AF) catheter ablation is a well-established interventional technique for cardiac rhythm control strategy, but it presents suboptimal results in specific patient profiles [1]. Given the high recurrence rate in patients with persistent AF, and up to 20% in those with paroxysmal AF, regardless of whether radiofrequency or cryoballoon ablation is used, additional strategies should be investigated to better identify patients and the ablative techniques they would most likely respond to successfully [2].

Several epidemiological studies have identified various risk factors present in most patients who develop AF, such as hypertension, diabetes mellitus, obstructive sleep apnea, heart failure, obesity, aging, or endocrine disorders [3–5]. These comorbidities predispose patients to structural and histopathological changes in the left atrium (LA), known as atrial cardiomyopathy, which provides the appropriate substrate for the development of AF [6]. In this regard, the size of the left atrium (LA), an indirect parameter of atrial cardiomyopathy, has been established as one of the main predictors of recurrences after Pulmonary Vein Isolation (PVI) [7].

Transthoracic echocardiography (TTE) is currently the most frequently used method to determine LA size. It has been demonstrated that echocardiographic volume measurement using the biplane disk summation technique more closely approximates the true size of the left atrium than the anteroposterior diameter [8–12]. However, in clinical practice, the most widely used dimension is still the LA anteroposterior diameter in long-axis view [13]. As no electrical information is collected, one limitation of TTE measurements is the lack of information about the extent of the relevant tissue related to the AF substrate, such as the extent of the myocardial sleeves into the pulmonary veins.

On the other hand, electroanatomic mapping (EAM) primarily focuses on the precise visualization of mapping catheters without the use of fluoroscopy, allowing for the creation of 3D models of specific cardiac structures, such as the LA, for the evaluation of its geometry and volume [5]. These models, become more accurate as more data points are collected. The latest versions of EAM systems include tools that facilitate the quick and automated creation of these multi-point models during catheter movement. Multipolar catheters further enhance the process by enabling rapid reconstruction of heart chambers and real-time marking of specific anatomical locations. EAM systems also record electrical information at specific points, which can be used for further mapping analyses, including the color-coded visualization of the referenced electrical activation sequence (“activation mapping”) and the unipolar/bipolar electrograms as part of “fractionation mapping” and “voltage mapping” on the model surface. This technique offers the advantages of reduced fluoroscopy exposure and shorter procedure times [14].

In this respect, EAM could be useful as a more realistic marker of the degree of atrial cardiomyopathy and the expected efficacy of a PVI procedure. Diffuse interstitial fibrosis of the LA, often encounters an enlarged LA, contributes to the dispersion of AF-maintaining mechanisms beyond the antrum of the pulmonary veins (PVs) [15], potentially explaining the failure of PV antrum isolation (PVI) in the context of extensive atrial enlargement and remodeling. For example, EAM enables the identification of low-voltage regions, which are linked to areas of fibrosis, increased intercellular space, myofibril loss, and reduced myocardial nuclear density. Several studies support the prognostic value of assessing the low-voltage atrial area through voltage maps during invasive EAM [16,17].

Here, we postulate that the electrically active volume (EAV) using EAM, newly defined as the LA volume determined by the whole electrically identified tissue, can accurately reconstruct the electrically relevant three-dimensional and highly complex structure of the LA, providing a more realistic overview of the substrate, promoting and perpetuating AF in patients. This approach could be particularly valuable to tailor ablation techniques (i.e.,

the decision on when to proceed to extensive or extrapulmonary ablation procedures) and risk stratification of recurrences after the procedure.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

A prospective registry was carried out, including all patients selected for AF ablation at our center, Hospital Universitario Central de Asturias (Spain), in accordance with the recognized recommendations of the European Society of Cardiology for every period of time [7,18].

Inclusion criteria were age, over 18 and under 75 years, and symptomatic paroxysmal or persistent AF despite pharmacological treatment or intolerance to medications. On the other hand, exclusion criteria comprised the presence of significant associated comorbidities such as stage 4 or higher chronic kidney disease, moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease, an active malignancy, or a severe active infection.

All patients underwent comprehensive blood tests, and the most significant clinical parameters before the ablation procedure had been recorded. Clinical follow-up consisted of in-person consultations every 6 months, including a 24-h Holter monitor recording and a 12-lead electrocardiogram (ECG) prior to each visit. To assess clinical recurrences, arrhythmic episodes occurring within the first 3 months post-ablation were not considered (blanking period). AF recurrence was defined as documentation of AF on a 12-lead ECG or AF episode greater than 30 s on a 24-h Holter monitor (Figure 1).

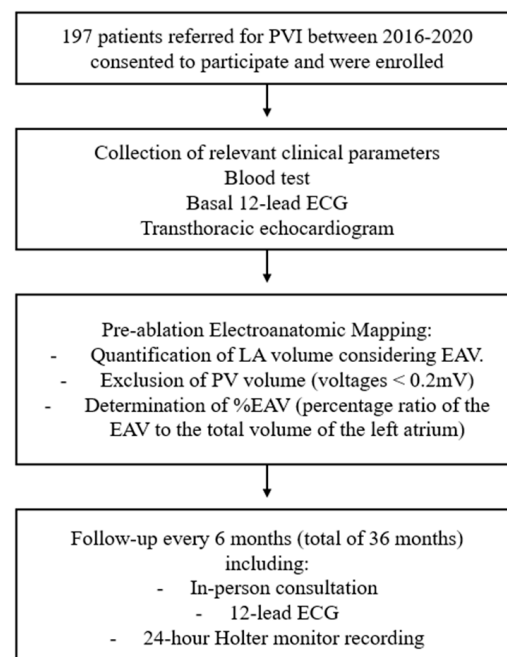


Figure 1. Study design flowchart. EAV, electrically active volume; ECG, electrocardiogram; PV, Pulmonary veins; PVI, Pulmonary vein isolation.

2.2. Electrocardiographic Analysis

A 12-lead resting ECG was recorded for all patients before and after the ablation procedure with the aim of analyzing potential electrocardiographic predictors of arrhythmic recurrence [19]. The analysis was conducted blindly, focusing specifically on the duration of the P wave and the presence of interatrial block criteria [20] (Figure 1).

2.3. Echocardiographic Analysis

Before undergoing PVI, all patients had a standardized transthoracic echocardiogram (TTE) according to the guidelines established by the European Society of Cardiac Imaging [13,21]. This included a comprehensive analysis of LA parameters, with measurements taken for its diameter, area, and volume (Figure 1).

2.4. Electroanatomic Mapping Procedure

The ablation procedure was performed using the Carto3[®] EAM system (Biosense Webster, Inc., Irvine, CA, USA, EE.UU.), along with the Biosense SmartTouch[®] ablation catheter (Biosense Webster, Inc., Irvine, CA, USA, EE.UU.) and the Biosense Pentarray[®] diagnostic catheter (Biosense Webster, Inc., Irvine, CA, USA, EE.UU.). Following pre-ablation EAM, the LA volume was quantified by considering only the electrically active volume (EAV) and excluding the volume corresponding to the pulmonary veins with voltages below 0.2 mV (Figure 2). After completing the isolation, the excluded atrial volume was also quantified, defined as the EAV determined between the external limit of the pulmonary vein set at 0.2 mV and a plane adjacent to the circumferential ablation line. The percentage ratio of the EAV to the total volume of the left atrium (%EAV) was then determined.

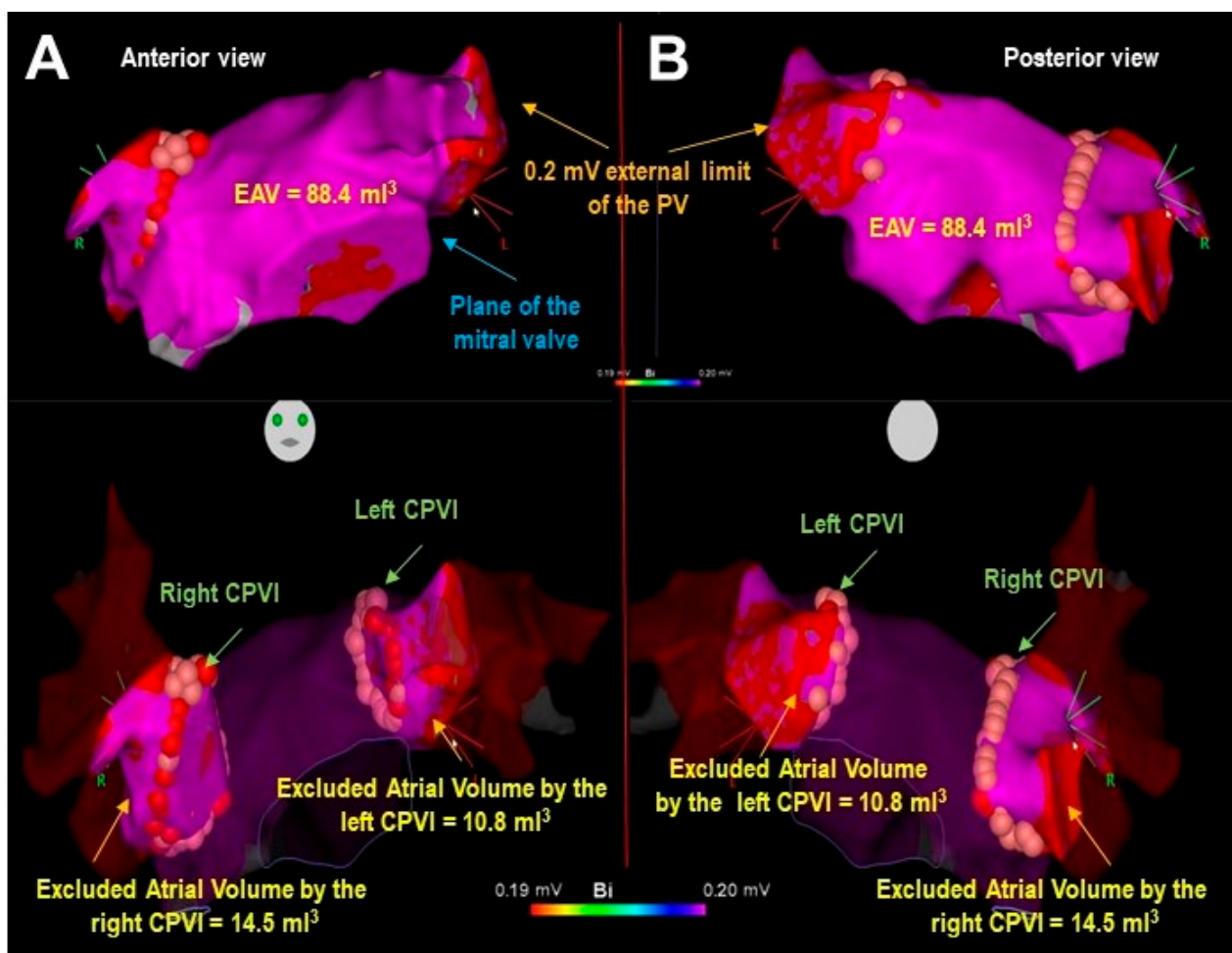


Figure 2. Sample case of left atrial electrically active volume (EAV) quantification using electroanatomic mapping. (A) Anterior view. (B) Posterior view. Upper panels display EAV quantified between the plane of the mitral valve and the external limit of the pulmonary veins (PV) set by voltage mapping at 0.2 mV. Lower panels display quantification of excluded atrial volumes by the circumferential pulmonary vein isolation (CPVI) lines.

According to protocol and current clinical guidelines at each period [7,18], most of the patients received anticoagulation for 3–4 weeks before the procedure and continued it for 2 months afterward.

2.5. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using “R” statistical software [22]. Continuous variables are expressed as mean and standard deviation and categorical variables as absolute value and percentage. For comparison between groups with and without AF recurrence during follow-up, a Student’s t-test was used for continuous variables (after confirming normality) and a Chi-square test for categorical variables: (for absolute frequencies less than five, Fisher’s exact test was used instead).

To evaluate the predictive value of AF recurrence, we applied a multi-step statistical approach. Initially, each variable was analyzed individually using univariate Cox regression to identify those significantly associated with AF recurrence. Variables showing significance in this preliminary screening were subsequently included in a multivariate Cox regression model, which allowed for the assessment of the combined effects of multiple predictors on the time to AF recurrence while adjusting for potential confounders.

Kaplan–Meier survival curves were constructed to illustrate the cumulative freedom from atrial arrhythmia during the follow-up period. The log-rank test was performed to compare recurrence-free survival between groups, identifying any statistically significant differences.

To evaluate the consistency and potential interchangeability of LA volume measurements, Pearson’s correlation coefficient was used to assess the relationship between LA volume as measured by TTE and the EAV by EAM.

Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to compare the predictive capacity of LA volume for AF recurrence based on measurements from TTE and EAV by EAM. The area under the ROC curve (AUC) was calculated for both methods, providing a quantitative assessment of each parameter’s ability to predict AF recurrence post-ablation and offering insight into the discriminative power of each LA volume measurement. Both AUCs were compared using the DeLong statistical test.

3. Results

3.1. Baseline Characteristics

A total of 197 patients referred for PVI between 2016 and 2020 were included, of which 74.11% were men. The mean age was 56.3 ± 9.67 years: 33.17% of them had hypertension, and 15.12% were diagnosed with obstructive sleep apnea. Moreover, 22.93% of the patients had previously undergone PV ablation. It is worth noting that most patients had a CHA2DS2-VASc score of 0 (85 patients, 43%) or 1 (70 patients, 35.5%), and this is the reason for the low rate of prior anticoagulation before the procedure. By “cardiomyopathy”, we are referring to all patients who were diagnosed with a cardiac condition beyond AF itself. Among these, the three most common conditions we encountered were heart failure (10.73%), coronary artery disease (2.93%), and valvular heart disease (4.39%). Other cardiomyopathies, such as hypertrophic cardiomyopathy, Brugada syndrome, or aortic dilation, were less frequent in our sample and therefore are not specified separately. The rest of baseline characteristics of the study population are shown in Table 1.

Table 1. Basal characteristics of analyzed patients. AF, Atrial Fibrillation; EAM, electroanatomic mapping; EAV, electrically active volume; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TTE, transthoracic echocardiography.

	N (%) /Med (SD)
Male	146 (74.11)
Age (years)	56.3 (9.67)
Body mass index (kg/m ²)	28.88 (6.81)
Hypertension	68 (33.17)
Diabetes	9 (4.39)
Obstructive Sleep Apnea	31 (15.12)
Stroke	10 (4.88)
Creatinine clearance (mL/min)	101.01 (25.58)
Previous diagnosed cardiomyopathy (total)	48 (23.41)
- Heart Failure	22 (10.73)
- Coronary Artery Disease	6 (2.93)
- Valvular Disease	9 (4.39)
Persistent Atrial Fibrillation	70 (34.15)
Prior AF Ablation	47 (22.93)
Concurrent Typical Atrial Flutter	38 (18.54)
Antiarrhythmic (Prior ablation)	112 (54.63)
Beta-blocker (Prior ablation)	134 (65.37)
Oral anticoagulation > 3–4 weeks prior ablation	135 (65.85)
Antiarrhythmic (After ablation)	159 (77.56)
Beta-blocker (After ablation)	131 (63.9)
Oral anticoagulation (After ablation)	196 (95.61)
Number of failed antiarrhythmic drugs	1.04 (0.82)
Left Atrial diameter parasternal long axis (cm)	3.86 (0.6)
Left Atrial volume by TTE (mL)	62.86 (15.58)
Right Atrial minor axis diameter 4-chamber view (cm)	4.55 (2.76)
Left Ventricle Ejection fraction (%)	60.09 (10.09)
TAPSE (cm)	2.6 (1.97)
EAV by EAM (Carto) (mL)	126.75 (43.35)
Excluded EAV (mL)	49.55 (17.18)
Excluded EAV (Percentage)	28.26 (7.78)
P wave duration (ms)	120.99 (15.11)
Biphasic P Wave (inferior leads)	50 (24.39)
Biphasic P Wave (right precordial leads)	45 (21.95)
Interatrial block	33 (16.1)
PR interval (ms)	171.59 (26.68)

3.2. Correlation of LA Volumes

The mean LA volume measured by TTE was 62.86 ± 15.58 mL, and the EAV by the EAM was 126.75 ± 43.35 mL, with an excluded volume percentage of $28.26 \pm 7.78\%$. A positive linear relationship ($r = 0.49$) was observed between volume measurements by TTE and EAV by EAM, which was statistically significant with $p < 0.001$, although of weak magnitude (Figure 3). In 33 patients (15.74%), it was not possible to measure EAV by EAM, while in 99 patients (50.25%), the LA volume measurement by TTE was not reliable.

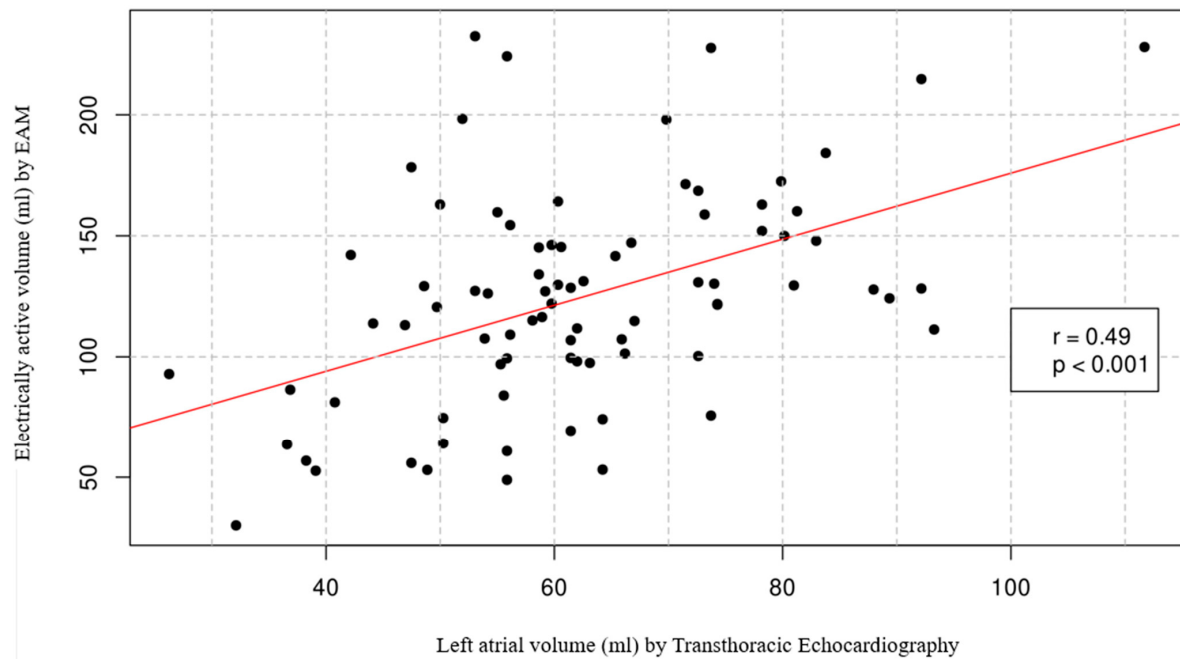


Figure 3. Comparison between Left Atrial volume measured with transthoracic echocardiography and the electrically active volume by EAM. The regression line is plotted in red. EAM: electroanatomic mapping.

3.3. Predictors of AF Recurrence

Table 2 presents the comparison of analyzed parameters between the group that experienced arrhythmic recurrence and the group that remained event-free during follow-up, as assessed in the univariate Cox regression analysis. Arrhythmic recurrence occurred in 101 patients (51.27%) over a 36 ± 15 -month follow-up period. In univariate logistic regression, EAV by EAM (HR 1.002 [1.001–1.003], $p = 0.033$) and LA volume by TTE (HR 1.001 [1.006–1.012], $p < 0.01$) were predictors of AF recurrence. Among the analyzed clinical variables, only the presence of persistent AF predicted a higher risk of recurrence (HR 1.17 [1.096–1.268], $p = 0.02$). The LA anteroposterior diameter by TTE was not a recurrence predictor. In the multivariate Cox regression analysis, only the LA volume measured by TTE remained an independent predictor of AF recurrence (HR 1.023 [1.011–1.035], $p = 0.05$).

Table 2. Comparison of analyzed parameters between patients with or without AF recurrence. AF, Atrial Fibrillation; EAM, electroanatomic mapping; EAV, electrically active volume.

	Recurrence	No Recurrence	<i>p</i>
	N (%) /Med (SD)	N (%) /Med (SD)	
Male	84 (71.79)	64 (80)	0.254
Age (years)	57.18 (9.59)	55.02 (9.69)	0.126
Body mass index (kg/m ²)	29.19 (7.97)	28.43 (4.61)	0.405
Hypertension	41 (35.04)	27 (33.75)	0.972
Diabetes	8 (6.84)	1 (1.25)	0.086
Sleep Apnea	18 (15.38)	13 (16.25)	1
Stroke	7 (5.98)	3 (3.75)	0.743
Creatinine clearance (mL/min)	100.39 (26.88)	101.91 (24.02)	0.681
Heart Failure	17 (14.53)	5 (6.25)	0.114
Coronary Artery Disease	2 (1.71)	4 (5)	0.226
Valvular Disease	8 (6.84)	1 (1.25)	0.086
Creatinine clearance (mL/min)	100.39 (26.88)	101.91 (24.02)	0.681
Heart Failure	17 (14.53)	5 (6.25)	0.114
Coronary Artery Disease	2 (1.71)	4 (5)	0.226

Table 2. Cont.

	Recurrence	No Recurrence	<i>p</i>
	N (%) /Med (SD)	N (%) /Med (SD)	
Valvular Disease	8 (6.84)	1 (1.25)	0.086
Persistent Atrial Fibrillation	49 (41.88)	21 (26.25)	0.036
Prior AF Ablation	34 (29.06)	13 (16.25)	1
Concurrent Typical Atrial Flutter	24 (20.51)	14 (17.5)	0.732
CHADSVasc	0.96 (0.95)	0.72 (0.94)	0.092
HASBLEED	0.17 (0.4)	0.07 (0.31)	0.057
Antiarrhythmic (Prior ablation)	64 (54.7)	48 (60)	0.554
Beta-blocker (Prior ablation)	79 (67.52)	55 (68.75)	0.979
Oral anticoagulation (Prior ablation)	87 (74.36)	48 (60)	0.048
Antiarrhythmic (After ablation)	94 (80.34)	65 (81.25)	1
Beta-blocker (After ablation)	76 (64.96)	55 (68.75)	0.689
Oral anticoagulation (After ablation)	117 (100)	79 (98.75)	0.848
Number of failed antiarrhythmic drugs	1.03 (0.85)	1.05 (0.78)	0.893
Left Atrial diameter (cm)	3.91 (0.56)	3.82 (0.62)	0.497
Left Atrial area (cm ²)	23.64 (5.59)	20.42 (4.91)	0.004
Left Atrial volume (mL)	66.03 (15.61)	57.01 (13.71)	0.004
Right Atrial diameter (cm)	4.29 (2.29)	4.78 (3.2)	0.503
Right Atrial area (cm ²)	18.12 (6.62)	16.92 (5.33)	0.397
Left Ventricle Ejection fraction (%)	59 (9.75)	61.76 (10.37)	0.185
TAPSE (cm)	2.77 (2.47)	2.32 (0.58)	0.24
EAV by EAM (mL)	133.17 (45.81)	118.76 (38.93)	0.03
Excluded EAV by EAM (Percentage)	27.91 (7.91)	28.69 (7.65)	0.533
P wave duration (ms)	122.09 (14.15)	119.82 (16.13)	0.45
Biphasic P Wave (inferior leads)	27 (23.08)	23 (28.75)	<0.01
Biphasic P Wave (right precordial leads)	18 (15.38)	27 (33.75)	<0.01
PR interval (ms)	175.02 (28.85)	167.96 (23.93)	0.179

In the survival analysis, patients with a smaller LA volume showed greater AF-free survival, whether measured by EAV by EAM (23.27 ± 13.59 months if LA < 145 mL vs. 24.11 ± 16.3 months if LA > 145 mL) or by TTE (26.22 ± 18.43 months if LA < 60 mL vs. 27.26 ± 19.09 months for LA > 60 mL (Figure 4).

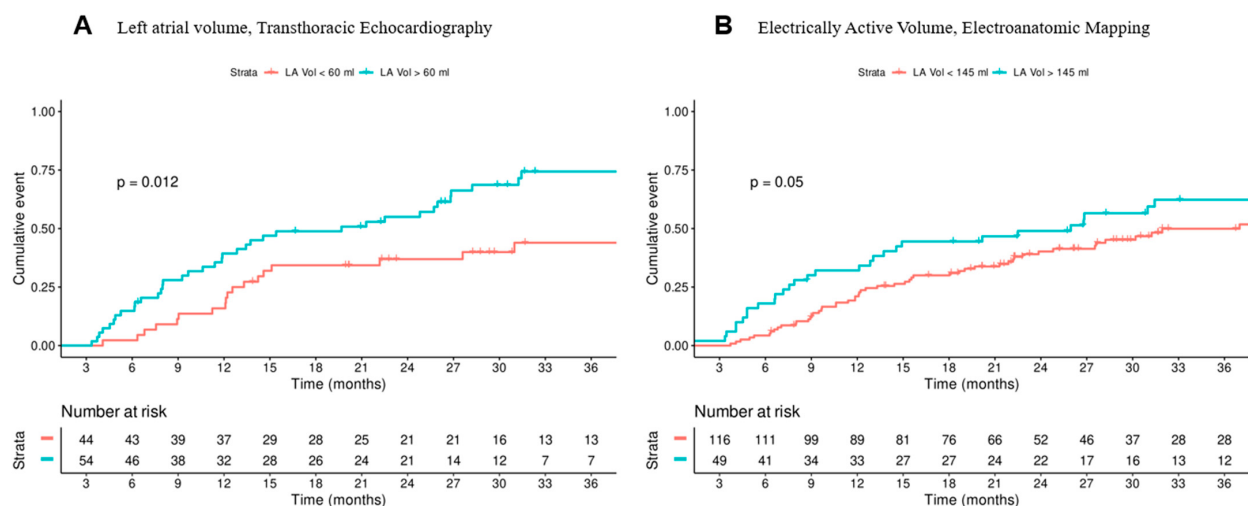


Figure 4. Cumulative risk of Atrial Fibrillation recurrence during follow-up depending on Left Atrial (LA) volume. (A) LA volume measured by transthoracic echocardiography; red indicates LA volume <60 mL and blue indicates LA volume >60 mL. (B) Electrically active volume (EAV) measured by electroanatomic mapping; red indicates EAV <145 mL, and blue indicates EAV >145 mL.

The ROC curves used to predict AF recurrence after ablation indicate no statistically significant difference between the AUC for EAV by EAM (AUC = 0.65) and the LA volume by TTE (AUC = 0.6), with $p = 0.49$, as shown in Figure 5.

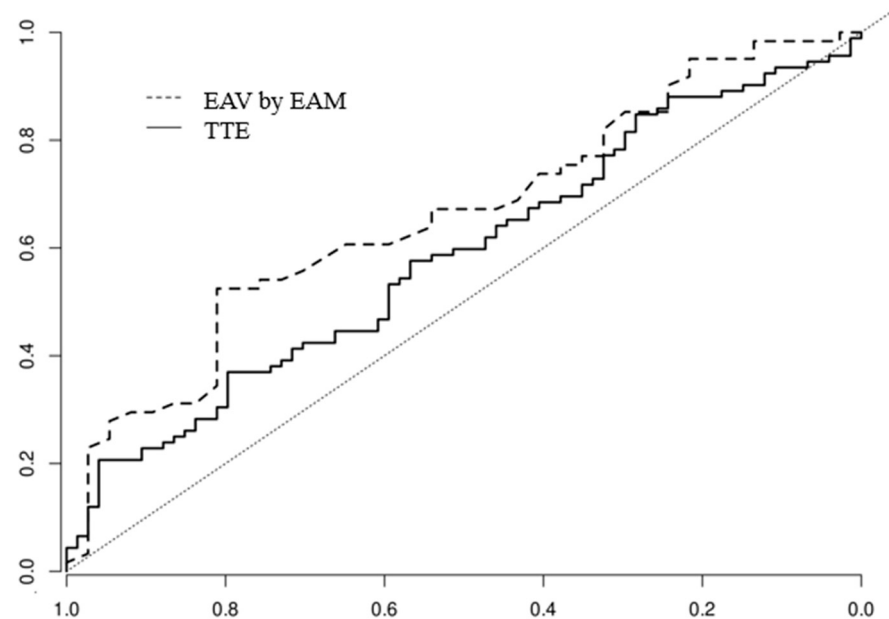


Figure 5. Comparative ROC curves of measurements by transthoracic echocardiography (TTE) and electrically active volume measured by electroanatomic mapping (EAV by EAM), demonstrating similar predictive capabilities for both diagnostic tests.

4. Discussion

The most interesting results from this study are the correlation between the LA volume measured by TTE and EAV by EAM using the Carto3[®] EAM system (Biosense Webster, Inc., Irvine, CA, USA, EE.UU.) and the relationship of volumes obtained by EAM with AF recurrences. Given that LA volume measurements by EAM and TTE are shown to be comparable, the multivariate analysis cannot be statistically significant for both measurements. Despite both techniques displaying similar diagnostic yield, the echocardiography volume was not possible to be obtained in a higher part of the patients due to constraints of the technique. Other predictors of AF recurrence analyzed in our sample are consistent with currently available evidence, with the exception of the LA anteroposterior diameter which displays no predictive capabilities.

Catheter ablation of paroxysmal and persistent AF is a well-established treatment for preventing recurrences. It has demonstrated to be both safe and superior to antiarrhythmic drugs in maintaining sinus rhythm (SR) and ameliorating symptoms [23–26]. However, the rate of arrhythmic recurrence after this procedure is not negligible and depends on a complex interaction of factors including the duration and type of AF and comorbidities such as hypertension, diabetes, or sleep apnea, which are modifiable factors [4,5,7].

Moreover, morphological and functional changes in LA tissue are both a cause and consequence of AF, increasing the risk of perpetuating the arrhythmia and promoting recurrence after catheter ablation [6]. To predict the risk of arrhythmic recurrence associated with this atrial cardiomyopathy, several echocardiographic parameters have been evaluated. The most classic and consistently reliable parameter is the anteroposterior diameter of the LA in the parasternal long-axis view ≥ 50 mm [11,27], although it is an imprecise measure considering that the LA is a three-dimensional structure that in patients with AF often shows some degree of dilation and remodeling. Thus, it has been proposed that an indexed LA volume ≥ 64 mL/m² obtained by TTE may be a more reliable and consistent measure

to predict arrhythmic recurrence, as well as the global atrial longitudinal strain in SR [8–12]. However, echocardiographic measurements are highly dependent on both the patient's acoustic window and the operator's proficiency, as is evident in this study where reliable measurements of the LA volume were unobtainable in half of the patients.

While it is true that 2D echocardiographic measurements of the LA volume are relatively easy to perform, their reliability can be questionable in some cases. To obtain the data for our study, we relied on the reports and images analyzed by the cardiac imaging experts at our center. We identified a significant limitation: Obtaining the atrial measurement in the apical two-chamber view necessary for calculating atrial volume using the biplane disk summation algorithm recommended by the current Chamber Quantification Guidelines [13] was challenging in many patients due to the difficulty in acquiring an acceptable echocardiographic window. Consequently, in many reports, the atrial measurements provided were the anteroposterior diameter in the parasternal long-axis view or the area in the apical four-chamber view, rather than the biplane volume. As previously explained, although these measurements also reflect atrial cardiopathy, recent literature suggests that they are less relevant for predicting AF recurrences compared to atrial volume [13,28], and in our study, they were not statistically significant for predicting AF recurrence in the multivariate analysis. Moreover, we would like to emphasize that the volume obtained by 2D echocardiography assumes a three-dimensional measurement of a complex structure with the inherent errors that this can entail.

Advanced imaging studies using Computed Tomography or Magnetic Resonance Imaging have shown promising results [29,30], offering the advantage of being performed before the ablation procedure. Our study emphasizes the need for realistically adjusted volumetric measurements of the complex three-dimensional structure of the LA, as achieved with EAM, which in our experience, could be obtained quickly, easily, and reliably in nearly all patients during the electrophysiological study.

Several studies have demonstrated the prognostic value of the extent of low-voltage areas during invasive EAM. Low-voltage areas are defined as those $<0.5\text{mV}$ in SR or $<0.24\text{ mV}$ in AF. An extension $>5\%$ in paroxysmal AF or $>15\%$ in persistent AF increases the risk of recurrence after catheter ablation [16,17]. However, the value of EAV by EAM as a potential predictor of AF recurrence after catheter ablation and its correlation with LA volume measured by TTE had not been analyzed until now. High density EAM is widely used today during invasive electrophysiological procedures [14,15]. It provides opportunities to study accurate geometrical configuration of the left atrium combined with electrical properties, which altogether approximate the extent of atrial remodeling [3,4,6,31]. On the contrary, geometrical characterization itself, as provided by echocardiography or other imaging modalities, lack opportunities to study functional electrophysiological properties which in turn are essential determinants of arrhythmia recurrences. For example, imaging modalities cannot approximate how much of the PV and PV antrum must be included as part of the atrial anatomy. Our study introduces an effective technique to combine geometry and electrophysiology based on accurate anatomy and detailed electrical extension. As previously postulated, EAV by EAM can accurately reconstruct the electrically relevant three-dimensional and highly complex structure of the LA, providing a more realistic overview of the substrate promoting and perpetuating AF in patients and paving the way for better tailoring of ablative techniques and prediction of arrhythmic recurrences following invasive procedures.

Limitations

This is a single-center study where patient selection for PV ablation is relatively rigorous in terms of age, echocardiographic measures of the LA, and associated comorbidity.

Therefore, the rate of AF recurrence after the procedure might be underestimated compared to other centers with more lenient patient inclusion criteria.

Moreover, echocardiographic measurements were performed by different independent operators as part of routine clinical practice and collected prospectively. Although it faithfully reflects the reality of clinical work, it is not free from operator-dependent variability in measurements. Lastly, the extension of scar tissue in the atria is a relevant parameter that has not been addressed in the present study.

5. Conclusions

Measurement of EAV by EAM correlates to volume measurement by TTE. Both measurements have proven to be predictors of AF recurrence after a catheter ablation procedure. However, EAV by EAM can offer a more accurate and realistic measurement of LA volume combined with electrical properties, especially since this is a complex structure that, in patients with AF, often shows some level of remodeling. Additionally, this method is easy to perform in the electrophysiology lab, does not have the limitations of acoustic windows, and is less dependent on the operator's skill compared to TTE. Nonetheless, given that it is an invasive procedure, its role for risk stratification at the outpatient clinic is clearly limited. We postulate that it would be more appropriately reserved for patients already selected for catheter ablation based on clinical indications, where EAM could provide significant additional insights that contribute to therapeutic decision-making (i.e., the decision on when to proceed to extensive or extrapulmonary ablation procedures) and risk stratification of AF recurrences.

Author Contributions: Conceptualization, D.G.I. and D.C.; Methodology, D.C.; Software, D.G.I. and D.T.A.; Validation, A.M.L., D.G.I. and D.C.; Formal Analysis, A.M.L., D.G.I. and D.C.; Investigation, A.M.L., M.S. (Minel Soroa), R.Á.V. and M.S. (María Salgado); Resources, A.M.L. and D.C.; Data Curation, D.G.I.; Writing—Original Draft Preparation, A.M.L.; Writing—Review and Editing, D.G.I. and D.C.; Visualization, D.G.I.; Supervision, D.C.; Project Administration, A.M.L., D.G.I. and D.C.; Funding Acquisition, D.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Partially supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III, Spain (PI18/01268; PI23/00520) and the Heart Rhythm Society of the Spanish Society of Cardiology (04/2019) to David Calvo and research funds from the Institute of Health Research of the Principality of Asturias—Foundation for Health Research and Innovation of the Principality of Asturias (ISPA-FINBA) Project 2019-MEDTRONIC-GAIGD.

Institutional Review Board Statement: This article complies with the ethics and integrity policies of Institute of Health Research of the Principality of Asturias, Central and University Hospital of Asturias, ensuring proper conduct in data collection, analysis, and reporting (Approval Number: n°80/18, in Oviedo, on 28 March 2018).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Data Availability Statement: Data are available upon request from the corresponding author.

Acknowledgments: We thank the Electrophysiology and Arrhythmia Team at the Hospital Universitario Central de Asturias.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Calvo, D.; Filgueiras-Rama, D.; Jalife, J. Mechanisms and Drug Development in Atrial Fibrillation. *Pharmacol. Rev.* **2018**, *70*, 505–525. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Sørensen, S.K.; Johannessen, A.; Worck, R.; Hansen, M.L.; Hansen, J. Radiofrequency Versus Cryoballoon Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Durability of Pulmonary Vein Isolation and Effect on Atrial Fibrillation Burden: The RACE-AF Randomized Controlled Trial. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* **2021**, *14*, e009573. [\[CrossRef\]](#)
- Goette, A.; Kalman, J.M.; Aguinaga, L.; Akar, J.; Cabrera, J.A.; Chen, S.A.; Chugh, S.S.; Corradi, D.; D’Avila, A.; Dobrev, D.; et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Europace* **2016**, *18*, 1455–1490. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- La Rosa, G.; Morillo, C.A.; Quintanilla, J.G.; Doltra, A.; Mont, L.; Rodríguez-Mañero, M.; Sarkozy, A.; Merino, J.L.; Vivas, D.; Datino, T.; et al. Practical approach for atrial cardiomyopathy characterization in patients with atrial fibrillation. *Rev. Esp. Cardiol. Engl. Ed.* **2024**, *77*, 656–666. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Tzeis, S.; Gerstenfeld, E.P.; Kalman, J.; Saad, E.B.; Sepehri Shamloo, A.; Andrade, J.G.; Barbhaiya, C.R.; Baykaner, T.; Boveda, S.; Calkins, H.; et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace* **2024**, *26*, euae043. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Guichard, J.B.; Nattel, S. Atrial Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *70*, 756–765. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Van Gelder, I.C.; Rienstra, M.; Bunting, K.V.; Casado-Arroyo, R.; Caso, V.; Crijns, H.J.; De Potter, T.J.; Dwight, J.; Guasti, L.; Hanke, T.; et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* **2024**, *45*, ehae176.
- Zhuang, J.; Wang, Y.; Tang, K.; Li, X.; Peng, W.; Liang, C.; Xu, Y. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace* **2012**, *14*, 638–645. [\[CrossRef\]](#)
- Njoku, A.; Kannabhiran, M.; Arora, R.; Reddy, P.; Gopinathannair, R.; Lakkireddy, D.; Dominic, P. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: A meta-analysis. *Europace* **2018**, *20*, 33–42. [\[CrossRef\]](#)
- Froehlich, L.; Meyre, P.; Aeschbacher, S.; Blum, S.; Djokic, D.; Kuehne, M.; Osswald, S.; Kaufmann, B.A.; Conen, D. Left atrial dimension and cardiovascular outcomes in patients with and without atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart* **2019**, *105*, 1884–1891. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- D’Ascenzo, F.; Corleto, A.; Biondi-Zoccai, G.; Anselmino, M.; Ferraris, F.; Di Biase, L.; Natale, A.; Hunter, R.J.; Schilling, R.J.; Miyazaki, S.; et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: A meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* **2013**, *167*, 1984–1989. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Costa, F.M.; Ferreira, A.M.; Oliveira, S.; Santos, P.G.; Durazzo, A.; Carmo, P.; Santos, K.R.; Cavaco, D.; Parreira, L.; Morgado, F.; et al. Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation. *Int. J. Cardiol.* **2015**, *184*, 56–61. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Lang, R.M.; Badano, L.P.; Mor-Avi, V.; Afilalo, J.; Armstrong, A.; Ernande, L.; Flachskampf, F.A.; Foster, E.; Goldstein, S.A.; Kuznetsova, T.; et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2015**, *28*, 1–39.e14. [\[CrossRef\]](#)
- Rolf, S.; Hindricks, G.; Sommer, P.; Richter, S.; Arya, A.; Bollmann, A.; Kosiuk, J.; Koutalas, E. Electroanatomical Mapping of Atrial Fibrillation: Review of The Current Techniques and Advances. *J. Atr. Fibrillation* **2014**, *7*, 1140.
- Calvo, D.; Rubín, J.; Pérez, D.; Moris, C. Ablation of Rotor Domains Effectively Modulates Dynamics of Human: Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* **2017**, *10*, e005740. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Starek, Z.; Di Cori, A.; Betts, T.R.; Clerici, G.; Gras, D.; Lyan, E.; Della Bella, P.; Li, J.; Hack, B.; Zitella Verbick, L.; et al. Baseline left atrial low-voltage area predicts recurrence after pulmonary vein isolation: WAVE-MAP AF results. *Europace* **2023**, *25*, eua194. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Bergonti, M.; Spera, F.R.; Ferrero, T.G.; Nsahlai, M.; Bonomi, A.; Tijssens, M.; Boris, W.; Saenen, J.; Huybrechts, W.; Miljoen, H.; et al. Characterization of Atrial Substrate to Predict the Success of Pulmonary Vein Isolation: The Prospective, Multicenter MASH-AF II (Multipolar Atrial Substrate High Density Mapping in Atrial Fibrillation) Study. *J. Am. Heart Assoc.* **2023**, *12*, e027795. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Hindricks, G.; Potpara, T.; Dagres, N.; Arbelo, E.; Bax, J.J.; Blomström-Lundqvist, C.; Boriani, G.; Castella, M.; Dan, G.A.; Dilaveris, P.E.; et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* **2020**, *42*, 373–498. [\[CrossRef\]](#)
- Chousou, P.A.; Chattopadhyay, R.; Tsampasian, V.; Vassiliou, V.S.; Pugh, P.J. Electrocardiographic Predictors of Atrial Fibrillation. *Med. Sci.* **2023**, *11*, 30. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

20. Bayés de Luna, A.; Platonov, P.; Cosio, F.G.; Cygankiewicz, I.; Pastore, C.; Baranowski, R.; Bayés-Genis, A.; Guindo, J.; Viñolas, X.; Garcia-Niebla, J.; et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: A consensus report. *J. Electrocardiol.* **2012**, *45*, 445–451. [\[CrossRef\]](#)
21. Mitchell, C.; Rahko, P.S.; Blauwet, L.A.; Canaday, B.; Finstuen, J.A.; Foster, M.C.; Horton, K.; Ogunyankin, K.O.; Palma, R.A.; Velazquez, E.J. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2019**, *32*, 1–64. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. The R Project for Statistical Computing. Available online: <https://www.r-project.org/> (accessed on 1 January 2016).
23. Jaïs, P.; Cauchemez, B.; Macle, L.; Daoud, E.; Khairy, P.; Subbiah, R.; Hocini, M.; Extramiana, F.; Sacher, F.; Bordachar, P.; et al. Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation: The A4 Study. *Circulation* **2008**, *118*, 2498–2505. [\[CrossRef\]](#)
24. Mark, D.B.; Anstrom, K.J.; Sheng, S.; Piccini, J.P.; Baloch, K.N.; Monahan, K.H.; Daniels, M.R.; Bahnson, T.D.; Poole, J.E.; Rosenberg, Y.; et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients with Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2019**, *321*, 1275. [\[CrossRef\]](#)
25. Mont, L.; Bisbal, F.; Hernandez-Madrid, A.; Perez-Castellano, N.; Vinolas, X.; Arenal, A.; Arribas, F.; Fernandez-Lozano, I.; Bodegas, A.; Cobos, A.; et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: A multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur. Heart J.* **2014**, *35*, 501–507. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Morillo, C.A.; Verma, A.; Connolly, S.J.; Kuck, K.H.; Nair, G.M.; Champagne, J.; Sterns, L.D.; Beresh, H.; Healey, J.S.; Natale, A.; et al. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2): A Randomized Trial. *JAMA* **2014**, *311*, 692. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Bajraktari, G.; Bytyçi, I.; Henein, M.Y. Left atrial structure and function predictors of recurrent fibrillation after catheter ablation: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* **2020**, *40*, 1–13. [\[CrossRef\]](#)
28. López-Gálvez, R.; Rivera-Caravaca, J.M.; Roldán, V.; Orenes-Piñero, E.; Esteve-Pastor, M.A.; López-García, C.; Saura, D.; Gonzalez, J.; Lip, G.Y.; Marin, F. Imaging in atrial fibrillation: A way to assess atrial fibrosis and remodeling to assist decision-making. *Am. Heart J.* **2023**, *258*, 1–16. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Nedios, S.; Kosiuk, J.; Koutalas, E.; Kornej, J.; Sommer, P.; Arya, A.; Richter, S.; Rolf, S.; Husser, D.; Hindricks, G.; et al. Comparison of left atrial dimensions in CT and echocardiography as predictors of long-term success after catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **2015**, *43*, 237–244. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Tore, D.; Faletti, R.; Biondo, A.; Carisio, A.; Giorgino, F.; Landolfi, I.; Rocco, K.; Salto, S.; Santonocito, A.; Ullo, F.; et al. Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in the Management of Atrial Fibrillation: A Review. *J. Imaging* **2022**, *8*, 300. [\[CrossRef\]](#)
31. de Groot, N.M.; Houben, R.P.; Smeets, J.L.; Boersma, E.; Schotten, U.; Schalij, M.J.; Crijns, H.; Allessie, M.A. Electropathological Substrate of Longstanding Persistent Atrial Fibrillation in Patients with Structural Heart Disease. *Circulation* **2010**, *122*, 1674–1682. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

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

Scientific letter

Interatrial conduction block as a consequence of wide antral pulmonary vein isolation

Bloqueo de la conducción interauricular como consecuencia del aislamiento antral ampliado de las venas pulmonares

To the Editor,

Pulmonary vein isolation (PVI) is a standard treatment for atrial fibrillation (AF), but technical approaches remain a topic of debate. While the antrum of the pulmonary veins plays a crucial role in providing the substrate for re-entry phenomena that sustain AF episodes,¹ recent research has failed to demonstrate significant clinical differences between wide antral and ostial PVI in patients with paroxysmal AF.² This study aimed to analyze the relationship between the extent of wide antral PVI and potential confounders affecting clinical outcomes in order to enhance understanding of the lack of association and the ongoing controversy regarding technical approaches.

We investigated how wide antral PVI interacts with interatrial conducting fascicles that promote interatrial conduction block (IAB), a well-defined predictor of AF recurrence after PVI.³ Notably, IAB has been demonstrated to be associated with extensive atrial disease and turbulent fluxes of cardiac excitation,⁴ providing a substrate to perpetuate AF.

We prospectively collected data from patients referred to our center for PVI according to current recommendations.⁵ From this cohort, we selected patients with paroxysmal AF who were in sinus rhythm at the time of the procedure. Patients meeting the criteria

for IAB before ablation were excluded from the analysis. After exclusions, the study included 30 consecutive patients.

A quantitative analysis of the excluded antral volume achieved by the PVI technique was performed using following methodology. To compute the excluded volume from electrically active atrial mass (electrically active volume; EAV [cm³]), detailed bipolar voltage mapping was performed in the left atrium endocardium and pulmonary veins (CARTO system and PentaRay catheter; Biosense Webster, United States). To define the outer boundary of the excluded EAV, the pulmonary veins were segmented tangentially at the transition of 0.19–0.2 mV. PVI was then performed using a point-by-point ablation technique at the PV antrum (SmartTouch ablation catheter [Biosense Webster, United States]); 35 watts with a 43 °C temperature limit and an ablation index goal of 450 for anterior regions and 350 for posterior regions.

After ablation, each PVI line was tangentially cut to define the internal boundary of each excluded EAV (figure 1A,B). The excluded EAV corresponding to the left and right veins were automatically calculated by the mapping system. The percentage ratio of the excluded EAV to the total left atrium volume (%EAV) was calculated, as well as the perimeter of the PVI line.

Measurements obtained from digital electrocardiogram records before and after ablation were used to analyze induced IAB.

The average excluded EAV was 43.46 ± 14.31 cm³. Four patients developed IAB after PVI (mean P wave duration 125.75 ± 8.5 ms). An example of the quantitative and morphological changes in the P wave in one of the patients with induced IAB is shown in figure 1C.

There were no clinical differences between the patients who developed IAB and those who did not (table 1). However, as shown

Table 1

Clinical characteristics of patients with and without induced interatrial block after pulmonary vein isolation

Variable	Induced IAB (4)	No IAB (26)	P
Age, y	59.6 (8)	55.6 (9.6)	.39
Male sex	2 (50)	19 (73.1)	.56
BMI	32.2 (7.6)	27 (3.5)	.27
Hypertension	1 (25)	9 (34.6)	1
Diabetes	0 (0)	0 (0)	1
Obstructive sleep apnea	1 (25)	2 (7.7)	.36
Glomerular filtration, %	92.6 (14.3)	103 (24.8)	.27
Stroke	0 (0)	1 (3.9)	1
Cardiomyopathy	1 (25)	3 (11.5)	.45
Heart failure	0 (0)	1 (3.9)	1
Coronary artery disease	0 (0)	1 (3.9)	1
Valvular disease	0 (0)	1 (3.9)	1
Left atrial volume, cm ³	145.64 (34.46)	110.2 (29.99)	.11
Excluded volume, cm ³	54.26 (3.87)	41.4 (14.7)	.003
Relative excluded volume, %	0.38 (0.09)	0.39(0.13)	.86
Complications	0 (0)	0 (0)	1
P wave duration before ablation, ms	100.5 (10.2)	105.7 (8.7)	.4
P wave duration after ablation, m)	125.75 (8.5)	101.19 (10.45)	.01
Biphasic P wave, inferior leads	1 (25)	0 (0)	.13
Induced biphasic P wave, right precordial leads	1 (25)	0 (0)	.13
Notched P wave	2 (50)	0 (0)	.07

BMI, body mass index; IAB, interatrial block.

Data are expressed as No. (%).

<https://doi.org/10.1016/j.rec.2024.11.016>

1885-5857/© 2025 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

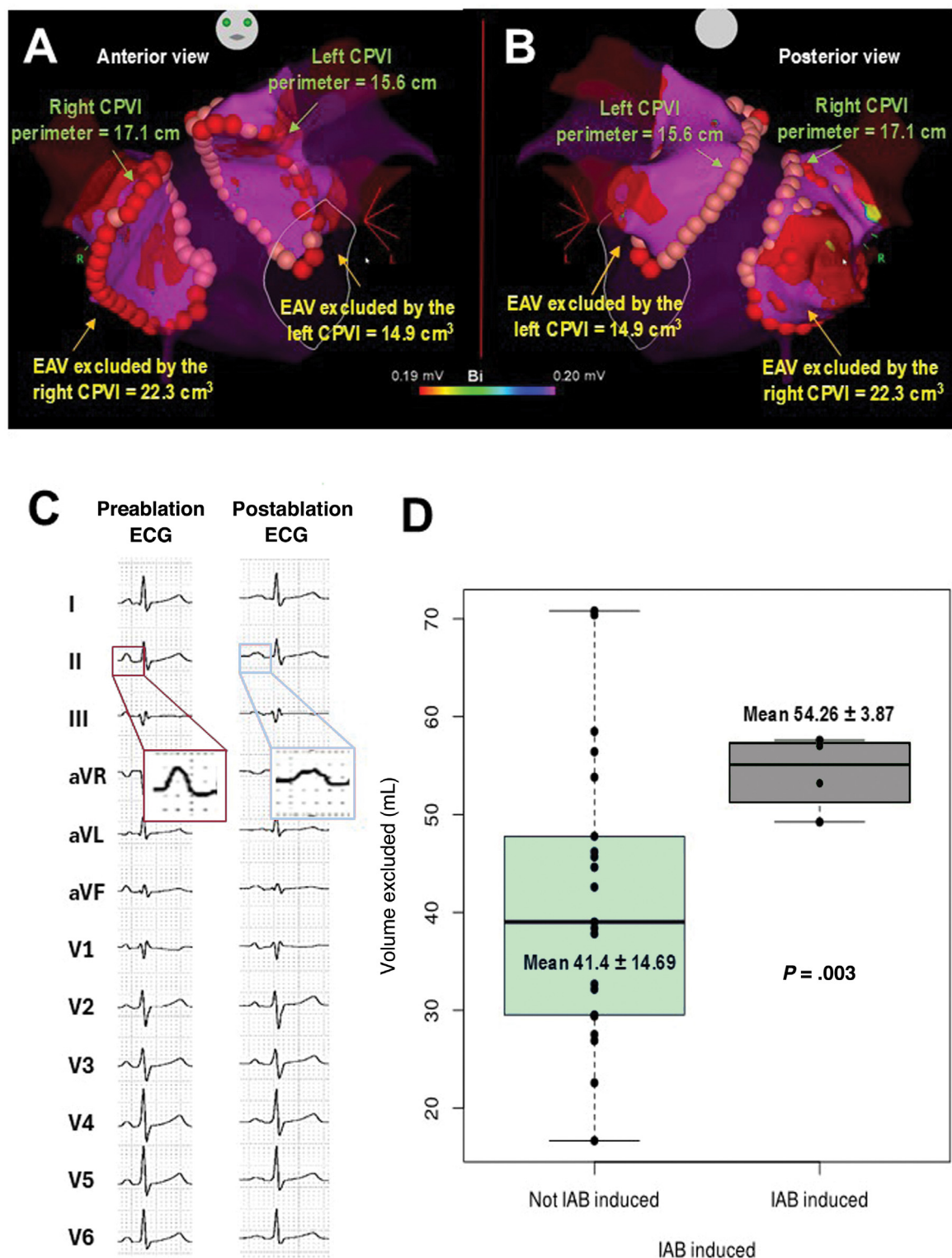


Figure 1. A and B: definition of de internal boundary of the right and left excluded electrically active volume (EAV) after circumferential pulmonary vein isolation (CPVI). C: P wave morphology before and after CPVI in a patient with induced interatrial block (IAB). D: comparison of excluded EAV between patients with and without induced IAB. ECG, electrocardiogram.

in figure 1D, patients with induced IAB had a significantly larger excluded EAV compared with those without IAB (EAV in patients with IAB 54.26 ± 3.87 cm³ vs EAV in patients without IAB 41.4 ± 14.69 cm³, $P = .003$). Moreover, the perimeter of the PVI line was larger in patients with IAB (315.01 ± 15.22 cm) than in those without IAB (269.93 ± 55.39 cm; $P = .005$). However, this differ-

ence in perimeter did not translate into a larger excluded %EAV, as detailed in table 1.

Bayés et al.³ highlighted that IAB criteria are highly useful for identifying patients with interatrial conduction impairment due to the atrial electrical remodeling that occurs in different clinical scenarios. In particular, PVI may lead to interatrial conduction

disorders,⁶ and it is reasonable to believe that the larger the excluded atrial volume, the more significant the interatrial conduction impairment will be.

As demonstrated in our study, the development of IAB is associated with higher excluded EAV, highlighting the complex interplay between antral ablation and interatrial conduction impairment. The balance between the positive effects of isolating the PV antrum as a re-entry substrate and the negative effects of conduction disturbances caused by wider antral PVI may explain the heterogeneous clinical responses.

While our findings are hypothesis-generating, they provide insight into the lack of a clear association between antral and ostial PV isolation and recurrence rates in patients with paroxysmal AF. A total of 6 recurrences were observed, with no significant differences between groups ($P = .7$), although this observation is limited by the small sample size.

Another limitation of this study is the focus on excluded EAV rather than the electrical tissue surface. The anatomical complexity of the atrium prevented the creation of realistic geometric models. Furthermore, as we selected paroxysmal AF patients, without detectable low-voltage areas, the potential effects of more complex activation patterns and scar distribution remain uncertain.

FUNDING

Partially supported by grants from the *Instituto de Salud Carlos III*, Spain (PI18/01268; PI23/00520) and the Heart Rhythm Society of the Spanish Society of Cardiology to David Calvo.

ETHICAL CONSIDERATIONS

This study was reviewed and approved by the *Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias* (Approval Number: n°80/18). Informed consent was obtained from all participants, in accordance with the committee's guidelines.

The SAGER guidelines for addressing potential sex/gender bias were followed in this study to ensure equitable representation and analysis.

STATEMENT ON THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE

No artificial intelligence tools were used to conduct the current research. All data collection, analysis, and interpretation were performed without the assistance of AI technologies to ensure methodological rigor and adherence to traditional research standards.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Conceptualization: D. García-Iglesias and D. Calvo. Methodology, D. Calvo. Software: D. García-Iglesias, and D. Testa Alonso.

Validation: A. Martínez León, D. García-Iglesias and D. Calvo. Formal analysis: A. Martínez León, D. García-Iglesias and D. Calvo. Investigation: A. Martínez León, M. Soroa, and M. Salgado. Resources: A. Martínez León and D. Calvo. Data curation: D. García-Iglesias. Writing—original draft preparation: A. Martínez León. Writing—review and editing: D. García-Iglesias and D. Calvo. Visualization: D. García-Iglesias. Supervision: D. Calvo. Project Administration: A. Martínez León, D. García-Iglesias and D. Calvo. Funding acquisition: D. Calvo.

CONFLICTS OF INTEREST

None.

Amaia Martínez León,^{a,b,*} David Testa Alonso,^a María Salgado,^a Minel Soroa,^a Daniel García-Iglesias,^a and David Calvo^{a,c,d}

^aUnidad de Arritmias, Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, Asturias, Spain

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, Navarra, Spain

^cUnidad de Arritmias, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain

^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Spain

*Corresponding author.

E-mail address: amaiamtzleon@gmail.com (A. Martínez León).

✉@amimleon

REFERENCES

1. Klos M, Calvo D, Yamazaki M, et al. Atrial Septopulmonary Bundle of the Posterior Left Atrium Provides a Substrate for Atrial Fibrillation Initiation in a Model of Vagally Mediated Pulmonary Vein Tachycardia of the Structurally Normal Heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:175–183.
2. Sousa PA, Barra S, Saleiro C, et al. Ostial vs wide area circumferential ablation guided by the Ablation Index in paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2023;25:euaad160.
3. Johnner N, Namdar M, Shah DC. Intra- and interatrial conduction abnormalities: hemodynamic and arrhythmic significance. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing*. 2018;52:293–302.
4. Calvo D, Filgueiras-Rama D, Jalife J. Propagation of Sinus Waves in the Atrial Architecture: When Laminar Electrical Fluxes Turn Turbulent. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:e005699.
5. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45:3314–3414.
6. Sekihara T, Miyazaki S, Nagao M, et al. Evaluation of interatrial conduction pattern after pulmonary vein isolation using an ultrahigh-resolution electroanatomical mapping system. *Heart Vessels*. 2022;37:1425–1435.