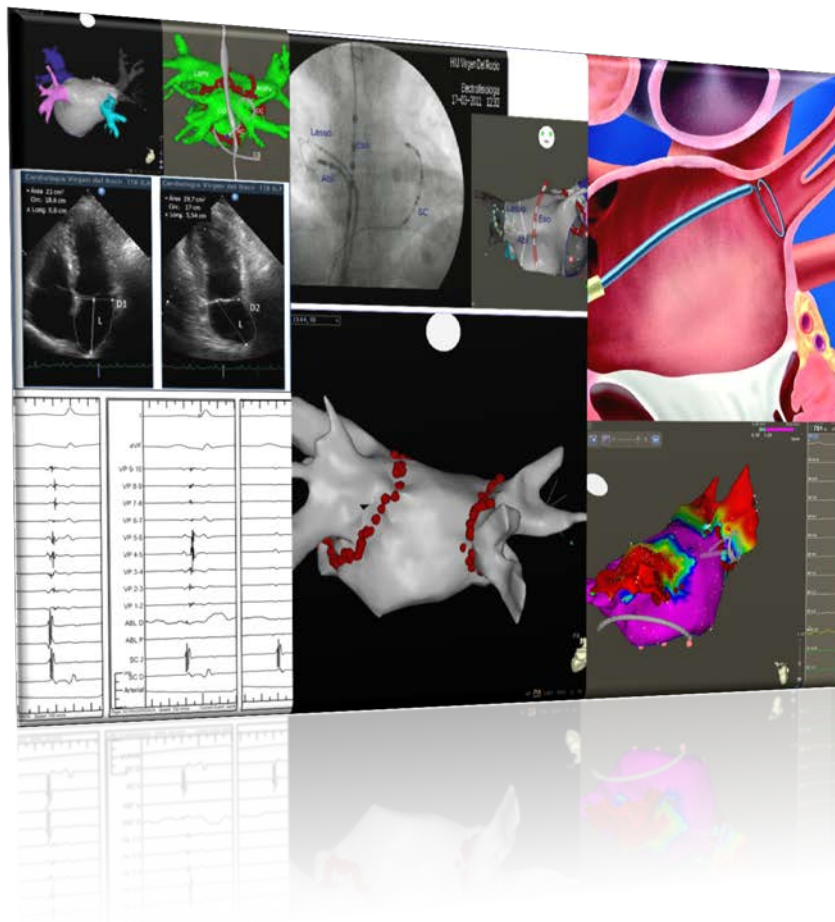




Efectos estructurales, funcionales y humorales del aislamiento circunferencial de venas pulmonares en pacientes con fibrilación auricular





EFFECTOS ESTRUCTURALES, FUNCIONALES Y HUMORALES DEL AISLAMIENTO CIRCUNFERENCIAL DE VENAS PULMONARES EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR.

Tesis doctoral presentada por **Eduardo Arana Rueda**,
Licenciado en Medicina por la Universidad de Sevilla,
para optar a **GRADO DE DOCTOR**

Director

Dr. Alonso Pedrote Martínez

Médico Adjunto del Servicio de Cardiología

Coordinador de la Unidad de Arritmias

del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

Tutor

Prof. Dr. José Villar Ortiz

Médico Adjunto de Medicina Interna

del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla

Dr. D. Alonso Pedrote Martínez

Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla

CERTIFICO

Que D. Eduardo Arana Rueda, Licenciado en Medicina por la Universidad de Sevilla, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado **“Efectos estructurales, funcionales y humorales del aislamiento circunferencial de venas pulmonares en pacientes con fibrilación auricular”** y que a mi juicio reúne los méritos suficientes para optar al grado de doctor.

Y para que conste, firmo la presente en Sevilla, Junio de 2013

A mi Padre

*“There is no ailment in which such success can be achieved,
no other cardiac disorder which may be so speedily benefited,
as the well-managed case of auricular fibrillation.
In no other affection can the medical attendant point with more
thorough confidence to the effects of his remedies.”*

Thomas Lewis: Disorders of the Heart Rhythm (1916)

Indices

GLOSARIO.....	9
BREVE HISTORIA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	13
INTRODUCCIÓN	19
<i>Definición</i>	20
<i>Clasificación de la FA</i>	21
<i>Historia Natural</i>	23
Epidemiología.....	25
<i>Incidencia</i>	25
<i>Prevalencia</i>	27
<i>Factores predisponentes en la FA</i>	28
<i>Consecuencias y pronóstico de la FA</i>	31
Fisiopatología de la FA.....	33
<i>Inicio y mantenimiento de la FA</i>	33
<i>Estructura auricular y génesis de la FA</i>	36
<i>Moduladores de la FA</i>	38
FA y remodelado	39
<i>Remodelado electrofisiológico</i>	41
<i>Cambios estructurales. Dilatación auricular</i>	42
Nivel molecular.....	42

Nivel macroscópico	45
<i>Remodelado en pacientes sin cardiopatía (FA solitaria)</i>	45
<i>Remodelado inverso auricular</i>	47
Marcadores humorales de FA	49
<i>Péptidos natriuréticos</i>	50
Péptidos natriuréticos e insuficiencia cardiaca.....	52
Métodos de medida y variabilidad.....	53
Péptidos natriuréticos y FA	55
<i>Marcadores inflamatorios y FA</i>	56
Proteína C Reactiva e inflamación	58
Tratamiento de la FA.....	61
<i>Control de frecuencia o ritmo</i>	62
<i>Tratamiento farmacológico</i>	64
<i>Ablación con catéter</i>	67
<i>¿Qué nos ofrece la ablación de la FA?</i>	68
Técnicas de ablación de la FA	70
<i>Aislamiento de VP</i>	70
<i>Ablación linear</i>	72
<i>Ablación de electrogramas complejos y fraccionados</i>	73
<i>Otras técnicas</i>	74
Selección de pacientes para ablación	74

<i>Presencia de síntomas</i>	74
<i>Uso previo de fármacos antiarrítmicos</i>	75
<i>Tipo y antigüedad de la FA</i>	75
<i>Presencia de cardiopatía</i>	77
<i>Edad</i>	77
<i>Dimensiones de la AI</i>	78
<i>Resultados de la ablación de FA</i>	78
<i>Determinación del éxito de la ablación de FA</i>	79
<i>Detección de las recidivas de FA</i>	80
<i>Patrones de recidiva de la FA</i>	81
<i>Complicaciones de la ablación de FA</i>	84
<i>Medidas de la estructura y función auricular</i>	87
<i>Cuantificación del tamaño auricular</i>	88
<i>Variantes anatómicas de las VP</i>	91
<i>Valores normales de la AI</i>	93
<i>Medida de la función auricular</i>	94
<i>Volúmenes auriculares secuenciales</i>	94
<i>Flujo transmitral</i>	95
<i>Doppler tisular</i>	96
<i>Otras medidas</i>	97
<i>Medida de la función diastólica</i>	98

HIPOTESIS DE TRABAJO.....	103
OBJETIVOS.....	107
<i>Objetivo principal</i>	108
Objetivos específicos.....	108
Objetivos secundarios.....	108
MÉTODO.....	109
Pacientes.....	110
<i>Criterios de Inclusión</i>	110
<i>Criterios de exclusión</i>	111
Método de ablación.....	112
<i>Objetivo de la ablación</i>	113
<i>Tratamiento postablación</i>	114
PLAN DE TRABAJO. VARIABLES ANALIZADAS.....	116
<i>Variable principal del estudio</i>	116
<i>Otras variables</i>	116
Variables clínicas basales.....	116
Procedimiento de ablación.....	117
Seguimiento clínico.....	118
<i>Seguimiento ecocardiográfico</i>	119
<i>Seguimiento analítico</i>	120
Cálculo del tamaño muestral.....	121

Análisis estadístico.....	122
Estudio descriptivo	122
Análisis de los datos	122
Aspectos éticos	123
RESULTADOS.....	125
Pacientes.....	126
Características basales	127
<i>Datos ecográficos:</i>	129
<i>Datos analíticos</i>	132
Distribución según tipo de FA.....	134
<i>Datos ecográficos</i>	135
<i>Datos analíticos</i>	137
Procedimiento de ablación	137
SEGUIMIENTO	139
<i>Variable principal de estudio:</i>	139
<i>Medida de la onda A</i>	143
<i>Medida del índice E/A</i>	145
<i>Medida de la función diastólica</i>	147
<i>Medida índice E/é</i>	149
<i>Medida de parámetros humorales</i>	151
<i>Efecto sobre función ventricular</i>	154

Resultado de la ablación	155
<i>Evolución de parámetros según resultado ablación</i>	156
<i>Predictores de remodelado inverso auricular</i>	160
DISCUSIÓN	163
<i>Características basales</i>	164
<i>Datos ecocardiográficos</i>	169
Dimensiones y función sistólica ventricular izquierda	169
Dimensiones y función de AI.....	170
Medidas de la función diastólica	176
<i>Evolución de marcadores humorales</i>	179
Niveles NT-proBNP	179
Marcadores inflamatorios.....	181
<i>Resultado de la ablación</i>	184
Recidivas precoces	187
LIMITACIONES	189
CONCLUSIONES.....	193
<i>Objetivo principal</i>	194
Objetivos específicos	194
Objetivos secundarios.....	195
ANEXOS	197
<i>Anexo 1. Procedimiento de ablación</i>	198

Índice

<i>Anexo 2. Medidas ecocardiográficas</i>	203
<i>Anexo 3. Consentimiento informado</i>	204
<i>Anexo 4. Definiciones</i>	214
<i>Anexo 5. Publicaciones propias sobre el tema</i>	230
BIBLIOGRAFÍA	233
AGRADECIMIENTOS	261

GLOSARIO

AI	Aurícula izquierda
BNP	Péptido natriurético cerebral
DTDVI	Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
EHRA	Sociedad Europea del Ritmo Cardíaco
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
ETE	Ecocardiografía transesofágica
ETT	Ecocardiografía transtorácica
FA	Fibrilación auricular
FE	Fracción de eyección
ICC	Insuficiencia cardíaca
IMC	Índice de masa corporal
NYHA	New York Heart Association
NT-proBNP	Porción terminal T del propeptido natriurético cerebral
PCRu	Proteína C reactiva ultrasensible
PN	Péptido natriurético
RNM	Resonancia nuclear magnética
RP	Recidiva precoz
RS	Ritmo sinusal
RT	Recidiva tardía
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SM	Síndrome metabólico

Glosario

TAC	Tomografía axial computerizada
Tnt	Troponina T
VI	Ventrículo izquierdo
VP	Venas pulmonares

BREVE HISTORIA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Aunque ya en la antigüedad existen manuscritos chinos y egipcios sobre el pulso, y se sabía que un pulso rápido e irregular implicaba un mal pronóstico, la primera descripción de la fibrilación auricular (FA) aparece en el Libro Clásico de Medicina Interna del Emperador Amarillo (Huang Ti Nei Ching Su Wen) que reinó en China entre el 2967 y el 2598 AC: “Cuando el pulso es irregular y trémulo y los ritmos se producen a intervalos, entonces el impulso de la vida se desvanece; cuando el pulso es delgado (menos que débil, pero todavía perceptible, fino como un hilo de seda) , entonces el impulso de la vida es pequeño” (1).

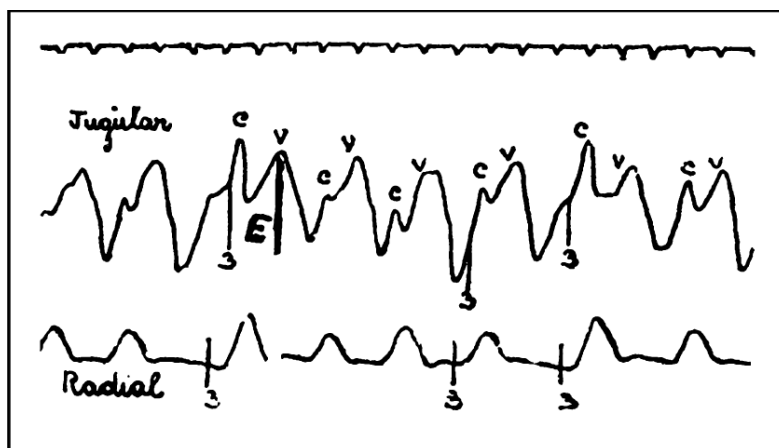
William Harvey (1578-1657) descubrió que el latido cardiaco causaba la circulación de la sangre y atribuyó el pulso arterial a la contracción del ventrículo izquierdo (VI). Fue además el primero en describir la “fibrilación de las aurículas” en experimentos animales en 1628. Sin embargo posteriormente se mantuvo el error conceptual de que el pulso era independiente del latido cardiaco, debido a la frecuente disociación entre las contracciones cardiacas irregulares y el pulso radial (2).

El primer instrumento para observar el latido cardiaco fue el estetoscopio, inventado por Laennec (1781-1826), implicando sucesivas descripciones del pulso irregular, así el propio Laennec lo denominó “pausa de la pulsación del corazón”. Bouilland en 1836 relacionó la anarquía del pulso a un delirio cerebral y lo denominó “ataxia del pulso”. En 1876 Nothnagel describió una situación en la que los latidos se sucedían uno a otro de una forma totalmente irregular, cambiando continuamente la tensión de cada onda de pulso, llamándola “delirium cordis”. Robert Adams (1791-1875) relacionó por primera

vez la irregularidad del pulso y la estenosis mitral (3). Hering en 1903 identificó la persistencia de la arritmia denominándola “pulsus irregularis perpetuus” (4).

Fue James Mackenzie en 1907, un médico generalista inglés, el que utilizando un polígrafo de tinta para registrar el pulso yugular, inicialmente pudo registrar el ritmo cardiaco normal y anormal. Su observación clave de que la onda A del pulso venoso se perdía en pacientes que pasaban de un ritmo regular a irregular, dio pie a las primeras nociones sobre el mecanismo de la FA (4).

Figura 1: Trazado original de Mackenzie mostrando simultáneamente el pulso radial y yugular en un paciente con FA.

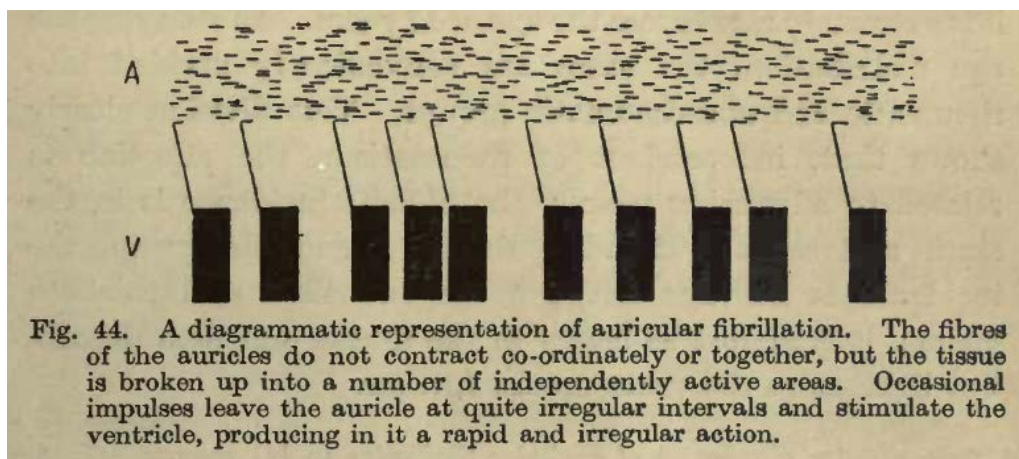


“El pulso yugular es de tipo ventricular, y hay ausencia de la onda a (debida a la aurícula), precediendo la onda carotídea c. El ritmo es irregular. El espacio E representa el periodo de sístole ventricular” (5).

El registro de la FA fue posible al electrocardiograma (ECG), inventado por Einthoven (1860-1927) en 1901. Este describió el ECG de la FA como “pulsus inaequalis e irregularis” en 1906, al publicar un trazado que mostraba QRS normales con cadencia totalmente irregular, aún no era posible detectar la actividad auricular debido a la interferencia de fondo (1; 6; 7). En los primeros

trazados de FA la actividad auricular se consideraba un artefacto y no se relacionaba con el pulso irregular. En 1908 Hering detectó que no podía registrar la actividad auricular en pacientes con “pulsus irregularis perpetuus” y denominó a las pequeñas ondas que la sustituían como “ondas F”. En 1909 Lewis en Londres y Rothenberg y Winterberg en Viena, fueron los primeros en establecer electrocardiográficamente que la FA correspondía al “pulsus irregularis perpetuus”. Poco después Lewis descubrió que la FA era una condición clínica común en pacientes cardiopatas (8).

Figura 2: Esquema original de Lewis describiendo la FA. Tomado de Clinical Disorders of the Heart Beat. Paul B Hoeber Publisher: 1916, 3º edición.



El estudio de los mecanismos y mantenimiento de la FA se inicia a finales del siglo XIX e inicios del XX (9). Mines en 1913 demostró el mecanismo de la reentrada como un impulso eléctrico rodeando un obstáculo anatómico. Moe en los 60, defendió la teoría de múltiples ondas pequeñas que se propagaban aleatoriamente, introduciendo el concepto de “longitud de onda”. En los 70,

Allesie incluyó el concepto de reentrada por un circuito principal. El punto de vista actual es que la FA precisa una masa auricular crítica necesaria para mantener la arritmia y que hay una frecuencia por encima de la cual no puede mantenerse una actividad auricular organizada (7).

El tratamiento médico sigue siendo en la actualidad la principal modalidad terapéutica en la FA. Es posible que la digital fuera el primer fármaco disponible para tratar la FA, así el descubrimiento de las propiedades terapéuticas de la hoja de la digital (*Digitalis purpurea*) en 1785 por William Withering trajo algo de alivio a pacientes con insuficiencia cardíaca (ICC) (1) (7).

Hasta la expansión de conocimiento médico del siglo XX no se desarrollaron nuevos fármacos. A finales de la década de 1910 ya se describe una cardioversión documentada con ECG usando quinidina, pero su uso no se extendió hasta los años 50. En los años 60 se desarrollaron la amiodarona y disopiramida (10).

Tras los experimentos realizados en los años 50 sobre la desfibrilación de distintas arritmias con corriente alterna, Lown descubrió que los choques de corriente continua producían cambios en el ECG similares al infarto de miocardio y provocaban la muerte, además describió el periodo vulnerable al final de la sístole, donde el choque podía provocar arritmias ventriculares. Todo esto llevó al desarrollo del choque sincronizado sobre el QRS (Lown 1962) tal y como lo conocemos hoy en día (3; 7; 10)

En 1982 Scheinman et al utilizaron energía de corriente continua para tratar taquicardias supraventriculares, siendo poco después sustituida por la radiofrecuencia (11). En 1994 Haissaguerre et al describieron el primer caso de

tratamiento de la FA mediante la ablación de focos en las venas pulmonares (VP) (12), desde entonces se han desarrollado distintas técnicas para la curación de la FA con catéter con un éxito variable, siendo en la actualidad una opción terapéutica con excelentes resultados tanto en FA paroxística como persistente (7; 9).

Figura 3: Esquema del trabajo original de Haissaguerre describiendo la técnica de ablación focal de la FA (13).

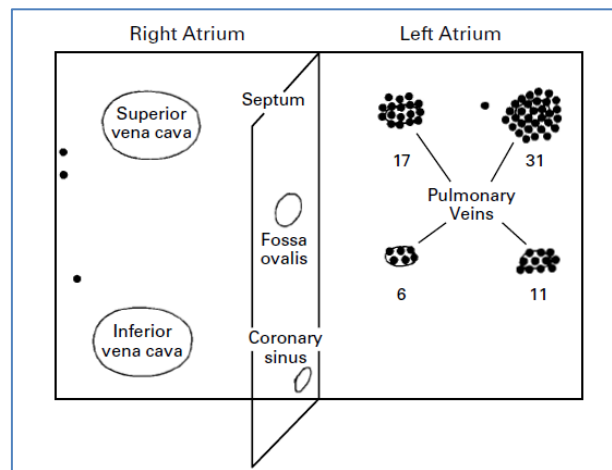


Diagrama de la localización de 69 focos disparadores de FA. Fíjese en el agrupamiento en las venas pulmonares, sobre todo en las superiores.

INTRODUCCIÓN

Definición

La FA es la arritmia más común en la práctica clínica. Se caracteriza por una desorganización de la actividad auricular con pérdida de la actividad contráctil, repercutiendo negativamente en el gasto cardíaco y aumentando el riesgo de tromboembolismo (14).

La actividad eléctrica auricular durante la FA puede registrarse en el ECG en forma de pequeñas ondulaciones irregulares de la línea de base con amplitud y forma variables, a una longitud de ciclo menor de 200 ms, denominadas ondas f. En condiciones normales no todas las ondas f que se registran pasan por la unión auriculoventricular (AV), debido a la colisión de los múltiples frentes de onda o por quedar bloqueados en el nodo AV (conducción encubierta), de modo que la respuesta ventricular es menor que la auricular. La frecuencia ventricular es típicamente muy irregular (irregularmente irregular) y en pacientes con conducción AV normal suele tener una longitud de ciclo de 375-600 ms, dependiendo de las características electrofisiológicas del nodo AV y otros tejidos de conducción, del tono vagal y simpático y del efecto de fármacos.

El diagnóstico diferencial se centra en otras arritmias supraventriculares que puedan presentar un intervalo RR irregular y rápido. La taquicardia auricular y el flutter auricular son las dos entidades más comunes, aunque la ectopia auricular frecuente o incluso una doble vía nodal anterógrada pueden presentarse clínicamente con RR irregular similares a la FA. De modo característico la mayoría de las taquiarritmias y flutteres presentan ciclos mayores a 200ms (14).

Para poder establecer el diagnóstico de FA se requiere un registro electrocardiográfico típico de un episodio que dure más de 30 segundos, según las guías de manejo clínico de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) (15).

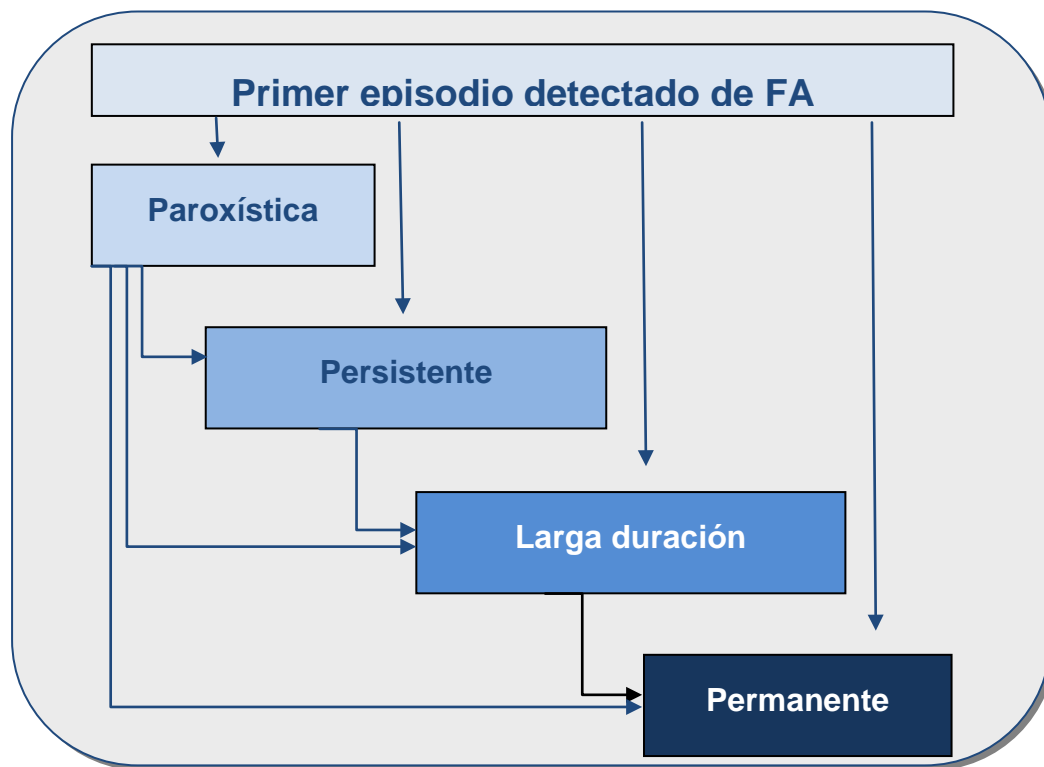
Clasificación de la FA

Se han utilizado múltiples esquemas para clasificar la FA, basados en la etiología, características electrofisiológicas, patrón temporal, síntomas o calidad de vida. El existir distintas clasificaciones dificulta el manejo clínico de la FA, ya que muchas de ellas no son excluyentes entre si y sólo se centran en algunos aspectos clínicos de la arritmia y por otro lado dificulta la comparación entre distintos estudios (16). El esquema actualmente recomendado por las Sociedades Americana y Europea de Cardiología se basa en el patrón temporal de la arritmia (Figura 2) y pretende ser simple, valorando al paciente en un momento concreto, para poder unificar criterios y actuaciones a la hora del diagnóstico y tratamiento (15; 17).

- ▶ Primer diagnóstico de FA: Primer episodio documentado en un paciente sin historia de esta arritmia, independientemente de la duración y de los síntomas clínicos.
- ▶ FA Paroxística: Autolimitada, generalmente de menos de 48 horas.
- ▶ FA Persistente: Episodio que dura más de 7 días o requiere cardioversión eléctrica o farmacológica.

- ▶ FA persistente de larga duración: Tiene una duración mayor de un año cuando se decide adoptar estrategia de control del ritmo.
- ▶ FA permanente: Cuando se ha asumido una estrategia de control de frecuencia, por el clínico y el paciente.

Figura 4: Diferentes tipos de FA y la relación entre ellos según la clasificación de la ESC 2010 (15).



Cuando un paciente tiene dos o más episodios de FA paroxística o persistente se denomina FA recurrente. Debido a que la FA es un “continuum” patológico, un mismo enfermo puede presentar episodios de FA paroxística y persistente, siendo lo más práctico clasificarlo según el patrón dominante.

Se reserva el término FA solitaria o aislada a pacientes jóvenes (<60 años), sin cardiopatía estructural ni hipertensión (HTA). Se calcula su incidencia en un 3% de los pacientes con FA, por lo general estos pacientes tienen mejor pronóstico en cuanto al tromboembolismo y la mortalidad y suelen tener mejor respuesta a la ablación con catéter (18).

Historia Natural

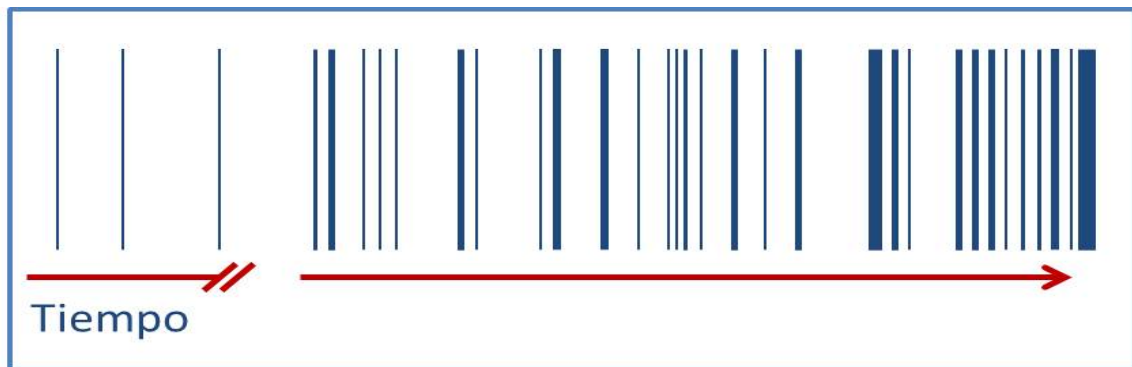
Hasta la fecha distintos estudios han querido reflejar la historia natural de la FA. A pesar de las dificultades para la comparación entre ellos, por diferencias de diseño, seguimiento y clasificación, los datos actuales sugieren que la recurrencia de la arritmia es la norma en la mayoría de los pacientes. Además la FA tiende a progresar de paroxística a persistente, y de esta a permanente en un grupo considerable de enfermos (15; 16) (Figura 1). Sólo un 2-3% de los pacientes, sin factores promotores concomitantes, se mantendrá con paroxismos de FA durante años o décadas. Así en un seguimiento a 4 años se estima que un 34% de los pacientes con diagnóstico inicial de FA (paroxística o persistente) presentarán FA permanente, y en un 20% de pacientes con diagnóstico de FA paroxística predominará la FA persistente (19). Esta tendencia a la recurrencia y perpetuación se debe al remodelado eléctrico y estructural de la aurícula y ha originado la sentencia “la FA genera FA”, expresando la característica retroalimentación que presenta la arritmia (20).

La presentación de los episodios no tiene una distribución aleatoria sino en rachas, por lo que los episodios de FA en un mismo paciente pueden variar en meses o años. Los episodios asintomáticos son frecuentes

independientemente del tipo de FA (paroxística o persistente) y de si el paciente tiene además episodios sintomáticos, llegando a presentar FA silente un tercio de los pacientes (21). Algunos trabajos han identificado que muchos de los episodios de FA son asintomáticos, hasta el 70% en el Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion (PAFAC) (22), habiendo algunos pacientes que sólo presentan episodios asintomáticos, ante estos datos las herramientas utilizadas rutinariamente para el diagnóstico de FA (ECG convencional o Holter ECG) son de limitada eficacia. Esto tiene una implicación importante en los tratamientos encaminados a reducir complicaciones derivadas de la arritmia, ya que la FA silente presenta al menos el mismo riesgo que la sintomática y además se asocia a un diagnóstico más tardío y por tanto un retraso en la actitud terapéutica (15).

Con el avance tecnológico, la monitorización continua de la FA ha hecho posible definir el concepto de la carga de FA como el porcentaje de tiempo que el paciente permanece en FA en un periodo determinado de tiempo. La carga de FA tiene en consideración tanto la frecuencia como la duración de los episodios de del paciente, la valoración de la carga de FA permite conocer el patrón evolutivo de la enfermedad en un paciente concreto. Actualmente los dispositivos que permiten una monitorización continua del ECG son los marcapasos y desfibriladores con electrodo auricular (Bi-tri camerales) y el Holter insertable (diseñado expresamente para el registro de FA) (22).

Figura 5: Historia natural típica de la FA.



Con el tiempo los episodios tienen a ser más frecuentes y de mayor duración dando el aspecto típico de un “Código de barras”.

Epidemiología

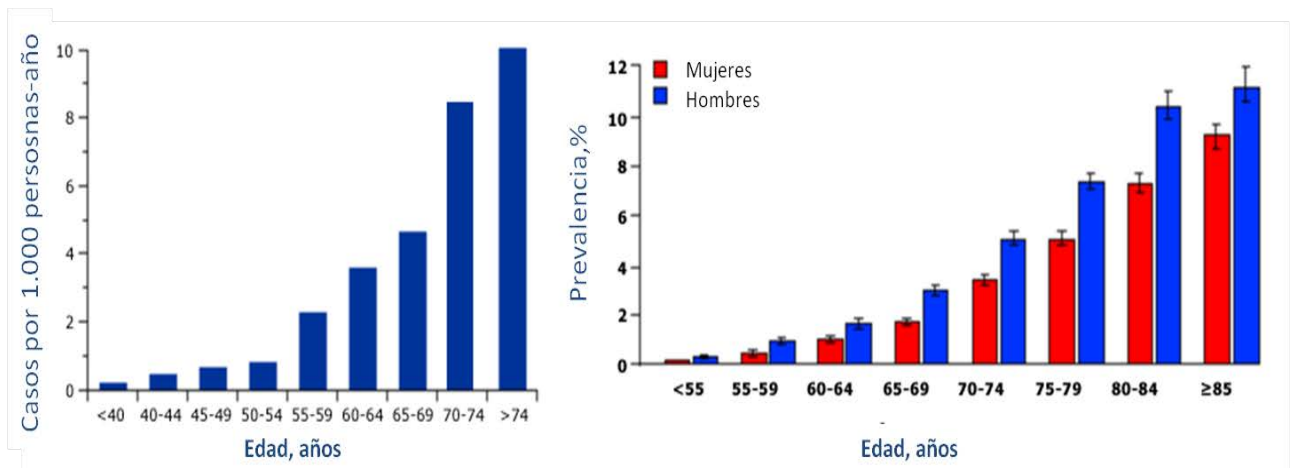
La FA es una arritmia sostenida muy prevalente. Es el trastorno del ritmo cardíaco que se trata con más frecuencia en la práctica clínica, y supone aproximadamente un tercio de los ingresos hospitalarios por arritmias cardíacas. Actualmente se estima que afecta a más de 6 millones de pacientes en Europa y a aproximadamente 2,3 millones en EE. UU., y este número sigue creciendo rápidamente debido al aumento de la proporción de la población anciana con y sin cardiopatía subyacente (15).

Incidencia

No hay datos disponibles de la incidencia de FA en España (23). Los datos actuales de la incidencia de FA son extrapolados de estudios clásicos de Estados Unidos procedentes de cohortes cerradas (Cardiovascular Health

Study, Framingham Study) (24) o estimaciones poblacionales (Estudio de Olmstead County, Minnesota) (25). En ellos se aprecia como la FA aumenta su incidencia de modo directo con la edad poblacional, pasando de 3,1 hombres y 1,9 mujeres por 1000 personas/año en menores de 65 años a 19,2 en septuagenarios o 35 en octogenarios (Figura 6). Además, análisis más recientes reflejan un aumento progresivo de la incidencia detectada y estimada para el futuro, debido tanto a la mejoría en los tratamientos médicos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, ICC, diabetes o HTA) que han permitido una mayor supervivencia de los pacientes cardiopatas, como a factores de riesgo emergentes en la sociedad actual (envejecimiento, obesidad y trastornos respiratorios asociados, sedentarismo).

Figura 6: Incidencia y prevalencia de FA.



Prevalencia

Los datos de prevalencia son muy variables de unos estudios a otros. En líneas generales, se aprecia también una relación directa con la edad, desde el 0,1 % de los menores de 50 años al 9% de los mayores de 80 años, y con el sexo (global 0,8% en mujeres y 1,1% en hombres) (Figura 6). En cuanto a los datos en España no existe un estudio en la población general que nos permita saber la prevalencia exacta, estando actualmente en marcha uno para conocer estos datos (Observación de fibrilación y enfermedad coronaria de España). Los estudios disponibles hasta la fecha tienen también la limitación de haberse realizado en poblaciones diferentes por lo que la prevalencia varía de unos a otros. Así mientras que en la población general se sitúa en torno al 2-3%, esta aumenta de manera ostensible conforme lo hace la edad (16,5% en mayores de 85 años) o la patología de base (6,7% en HTA y cardiopatía isquémica crónica (Tabla 1) (26; 27; 28; 29; 30).

En cuanto a la estimación de FA según los subgrupos definidos recientemente (paroxísticas, persistentes, permanentes) poco se sabe, ya que los grandes estudios poblacionales son anteriores a esta clasificación moderna y estaban hechos sobre lo que se denominaba “non transient atrial fibrillation”, es decir FA persistente o permanente según la clasificación actual.

Tabla 1: Prevalencia de la FA en España (adaptado de referencias 18-22)

Estudio	Tipo de pacientes	Edad media	Prevalencia
Cardiotens, 2002¹⁸	Atención primaria y especializada	68,4 años	2,75% en AP 17,6% en AE 33% en ICC 25% en HTA 12% en CI
Barbanza, 2003¹⁹	Atención primaria, La Coruña	54 años	4%
Vázquez E, 2005²⁰	Consultas cardiología	68,7 años	11,5%
PREV-ICTUS, 2007²¹	Mayores 60 años de España	71,9 años	8,5% (4,2% en 60-64 16,5% en >85)
Cardiotens 2010²²	Atención primaria y especializada	73 años	10,2%

AE atención especializada; AP: atención primaria; CI: cardiopatía isquémica, HTA; hipertensión; ICC: insuficiencia cardíaca.

Factores predisponentes en la FA

Prácticamente todos los trabajos que han estudiado la prevalencia e incidencia de la FA han evaluado sus posibles factores predisponentes o condiciones asociadas. Estos factores han ido variando en importancia según el periodo histórico y la población estudiada. Así el cambio más importante producido en los últimos años es la práctica desaparición de la fiebre reumática en los países desarrollados (31) .

A nivel poblacional, la edad es el factor de riesgo independiente más importante para el desarrollo de FA (15; 32), estando relacionado con la fibrosis auricular y los trastornos de conducción asociados (33). Alrededor del 75% de los pacientes documentados son mayores de 65 años y la edad media de los pacientes es de 70 años. La OR para el desarrollo de FA según la edad se ha estimado en 1,05-1,11 por año o 2,1-2,2 por década (25).

Los hombres presentan una OR para el desarrollo de FA del 1,4-1,8 frente a las mujeres, quizás debido a una mayor superficie corporal y tamaño de aurícula. Sin embargo, debido a la mayor expectativa de vida de las mujeres, el número total de pacientes con FA por sexo es similar (24).

De los factores clásicos de riesgo cardiovascular, la HTA, diabetes y la obesidad son factores predictores de FA independientes. Debido a su mayor prevalencia la HTA es responsable de más FA (14%) que cualquier otro factor de riesgo, estando implicada tanto en la incidencia como en las complicaciones relacionadas con la FA, como el ictus o la embolia sistémica (34). Así del 25 al 80% de pacientes con FA tienen además HTA, siendo la OR para FA teniendo HTA del 1,5-1,8 (35; 25). La hipertrofia ventricular izquierda, generalmente producida por HTA, es un factor de riesgo conocido de FA. Implica una sobrecarga del VI y disfunción diastólica, afectando al vaciado y la presión auricular (34). En el Frammingan Study, la hipertrofia detectada en ECG se asoció a un riesgo de 3 a 3,8 veces mayor de desarrollo de FA (24).

La ICC es a la vez una causa (debido al aumento de presión auricular, sobrecarga volumen, disfunción valvular asociada o estimulación neurohormonal) y una consecuencia de la FA (debido por ejemplo a taquimiocardiopatía o descompensación en fase aguda de FA). Está presente

en un 30% de pacientes con FA, y la FA se encuentra en un 30-40 % de pacientes con ICC, dependiendo de la causa subyacente y la gravedad de la ICC (15). En un grupo de pacientes evaluados pretrasplante cardiaco, la incidencia de FA fue del 8,1% durante 19 meses de seguimiento (36). En Frammingan Heart Study la ICC se asoció a una probabilidad unas 5 veces mayor de presentar FA (25).

Las valvulopatías se encuentran en un 30% de los pacientes con FA (34). La FA causada por distensión auricular es una manifestación precoz de la valvulopatía mitral, siendo más tardía en la aórtica. En la actualidad la FA reumática sigue siendo muy prevalente en países en desarrollo, habiendo pasado a ser rara en Europa (17).

La talla alta y la obesidad ($IMC > 30$) se asocian también fuertemente, al parecer por un aumento del tamaño auricular (37). La incidencia de diabetes, síndrome metabólico (SM) y obesidad han aumentado considerablemente en los países desarrollados, lo que podría explicar parte del aumento de la incidencia. Así Misayaka estima que un 60% del incremento esperado en la prevalencia de FA, una vez ajustado por sexo y edad, podría atribuirse a la obesidad (25).

Las miocardiopatías, incluidas las debidas a canalopatías, suponen un riesgo aumentado de FA sobre todo en paciente jóvenes. Ciertas miocardiopatías relativamente raras se encuentran en el 10% de los pacientes con FA. Una

pequeña proporción de pacientes con FA aislada presentan mutaciones conocidas de miocardiopatías “eléctricas” (15).

La cardiopatía isquémica está presente en más del 20% de la población con FA. No se conoce si la enfermedad coronaria no complicada junto con la FA interviene en la perfusión coronaria.

Consecuencias y pronóstico de la FA

La FA genera una serie de cambios en el corazón desde el momento de su inicio. El ritmo rápido e irregular de las aurículas y ventrículos generan una respuesta cronotrópica inadecuada y una pérdida de la función sistólica auricular que provoca un detrimento del gasto cardiaco, aumento de las presiones telediastólicas, descenso de la presión arterial y taquimiocardiopatía auricular y ventricular (15). Estos cambios hacen que la FA se asocie a un aumento del riesgo a largo plazo de ICC, accidente cerebrovascular y mortalidad por todas las causas, particularmente en mujeres (38). La tasa de mortalidad de los pacientes con FA es aproximadamente el doble de la de los pacientes en ritmo sinusal (RS) normal y se asocia a la gravedad de la cardiopatía subyacente (24; 31).

El estudio Framingham muestra que la FA y la ICC con frecuencia coexisten, y que cada una de ellas puede tener un efecto adverso sobre la otra (24). La

disminución de la supervivencia que se asocia a la FA aparece en un amplio intervalo de edades, y se puede atribuir en parte a la vulnerabilidad de los pacientes que tienen FA a la aparición de ICC. En estudios extensos de ICC la FA es un importante factor de riesgo independiente de mortalidad y de morbilidad grave. En el *Carvedilol or Metoprolol European Trial* (COMET) (39) no hubo diferencia en la mortalidad por todas las causas en pacientes que tenían FA en el momento de la inclusión pero la mortalidad aumentó en los que presentaron FA durante el seguimiento. En la cohorte de pacientes que tenían ICC del *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT) (40), la aparición de FA se asoció a una evolución significativamente peor. La ICC favorece la FA, la FA agrava la ICC, y las personas que tienen cualquiera de ellas comparten un mal pronóstico. Por lo tanto, el tratamiento de la FA que aparece junto a la ICC es un reto, siendo necesarios más datos de estudios para optimizarlo.

En pacientes con FA el riesgo de accidente cerebrovascular aumenta de cuatro a cinco veces. La FA asume mayor importancia como factor de riesgo de accidente cerebrovascular al aumentar la edad, siendo el factor dominante en la novena década. El riesgo atribuible de accidente cerebrovascular asociado a la FA aumenta rápidamente desde el 1,5% a los 50-59 años de edad hasta el 23,5% a los 80-89 años.

La FA se asocia a un aumento hasta el doble de la mortalidad en ambos sexos, que disminuye desde 1,5 hasta 1,9 veces después de ajustar las enfermedades cardiovasculares asociadas. La disminución de la supervivencia asociada a la FA aparece en un amplio intervalo de edades. En el pasado remoto se

consideraba que la FA paroxística era más peligrosa que la FA persistente, y se proponía que la primera tenía mayor probabilidad de embolizar. El estudio Framingham encontró que la FA sostenida crónica era al menos igual de peligrosa. Análisis de los datos combinados de cinco estudios aleatorizados y controlados indican que la FA paroxística y la FA crónica tienen riesgos similares de accidente cerebrovascular (41).

Fisiopatología de la FA

Inicio y mantenimiento de la FA

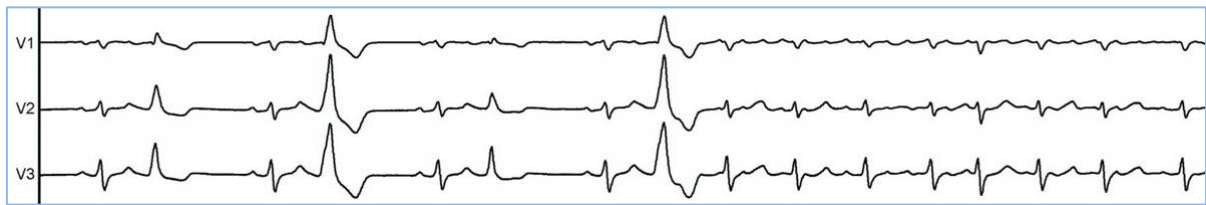
La FA es una enfermedad compleja y son muchos los posibles mecanismos implicados en su génesis y mantenimiento. En los últimos cien años se han desarrollado distintos modelos de FA, pero su aplicabilidad clínica todavía es motivo de debate, ya que ninguno de ellos por sí mismo explica todo el espectro fisiopatológico de la arritmia.

Hasta hace pocos años la teoría más aceptada era la teoría de los múltiples frentes de onda, inicialmente descrita por Moe y posteriormente respaldada por Allesie. Se basa en la presencia de múltiples circuitos de reentrada con propagación aleatoria, que precisa de tejido auricular con unas características adecuadas para su mantenimiento (42). La longitud de onda (λ), mantiene una

relación directa con la velocidad de conducción y el periodo refractario. Allesie (42) demostró que los trastornos que disminuyeran el periodo refractario disminuirían la longitud de onda, de modo que podría haber más y continuar así la FA. En la práctica habría tres propiedades de la aurícula que intervienen en el mantenimiento de la FA: la velocidad de conducción, el periodo refractario efectivo y el tamaño auricular (33).

La teoría focal se basa en que la FA se provoca, y quizás se mantenga, por ráfagas rápidas de uno o varios focos ectópicos con conducción fibrilatoria a las aurículas. Esta teoría ha ganado mucho soporte en la actualidad debido a las observaciones de Haissaguerre et al en 1998 (13). Este identificó los desencadenantes de la FA paroxística como extrasistolia auricular prematura o ráfagas de actividad auricular repetitiva con origen en las venas torácicas y describió como la FA podía ser curada por la ablación focal de la actividad auricular ectópica en el interior de las VP (13). Los desencadenantes pueden iniciar una FA que se autosostenga en un sustrato vulnerable (desencadenante focal) o continuar su descarga y mantener la aurícula en FA debido a conducción fibrilatoria (impulsor focal), dependiendo el mantenimiento de la arritmia de que el foco este activo. Así en el primer caso la eliminación del foco no detendría la fibrilación pero si evitaría su reinicio. En el segundo caso, eliminado el foco no podría haber fibrilación.

Figura 7: Disparadores e inicio de FA en ECG de superficie

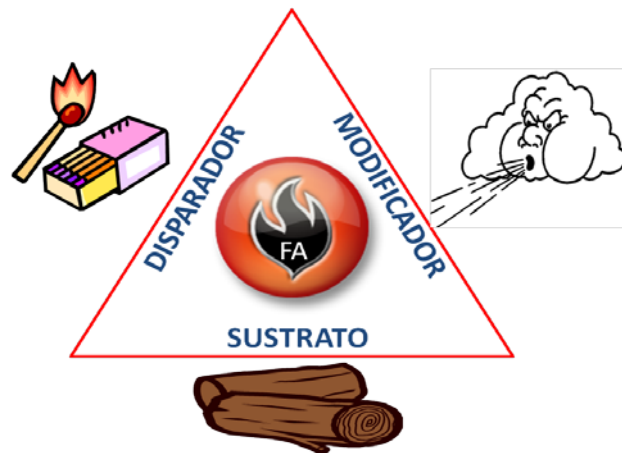


Extrasístolia auricular precoz (P sobre T) en bigeminismo con conducción ventricular aberrante, el 4 extrasístole inicia episodio de FA.

Resultado de los estudios de mapeo óptico de la FA surgió la teoría del circuito único de reentrada. Este asume la presencia de una macro-reentrada dominante única, llamada “rotor madre” situado en la AI posterior cerca de las VP, que genera ondas secundarias al romper en regiones de diferente refractariedad en el tejido auricular (43). La conducción muy rápida, que no puede ser seguida por todo el tejido auricular, produce conducción fibrilatoria. El mantenimiento de la FA puede depender de la actividad de estos rotores.

El desarrollo de la FA esta además influenciado por factores modificadores externos, así de acuerdo con el triángulo de la arritmogénesis propuesto por Coumel (44): el sustrato arritmogénico, el disparador y los factores moduladores interactúan entre sí para originar el escenario clínico concreto en un paciente (Figura 5). Por ejemplo en un individuo sin un sustrato adecuado, es decir sin cardiopatía estructural, la actividad auricular ectópica podrá originar paroxismos de FA, mientras que en una aurícula remodelada, incluso una actividad ectópica limitada puede originar un episodio persistente.

Figura 8: Triángulo de la arritmogénesis propuesto por Coumel, similitud con el triángulo del fuego.



“There are always three main ingredients required for the production of a clinical arrhythmia, the arrhythmogenic substrate, the trigger factor and the modulation factors of which the most common is the autonomic nervous system”. P. Coumel (44).

Estructura auricular y génesis de la FA

La arquitectura miocárdica de la AI es muy compleja, se compone de tres estructuras fundamentales: el componente venoso, que recibe a las VP, la orejuela, con forma de dedo de guante, y el septo, compartido con la aurícula derecha. La mayor parte de la aurícula es relativamente lisa, sobre todo las porciones superior y posterior que dibujan el componente venoso pulmonar y el vestíbulo, mientras que la orejuela izquierda tiene músculos pectíneos bien desarrollados (45).

De modo aparentemente uniforme, la pared auricular está compuesta por una o varias capas de fibras miocárdicas superpuestas, con distinta alineación, lo que origina diferencias regionales de grosor importantes. La pared superior suele ser la más gruesa (3.5–6.5 mm), mientras que la anterior, justo bajo la aorta es la más fina (1.5–4.8 mm). También la pared posterior, sobre todo entre las dos venas superiores es fina (45).

La transición de la pared auricular a las VP es gradual, y fibras musculares de la AI penetran y se mezclan con el músculo liso de las VP, que además presenta una orientación perpendicular al flujo sanguíneo. Esta disposición, junto con el incremento de la anisotropía provocada por la fibrosis, puede facilitar circuitos de microreentrada dentro de las VP.

Otra estructura de especial interés es la banda septopulmonar, formada por fibras musculares dispuestas oblicuamente y que cubren las superficies superior y posterior de la aurícula izquierda (AI), rodeando los orificios de las VP izquierdas para formar parte de las fibras musculares posteriores e inferiores del subepicardio.

Más recientemente Cabrera y col (46) examinaron cuidadosamente las características anatómicas de la cresta lateral izquierda, que se encuentra entre los orificios de las VP y la orejuela. Dicha cresta es la más prominente en la AI. Demostraron también que tanto el ancho como el grosor de la cresta varían enormemente. Desde el subepicardio al subendocardio la cresta lateral

izquierda está comprendida por diversas estructuras que incluyen a la extensión izquierda del haz de Bachmann, a las ramas inferiores de la banda septopulmonar y al haz septoauricular, lo que resulta en una maraña de fibras musculares entrelazadas que se extienden del subepicardio al subendocardio. En la tercera parte de los corazones que examinó el grupo de Cabrera existían trabeculaciones musculares extra-ependiculares que conectaban a la cresta con el vestíbulo del agujero de la válvula mitral y, en el 70%, encontraron que el ligamento de Marshall se encontraba a más de 3 mm de la cresta lateral izquierda y formaba conexiones musculares con las VP (46).

Por tanto la AI no sólo es importante por albergar las VP, sino que su estructura proporciona un substrato idóneo para la génesis y el mantenimiento de la FA, originando circuitos de micro-reentrada funcional de alta frecuencia y estabilización por anclaje de los rotores en zonas específicas de la extensión izquierda del haz de Bachmann, la banda septopulmonar y el haz septoauricular (43).

Moduladores de la FA

Un desequilibrio de la actividad sistema nervioso autónomo puede originar cambios en las características electrofisiológicas del miocardio auricular que faciliten la inducción de FA (44). La estimulación vagal provoca un acortamiento del periodo refractario efectivo y facilita tanto la inducción de FA como de

taquicardias auriculares reentrantes. Los pacientes con FA vagal suelen ser hombres de mediana edad sin cardiopatía estructural con un tono parasimpático basal aumentado. También el aumento del tono simpático puede desarrollar FA, siendo el mecanismo dominante en la FA postoperatoria. El uso de betabloqueantes se ha demostrado efectivo en la prevención de estos episodios.

El sistema nervioso autonómico cardiaco se puede dividir en componentes extrínsecos e intrínsecos. La parte extrínseca la componen los núcleos cerebrales y cadenas de ganglios a lo largo de la médula espinal con las terminaciones axónicas en el corazón. El componente intrínseco lo componen una red formada por axones y ganglios autonómicos (plexos ganglionares) situados entre la grasa epicárdica sobre las aurículas y ventrículos. Una parte importante de estos plexos ganglionares se hallan en la proximidad de la unión entre las VP y la AI.

FA y remodelado

La historia natural de la FA se caracteriza por su auto generación y perpetuación en el contexto de un sustrato auricular alterado morfológica y funcionalmente por distintas enfermedades o la edad (20; 33). Los cambios electrofisiológicos del tejido auricular se producen en las primeras horas de la taquicardia sostenida, sin embargo el remodelado estructural es un proceso que requiere tiempo (47; 48). El concepto del “segundo factor” surgió de

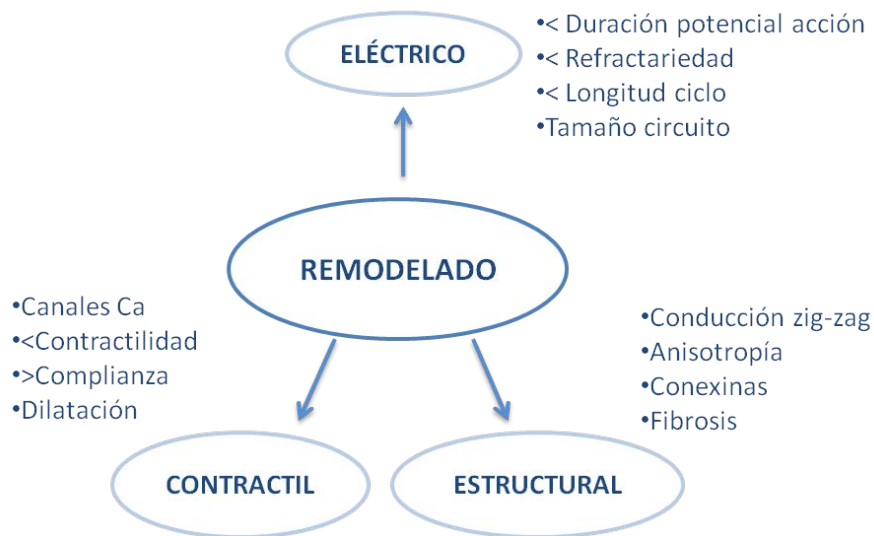
observaciones en cabras en las que se había mantenido la FA con estimulación continua (20). Se encontró que tras un remodelado eléctrico completo (“primer factor”), la duración de los episodios inducidos de FA era mayor. Así mientras el periodo refractario auricular se modificaba en 2 o 3 días, se necesitaban 1 o 2 semanas para que la FA llegara a ser autosuficiente. Esto llevó a concluir que otros factores más lentos están implicados en el remodelado de la ultraestructura auricular, afectando a los miocitos y al intersticio. En esta línea, se ha identificado la dilatación auricular, el estiramiento de miocitos, la pérdida de miofilamentos, cambios en la expresión de conexinas y uniones gap y la alteración de la matriz extracelular, como alteraciones favorecedoras del origen del sustrato auricular (33). Estos y otros hallazgos fuertemente apoyan la importancia de este “Segundo factor”, que representaría el sustrato suficiente para que la FA no se autolimite y que con el tiempo se vuelva más resistente a las terapias farmacológicas y la ablación (49).

La comprensión del remodelado eléctrico y estructural es esencial, ya que permite entender por qué la FA paroxística puede llegar a ser permanente, o por qué es tan difícil de tratar. Por otra parte, el remodelado inverso electrofisiológico y estructural tras un episodio de FA lleva su tiempo, dejando un período variable de vulnerabilidad. Esto explica la alta tasa de recaídas tras una cardioversión (15).

Los mecanismos que sustentan el remodelado auricular en la FA todavía no han sido elucidados, aunque trabajos de investigación básica y clínica indican

varios sistemas implicados en la cascada de eventos que lo mantienen, como la inflamación, el estrés oxidativo, el estiramiento auricular y la isquemia (50).

Figura 9. Remodelado auricular en la FA.



Remodelado electrofisiológico

La frecuencia auricular aumentada en la FA es un estímulo potente para el remodelado auricular. Estudios experimentales demuestran que la estimulación auricular rápida produce un acortamiento de la duración del potencial de acción y del periodo refractario de forma heterogénea en el tejido, favoreciendo así la reentrada y la perpetuación de la arritmia (47). Esto se ve reforzado por cambios a nivel de corrientes iónicas de repolarización. Se ha evidenciado experimental y clínicamente una reducción de las corrientes ICa_L que participan

de la meseta del potencial de acción, acortando su duración y periodo refractario. Se piensa que existen además modificaciones de las corrientes de K aunque no está probado definitivamente (51). Al remodelado se añaden además otros procesos de adaptación que reducen la expresión funcional de los canales que permiten la salida de potasio durante las fases de repolarización rápida y de la meseta, incluyendo al Kv1.4 y al Kv4.3, los que generan, respectivamente, a la corriente ultrarrápida retrasada (I_{Kur}) y a la corriente transitoria de salida (I_{to}). Por el contrario, la corriente I_{K1} aumenta, lo que hiperpolariza la membrana, acorta la duración del potencial de acción, y tiene el efecto de acelerar los rotores (52). Además, mientras que el componente activable por la acetilcolina de la I_{K-ACh} disminuye, la presencia de una corriente I_{K-ACh} tiempo-dependiente de potasio con propiedades de activación constitutiva, que pasa por los canales Kir3.1 y que no depende de la acetilcolina, aumenta por el remodelado eléctrico en los pacientes con FA persistente (43).

Cambios estructurales. Dilatación auricular

Nivel molecular

Diversos cambios moleculares explican el desarrollo y mantenimiento de la FA. El descenso de la corriente de calcio I_{CaL} produce a medio plazo un descenso del calcio intracelular, disminuyendo la fuerza de contracción de miocardiocitos y adquiriendo características patológicas que facilitan la FA (50). Además el

descenso en el número de conexinas favorece la vulnerabilidad auricular, y la activación aumentada del sistema renina angiotensina aldosterona favorece el aumento de proteínas proapoptoicas, aumento de la muerte celular, infiltrados leucocitarios y fibrosis. Algunos autores han afirmado que el factor más importante en el remodelado tanto eléctrico como estructural de las aurículas durante la fibrilación es la frecuencia excesivamente alta (47). Además estudios en el corazón canino han demostrado que, cuando se produce una taquicardia que active las aurículas de forma continua y durante largo plazo a longitudes de ciclo suficientemente cortas, produce un remodelado que es idéntico al que produce la fibrilación crónica (53).

Uno de los cambios más indudables que se asocian con el remodelado estructural producido por la FA persistente es la fibrosis (54). Datos histológicos de biopsias y muestras de autopsia han establecido una buena relación entre la historia previa de FA y la presencia de fibrosis (55). Igualmente se ha demostrado un aumento en el grado de fibrosis en las aurículas de pacientes con FA comparadas con las de aquellos que permanecen en RS y la fibrosis se ha relacionado también a una disminución en la expresión de conexina 43 en la muestra histológica (54). De cualquier forma, la acumulación de la fibrosis modifica las propiedades electrofisiológicas de las aurículas de modo que reduce la velocidad de conducción y establece un sustrato para la propagación heterogénea y fragmentada, así como para la génesis y el sostenimiento de la reentrada y la FA (43).

A nivel molecular, todavía no se conoce con precisión cuales son las vías que median el desarrollo de la fibrosis. Sin embargo, es bien sabido que las aurículas son más susceptibles a la fibrosis que los ventrículos, y actualmente tres vías que se relacionan entre sí parecen ser las más importantes en la fibrosis patológica de las aurículas: el sistema de renina-angiotensina, que juega también un papel importante en el remodelado estructural y en el desarrollo de la fibrosis en varias enfermedades cardiovasculares, como la ICC, el infarto del miocardio y las miocardiopatías (56); el estrés oxidativo, cuyo papel lo sugiere el análisis de perfiles transcripcionales génicos de tejidos auriculares que fueron obtenidos de pacientes con FA y que demostraron una desviación hacia la expresión de genes pro-oxidativos como el de la NADPH-oxidasa y el de la sintasa del ácido nítrico desacoplada (57); y el factor- β 1 transformador del crecimiento (TGF- β 1), que ha sido implicado en la cicatrización de tejidos y parece ser importante en el desarrollo de la fibrosis.

Hay que añadir además que diversos trabajos relacionan un estado inflamatorio con el desarrollo de la FA (58; 59). Así, esta se ha relacionado con niveles elevados de proteína C reactiva ultrasensible (PCRu) y otros reactantes de fase aguda. El concepto de que la inflamación contribuye al menos al mantenimiento de determinados tipos de FA se sustenta por la frecuente ocurrencia de esta tras la cirugía cardíaca (25-40%) y la asociación de FA y pericarditis (59). Además la observación de infiltrados inflamatorios, necrosis de miocitos y fibrosis en pacientes con FA solitaria apoyan un mecanismo inflamatorio como causa general de la FA (59; 60).

Nivel macroscópico

La fibrosis y dilatación auricular son probablemente los principales cambios estructurales que contribuyen al mantenimiento de la FA (33). En trabajos experimentales se ha constatado que la dilatación auricular puede ser a la vez causa y consecuencia de la FA (61). Así la sobrecarga de volumen auricular aumenta por una parte la inducibilidad de FA y por otra organiza la actividad auricular una vez iniciada la arritmia, contribuyendo a estabilizarla (62). La relación entre la masa miocárdica auricular y la presencia de FA ya fue descrita por Garrey en 1914 (63), y Henry et al (64) demostraron una relación entre el tamaño auricular medido por ecocardiografía y el desarrollo de FA. Según la teoría de los múltiples frentes de onda, es necesario un mínimo número de frentes de onda para el mantenimiento de la FA. Fácilmente estos hallazgos son extrapolables a que una aurícula agrandada puede acomodar a más frentes de onda y así estabilizar la FA (42).

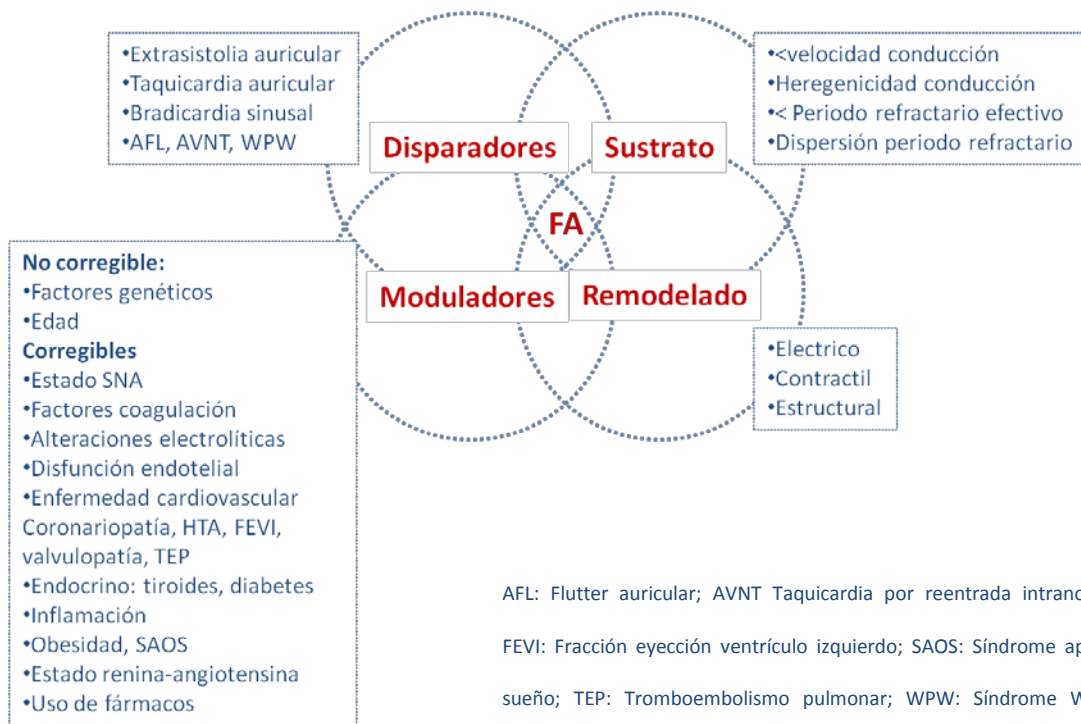
Remodelado en pacientes sin cardiopatía (FA solitaria)

Diversos trabajos han encontrado alteraciones histológicas con infiltrados inflamatorios y fibrosis en pacientes con FA solitaria frente a controles. El exceso de fibrosis se caracteriza por aumento del colágeno tipo I, siendo este exceso atenuado con la toma de bloqueadores de la angiotensina II. Además se ha demostrado un aumento de marcadores inflamatorios, de mayor grado de

disfunción diastólica y de afectación en la circulación coronaria microvascular en estos pacientes. Por tanto es posible que en pacientes sin cardiopatía ni factores de riesgo, pero con FA existan cambios que contribuyan al sustrato auricular propicio para el mantenimiento de la FA.

En la figura 10 se resume la interrelación entre todos estos factores implicados en la génesis y mantenimiento de la FA.

Figura 10: Interrelación entre los 4 elementos implicados en la génesis de la FA: Disparadores, Sustrato, Factores moduladores y Remodelado.



AFL: Flutter auricular; AVNT Taquicardia por reentrada intranodal; FEVI: Fracción eyección ventrículo izquierdo; SAOS: Síndrome apnea sueño; TEP: Tromboembolismo pulmonar; WPW: Síndrome Wolf-Parkinson-White.

Remodelado inverso auricular

El remodelado inverso auricular durante el paso a RS es esencial para que la aurícula evite nuevos episodios de FA. A parte de los trabajos iniciales de Wijffels et al (20) sobre el remodelado en cabras citado previamente, en humanos también se encontró un acortamiento del periodo refractario efectivo auricular tras una media de 7 minutos de FA inducida por estimulación. La recuperación se iniciaba inmediatamente tras pasar a RS y tardaba unos 8 minutos, demostrando el remodelado inverso electrofisiológico. Tras la cardioversión de la FA los pacientes tienen menor periodo refractario efectivo auricular y prolongación de la velocidad de conducción auricular, normalizándose con el tiempo. En este sentido, también el acortamiento de la onda P tras el paso a RS está bien establecido, en ECG de 12 derivaciones y ECG de señal promediada. Además, aquellos pacientes con episodios más prolongados de FA presentan menor acortamiento de la onda P, así algún autor ha documentado acortamiento de la onda P incluso a los 6 meses de seguimiento tras la cardioversión.

Logan et al (65) no sólo documentaron el remodelado funcional de la aurícula, sino que también documentaron el remodelado funcional inverso. Así apreciaron en un paciente que había tenido una FA de 8 semanas de duración, que no tenía contracción auricular efectiva inmediatamente tras la cardioversión eléctrica, pero sí desarrollaba una onda A detectable en los siguientes 20 minutos, hablándose del remodelado funcional auricular. Manning et al (66)

documentaron con ecocardiografía que esta restauración de la función mecánica auricular izquierda puede tardar tres meses y relacionaron el tiempo en FA con el tiempo en recuperar esta función. De hecho la función auricular puede ser incluso menor justo tras la cardioversión.

El aturdimiento auricular se define como la disfunción mecánica transitoria de la aurícula y orejuela izquierda tras la cardioversión de la fibrilación o el flutter auricular. Esta disfunción mecánica es independiente del modo de cardioversión (espontánea, farmacológica, eléctrica externa o interna, tras sobreestimulación auricular o ablación con radiofrecuencia) y puede permanecer desde escasas horas a varias semanas tras la cardioversión y por lo tanto mantener el riesgo trombogénico a pesar de la presencia de un RS (67). Este aturdimiento explica en determinados pacientes la ausencia de mejoría funcional y del gasto cardíaco inicialmente esperada tras el paso a RS. Además se ha sugerido que cuanto mayor tiempo dure el aturdimiento auricular mayor es la probabilidad de recidiva de la arritmia, pudiendo considerarse por tanto un factor pronóstico más (15). Se han destacado como determinantes de la duración del aturdimiento la duración de la arritmia, el tamaño auricular o la presencia de cardiopatía estructural. No se conocen las causas fisiopatológicas de esta disfunción mecánica y se atribuye a la taquimiocardiopatía auricular, exceso de calcio citosólico o a la hibernación auricular (15; 68).

Experimentos animales y en humanos demuestran que tras la cardioversión la aurícula tiende a ser menor conforme mantiene el RS, representando el remodelado inverso estructural (50). Sin embargo no hay experimentos en

humanos que demuestren el remodelado inverso a nivel celular. En cabras se ha demostrado que tras 4 meses en FA aún se encuentran datos de remodelado estructural (miolisis) 4 meses más tarde del paso a RS (33). Otro trabajo en perros sometidos a FA inducida por estimulación tampoco encontró reducción del grado de fibrosis hasta los datos basales (69). Estos datos son la posible explicación de la alta susceptibilidad a la recidiva que se observa tiempo después de la cardioversión de la FA persistente de larga duración, incluso aunque haya normalización de parámetros funcionales y electrofisiológicos.

Marcadores humorales de FA

La presencia de FA debe enmarcarse dentro de “un todo” del individuo. Así, parece existir una relación directa con el estado inflamatorio del paciente, facilitando la FA la liberación de reactantes de fase aguda locales, que contribuyen al remodelado auricular, y por otro lado pudiendo ser la inflamación sistémica un facilitador de la FA en determinados pacientes (60).

Otros marcadores, como los péptidos natriuréticos, reflejan el estado de la función sistólica o diastólica del VI, variando según la presión de la AI y aumentando en la FA como resultado de la contracción auricular rápida y la inflamación local (70).

Por ello distintos parámetros se han utilizado como predictores o marcadores del mantenimiento del RS, y por tanto del éxito del procedimiento, con resultados diversos.

Péptidos natriuréticos

El Péptido Natriurético tipo A (ANP), tipo B (BNP), tipo C (CNP), tipo D (DNP), tipo V (VNP) y la urodilatina constituyen la familia de Péptidos Natriuréticos (PN). Los PN son antagonistas del sistema renina angiotensina, y actúan regulando la homeostasis de fluidos y la presión arterial, promoviendo la reducción de la resistencia vascular periférica, la hipotensión, la natriuresis y la diuresis. Además cada vez hay más pruebas de la importancia como sistema neurohormonal compensador en la ICC (71).

En el individuo normal son producidos, almacenados y liberados por los miocitos de las aurículas. Son liberados en respuesta al estiramiento auricular (aumento de la precarga) y una variedad de otras señales inducidas por hipervolemia, ejercicio o la restricción calórica (71).

En general su secreción depende de:

- ✦ La distensión auricular, sobre todo en los sensores de sobrecarga de la orejuela.
- ✦ La estimulación de los receptores β -adrenérgicos

- ▶ La concentración elevada de sodio (hipernatremia), aunque la concentración de sodio no es el estímulo directo para el aumento de la secreción de la ANP.
- ▶ La angiotensina II
- ▶ La endotelina

Estos estímulos provocan una mayor expresión del RNA mensajero y una mayor síntesis de PN. La expresión del gen del BNP es inducida en aproximadamente una hora en respuesta a sobrecarga de presión y volumen. El primer producto que se sintetiza es una preprohormona de 132 aminoácidos, que luego es procesada en un precursor proteico de 108, el proBNP. Posteriormente, la endoproteasa furina, modifica al proBNP y se generan dos péptidos biológicamente activos, el BNP y un fragmento terminal, el NT-proBNP (72).

Aunque, como he dicho, la producción de PN en el sujeto normal se localiza en la aurícula, en la disfunción ventricular también se activa la secreción por parte de los ventrículos, por lo que tanto ANP, BNP o sus precursores se elevan en la disfunción ventricular, sobre todo izquierda (71).

El NT-proBNP tiene una concentración similar al BNP en individuos normales, pero en situaciones de ICC, el NT-proBNP aumenta 4 veces por encima del BNP. La vida media del BNP es de 20 minutos y el NT pro BNP es de 90 minutos lo que hace que el primero sea más útil en la monitorización de

pacientes críticos. Sin embargo, no se han demostrado diferencias significativas entre los dos marcadores para la detección de disfunción del VI. Es muy importante tener presente que los valores se modifican de acuerdo a edad y sexo, incrementándose con la edad y siendo mayores en la mujeres (70).

Existen situaciones como en los trastornos neurológicos y renales donde el BNP se encuentra por encima de los valores normales. Por ejemplo, en la hemorragia subaracnoidea e insuficiencia renal. En el caso del cerebro, si bien el BNP se expresa en el tejido nervioso, el nivel de transcripción genética es menor que en el corazón, por lo que sus valores son habitualmente más bajos (71).

Péptidos natriuréticos e insuficiencia cardiaca

En un sujeto normal la concentración plasmática de BNP es alrededor de un 20% menor que la de ANP (70). Sin embargo en ICC, las concentraciones de BNP igualan e incluso superan considerablemente las de ANP. Es este rango tan amplio de valores del BNP lo que lo hace más útil y atractivo que el ANP para evaluar pacientes con ICC (72).

La utilidad del NT-proBNP en el diagnóstico de pacientes con disnea ha sido contrastada en diversos trabajos, como el estudio Breathing Not Properly,

realizado en 1586 pacientes atendidos en urgencias por disnea (73). En este amplio estudio se determinó que un valor mayor de 100 pg/ml permite establecer el diagnóstico de ICC con una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del 90, 76 y 83% respectivamente. Si se aumentan los valores de corte a 125-150 pg/ml disminuye la sensibilidad, aumenta la especificidad pero no cambia el valor predictivo, siendo este igual o mayor que otros parámetros clínicos como cardiomegalia en RX tórax, historia previa de ICC o crepitantes en la exploración (73). Un subanálisis de este estudio demostró que los valores de BNP estaban aumentados en pacientes con FA que no tuvieron diagnóstico final de ICC, 119 frente a 25 pg/ml en pacientes sin ICC, disminuyendo la especificidad del corte de 100 pg/ml al 40%. Usando un punto de corte de 200 pg/ml en pacientes con FA, aumentó la especificidad de 40 a 73%, con una pequeña reducción de la sensibilidad del 95 al 85% (74).

La variación de los resultados de la medida del BNP y NT-ProBNP se debe tener en cuenta cuando se interpretan valores seriados, contribuyendo a esto tanto la variación intraindividual como la de la técnica (70).

Métodos de medida y variabilidad

Las primeras técnicas para la medida del BNP plasmático se realizaron con radioinmunoanálisis competitivo, que requería una extracción y purificación previa de la muestra. Este fue reemplazado por la medida por radioinmunometría no competitiva, usando dos anticuerpos monoclonales para

identificar epítomos de la molécula de BNP, que no requería la preparación previa de la muestra y además era más precisa y sensible. Desde el año 2000 está disponible un método de medida directo y rápido del BNP que aporta más ventajas, se fundamenta en el inmunoanálisis de fluorescencia, no requiere el marcaje radioisotópico de la muestra, es totalmente automático y no requiere la separación del plasma de la sangre, reduciendo el tiempo de la medida a 10-15 minutos frente a más de 12 horas (75).

Las concentraciones de BNP se han expresado en pmol/L, ng/L, o pg/mL. El método de medida rápido disponible actualmente lo expresa en pg/mL; Teniendo un rango de 5 a 1300 pg/mL o 1.4 a 376 pmol/L.

Las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP son mayores en personas de mayor edad y en mujeres. Por otro lado tanto el BNP como el NT-proBNP son menores en pacientes obesos, por tanto que la referencia óptima debería tener en cuenta la edad, sexo y quizás el IMC. También el NT-proBNP aumenta con el fallo renal y los valores de cortes en esta población no están aun claramente establecidos (76).

La pureza del método de medida también puede influir en los resultados, los métodos comerciales realmente miden mezclas de péptidos. Las medidas de BNP parecen medir además varios productos de degradación del BNP como el proBNP. La medida del NT-proBNP puede detectar también proBNP. La contribución relativa de cada péptido en la medida no ha sido discernida aun.

Los factores genéticos pueden influir en el 40% de variación tanto del BNP como del NT-pro BNP plasmático en sujetos normales (77).

En medidas repetidas de BNP o nNT-proBNP hay que tener en cuenta la variabilidad de los resultados. La variabilidad interindividual y la del método de medida pueden contribuir a la variación total. Las medidas manuales y portátiles tienen mayor variabilidad que las medidas en laboratorio centralizado. La variabilidad total determina el porcentaje de cambio necesario para demostrar un cambio significativo de los resultados en el tiempo. En una revisión de estudios de variabilidad de BNP y NT-proBNP, se requirió un 25% de descenso en BNP para un cambio significativo en el mismo día y un 72% para un cambio semanal. Para NT-proBNP estos valores fueron menores, 11% de cambio en el mismo día y un 47% para el cambio semanal (78).

Péptidos natriuréticos y FA

La FA en la ausencia de enfermedad del VI está asociada con mayores concentraciones de BNP, y la restauración del RS puede disminuir la concentración plasmática de BNP (70). Trabajos recientes parecen demostrar que la concentración periférica de proBNP, pero no de proANP, se incrementa en la FA sin cardiopatía (79). Tomado junto con los resultados in vitro de la regulación selectiva de genes BNP por citoquinas inflamatorias, parece razonable sugerir que las concentraciones de BNP en sangre podría reflejar sobre todo la secreción auricular. Un estudio realizado por Inoue et al, de hecho, sugirió una secreción predominante de BNP en pacientes con FA (79).

En FA los niveles medios medidos en distintos trabajos se sitúan en 800-1100 pg/ml, se piensa que la liberación es debida a la contracción auricular rápida y la inflamación local y parece que no se relaciona con el tamaño auricular ni con la cronología de la arritmia (70). Tras el paso a RS los niveles de NT-proBNP disminuyen, aunque en los primeros días tras la cardioversión se ha probado que se mantienen por encima de los valores de la población normal (70).

Los valores NT-proBNP basales predicen la aparición de FA en la población general. Así unos valores en el percentil 80 (97 pg/ml mujeres y 60 pg/ml en hombres) se ha asociado con una odds ratio de 2,65 para la aparición de FA (80). Sin embargo los valores basales de NT-proBNP como predictor del mantenimiento del RS tras cardioversión, han dado resultados contradictorios (81; 82). Tras la cardioversión de FA, sí existe relación entre los niveles de NT-proBNP y las recidivas tanto en forma de paroxismos como FA persistente (82). Por tanto hay evidencia de que el NT-proBNP es un marcador de mantenimiento del RS tras la cardioversión pero no es un buen predictor de éxito.

Marcadores inflamatorios y FA

Si la inflamación es una causa directa del desarrollo o la perpetuación de la FA o es un marcador de otros condicionantes está por determinar. Aunque aún no está establecido si la FA activa la cascada de inflamación local (como se intuye

de la disminución de la PCRu tras el mantenimiento del RS) o si un estado inflamatorio es el que promueve la FA (como se ha visto en la FA postoperatoria), parece ser que estos dos mecanismos en realidad interactúan entre sí de modo que la inflamación no es sólo una respuesta al proceso arrítmico sino una parte de él (60). La estimulación auricular rápida provoca una sobrecarga de calcio local promoviendo la apoptosis celular, esto puede provocar un estado inflamatorio local que sea participe del remodelado auricular, aumentando la tendencia a la persistencia de la FA (47).

La inflamación local provoca una liberación de citoquinas como el Factor de necrosis tumoral alfa, IL-6 entre otros, que son estimulantes para la síntesis de proteínas de fase aguda como la PCRu o el fibrinógeno. Por otro lado una inflamación sistémica con elevación de PCRu puede desencadenar FA en pacientes predispuestos (71; 60).

Varios estudios han demostrado la elevación de niveles de IL-6 en pacientes con FA (paroxística o persistente) frente a controles. Sin embargo la mayor investigación se ha realizado con la PCRu, demostrándose la elevación en pacientes con FA frente a pacientes en RS, siendo mayor en pacientes con FA persistente que paroxística. También se ha relacionado su determinación con el éxito de la cardioversión (83).

Hay poca evidencia del fibrinógeno como marcador de inflamación en FA, sin embargo el recuento de leucocitos sí parece estar elevado en pacientes con FA (84).

Proteína C Reactiva e inflamación

La evidencia clínica y experimental desde 1990 establece la inflamación como un importante promotor de la aterogénesis, así como de la vulnerabilidad de la placa aterosclerótica. Basados en esta evidencia, los marcadores de la inflamación se han estudiado como unos indicadores no invasivos de la aterosclerosis en pacientes aparentemente sanos, como indicadores del riesgo de eventos en pacientes con aterosclerosis establecida y del riesgo cardiovascular global (85). El biomarcador más extensamente estudiado es la PCR, una proteína de fase aguda producida predominantemente en el hígado bajo la influencia de citoquinas como la interleucina 6 (IL-6) o el factor de necrosis alfa. La elevación marcada de la PCR se asocia fuertemente a la infección sobre todo bacteriana, en la enfermedad viral los incrementos son mucho menos marcados.

El nivel de PCR que realmente es normal o clínicamente inocuo es desconocido. Los datos de un estudio realizado sobre 21000 personas revelaron que estos niveles varían con la edad, sexo y raza (86).

Estudios poblacionales demuestran una distribución no gaussiana de los niveles plasmáticos de PCR. La mayoría de la población tiene niveles menores de 0,3 mg/L, teniendo algunas elevaciones menores hasta 1 mg/L (87). Parece

ser que niveles mayores de 1 mg/L reflejan una inflamación significativa. A pesar de la falta de especificidad de la causa de inflamación, los datos de más de 30 estudios epidemiológicos muestran una asociación entre niveles elevados de PCR y la prevalencia de aterosclerosis, eventos recurrentes en pacientes con aterosclerosis establecida y el riesgo de nuevos eventos en pacientes con riesgo para presentar aterosclerosis.

Tabla 2: Distribución de los niveles de PCR en una población norteamericana, según sexo, edad y raza.

	0 a 2 mg/L %	2 a 3 mg/L %	3 a 10 mg/L %	>10 mg/L %
Todos adultos	48	14	29	10
Hombres	56	14	24	6
Mujeres	40	13	33	13
Blancos	48	14	29	9
Negros	44	12	29	15
Edad 20-29	59	12	22	7
Edad >70	36	17	34	13

Datos: National Health and Nutrition Evaluation Survey, 2005

Se puede hacer una estimación somera de los niveles de PCR corregidos por edad con las siguientes fórmulas: el límite superior del rango de referencia (mg/L) es igual a la edad en años/50 en hombres y $(\text{edad en años}/50)+0,6$ en mujeres.

Aunque los niveles de PCR son un marcador muy sensible de inflamación no son específicos. Los valores entre 0,3 y 1 mg/L pueden reflejar inflamación de bajo grado, como podría verse en un periodontitis, pero también se aprecian en obesidad, fumadores, diabetes, uremia, HTA, bajos niveles de actividad física, tratamiento hormonal sustitutivo, trastornos del sueño, consumo de alcohol, depresión, edad u otros estados.

Los métodos tradicionales para la medida de la PCR sérica se desarrollaron para su uso en pacientes con procesos infecciosos o inflamatorios. Estos métodos típicamente tienen un límite de detección en el rango de 3 a 5 mg/L, rango por encima de la concentración observada en la mayoría de los individuos aparentemente sanos. Los métodos de alta sensibilidad para la medida de la PCR (PCRu) detectan concentraciones menores de 0,3 mg/L. La PCRu se refiere a la concentración de bajos niveles de PCR con métodos de medida más sensibles, detectando un estado inflamatorio de bajo grado (niveles entre 0,3-1 mg/L). Estos métodos son necesarios para la estratificación del riesgo cardiovascular, que se basa en la detección de PCR menos de 3 mg/L.

El valor que determina una elevación en suero de la PCR no está establecido. Un documento de consenso del Center of Disease Control y la American Heart Association (CDC-AHA) (88) recomienda las siguientes premisas para estimar el riesgo cardiovascular con PCR:

- ▶ La media de 2 medidas, con y sin ayunas, preferentemente medidas con dos semanas de diferencia proporcionan una estimación más estable que una sola determinación
- ▶ Para el riesgo cardiovascular se considera como bajo, medio o alto <1 , de 1 a 3 y > 3 mg/L. Estos valores corresponden a tertiles de la población general. Valores $>$ de 10 mg/L sugieren una infección o inflamación y deberían repetirse en 2 semanas.
- ▶ En pacientes con enfermedad coronaria, valores >3 mg/L predicen eventos en pacientes con angina coronaria crónica y un nivel $>$ de 10 mg/L tiene valor predictivo en pacientes con síndrome coronario agudo.

En distintos estudios observacionales, los niveles elevados de PCR se han descrito en distintas poblaciones con arritmias, sobre todo FA:

- Pacientes con taquicardias auriculares comparados con controles (89)
- Pacientes que desarrollaran FA en el futuro (90)
- Pacientes en los que falla la cardioversión eléctrica (91)
- Pacientes con tendencia a recurrir tras la cardioversión (92).

Tratamiento de la FA

La piedra angular en el tratamiento de la FA es el tratamiento de las enfermedades subyacentes, un tratamiento correcto de estas puede modificar tanto los disparadores, el sustrato como los factores moduladores. Las patologías subyacentes, sobre todo la HTA, frecuentemente no son

diagnosticadas o son incorrectamente tratadas. Además el conocimiento de las enfermedades subyacentes permite elegir una estrategia de tratamiento más adecuada para la arritmia, tanto en la elección de un fármaco antiarrítmico como en la idoneidad para tratamientos más invasivos (93; 15).

Control de frecuencia o ritmo

Hay dos estrategias básicas de tratamiento de la FA, control de la frecuencia o control del ritmo, cada una de ellas con sus ventajas e inconvenientes. El control de la frecuencia implica la aceptación de la arritmia como crónica, y se fundamenta en la regulación de la frecuencia ventricular con fármacos o, menos frecuentemente, con estimulación permanente tras ablación del nodo AV. El control del ritmo pretende restaurar y mantener el RS, bien con fármacos antiarrítmicos, cardioversión eléctrica o con otras estrategias invasivas como la ablación con catéter.

La estrategia de control del ritmo ha sido la de elección hasta la publicación de recientes ensayos clínicos, sobre todo AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) y RACE (Rate Control versus Electrical Conversion) (94; 95). Estos fallaron en demostrar las posibles ventajas de una estrategia de control del ritmo basada en fármacos antiarrítmicos. De todos modos, parte de estos resultados se deben a que se evalúa una estrategia de tratamiento basada en los fármacos antiarrítmicos disponibles, no en estar en

RS o no, y esto conlleva importantes limitaciones. Así, en general sólo un 40-73% de los pacientes en el brazo de control del ritmo mantuvieron el RS al final del seguimiento, mientras que el resto estuvieron en FA. Con esta consideración, un análisis posterior del estudio AFFIRM demostró que el mantenimiento del RS se asoció a una reducción de la mortalidad del 53%, pero que los fármacos antiarrítmicos utilizados tienen una efectividad limitada y además pueden ser deletéreos (aumento de mortalidad del 49%) amortiguando el beneficio del mantenimiento en RS. Sin embargo, otro estudio posterior del RACE señala que la cardiopatía subyacente tiene mayor impacto en el pronóstico que la propia FA.

Una de las razones para elegir una estrategia de control de frecuencia es que el control del ritmo en la práctica clínica es con frecuencia difícil de alcanzar, y los pacientes tienen queja a veces no de la propia FA, sino de su enfermedad subyacente, sobre todo aquellos con FA persistente de larga duración o con gran patología de base. Además, como se ha comentado, los fármacos antiarrítmicos disponibles tienen el riesgo de generar importantes efectos secundarios, incluida proarritmia potencialmente letal. Por todo ello el consenso general sobre estos estudios es que la estrategia de control del ritmo con fármacos es esencialmente equivalente a la de control de frecuencia, siendo esta última preferible en determinados pacientes, como los poco sintomáticos o mayores. Sin embargo, existen distintas razones para intentar controlar el ritmo en pacientes con FA. Básicamente estas son el incremento en la calidad de vida, disminución del riesgo cardioembólico, disminución de la tasa de IC y mejora en la supervivencia. Es bien conocido que la FA produce alteraciones

hemodinámicas incluidas el descenso en el gasto cardiaco, aumento de la presión y volumen de la AI, regurgitación valvular y una frecuencia auricular irregular y rápida (15). Además muchos pacientes, incluso con buen control de frecuencia cardiaca, presentan síntomas intolerables durante los episodios de FA, especialmente los pacientes “jóvenes” y con patología subyacente ausente o tratable, en ellos el control del ritmo sigue siendo la estrategia de elección (96).

Tratamiento farmacológico

Una vez que se ha tomado la decisión de proceder con la restauración del RS, se puede realizar con métodos farmacológicos o invasivos (Ablación o estimulación). La duración de la FA es un factor importante. Los pacientes que tienen FA de inicio reciente (menos de 48 horas) tienen una elevada tasa de conversión espontánea, hasta el 60% a las 24 horas (97). Las tasas de éxito para la cardioversión eléctrica directa varían del 75 al 93%. La administración de antiarrítmicos antes de la cardioversión eléctrica aumentan las tasas de éxito a largo plazo. La consecución del RS sólo con cardioversión farmacológica varía de unos fármacos a otros, y es en promedio de aproximadamente el 50% después de 1 a 5 horas. La cardioversión eléctrica bifásica puede ser más eficaz que la cardioversión farmacológica, aunque precisa el control del dolor (anestesia general o sedación consciente) y un período de ayunas de 6 a 8 horas (15).

Una vez que un episodio de FA ha estado presente durante más de 7 días, debido a que las tasas de conversión espontánea son mucho menores y el tratamiento farmacológico también es menos eficaz, se prefiere la cardioversión eléctrica. Con cualquiera de los dos métodos se debe alcanzar una anticoagulación adecuada antes de la cardioversión y durante un período de 4 semanas después de la misma, porque los riesgos de episodios tromboembólicos son similares (14).

La elección del fármaco para el tratamiento antiarrítmico a largo plazo se debe individualizar según el perfil del paciente. Se debe sopesar el efecto beneficioso del mantenimiento del RS con el perfil de efectos adversos del fármaco antiarrítmico. Incluso después de una cardioversión con éxito, la recurrencia de la FA es elevada en pacientes no tratados, con tasas del 71 al 84% al cabo de 1 año (98). Utilizando una estrategia de control del ritmo con fármacos antiarrítmicos la recurrencia se reduce en un 30% a un 50%, siendo la amiodarona el fármaco más eficaz (98; 97).

A pesar de su eficacia en relación con otros fármacos, la larga lista de posibles efectos adversos asociados al uso de amiodarona hace que sea un fármaco de segunda línea en pacientes que no tienen contraindicaciones a otros fármacos antiarrítmicos.

En general los fármacos IC se toleran bien y tienen una eficacia similar y riesgo bajo de toxicidad. Debido al posible efecto inotrópico negativo y proarrítmico, se

deben evitar en pacientes que tengan insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica. Los fármacos de la clase IC también pueden convertir la FA en un flutter auricular lento con conducción 1:1, dando lugar a conducción ventricular rápida con complejo QRS ancho, que se puede confundir con una taquicardia ventricular.

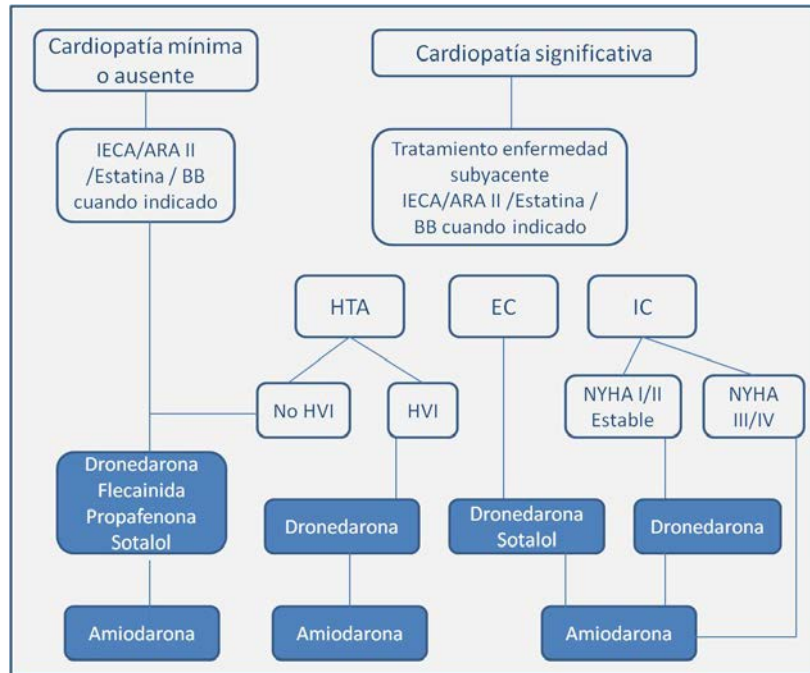
Aunque el sotalol no es un fármaco útil para la cardioversión de la FA a RS, se puede utilizar para mantener el RS. El sotalol tiene el efecto beneficioso añadido de retrasar la conducción en el nódulo AV en el caso de que haya recurrencia de la FA, lo cual puede reducir los síntomas durante los episodios de FA. No se debe utilizar sotalol en pacientes que tengan hipertrofia ventricular izquierda significativa o insuficiencia cardíaca.

Recientemente se ha incorporado al arsenal terapéutico la Dronedarona, un bloqueador multicanal clasificado en el grupo III, que inhibe canales de sodio, potasio y calcio y con actividad antiadrenérgica no competitiva. Aunque su eficacia para mantener el RS es también menor que la amiodarona, tiene un buen perfil de seguridad que hace su uso atractivo (99). No se debe usar en pacientes con disfunción ventricular e IC descompensada (100).

La selección de un fármaco antiarrítmico específico habitualmente está determinada por la presencia o ausencia de cardiopatía subyacente (Figura 11). En pacientes que no tienen cardiopatía estructural se prefiere dronedarona, flecainida, propafenona o sotalol debido a su eficacia y su bajo

riesgo de toxicidad. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva sólo es seguro el uso de amiodarona y dofetilide (15; 17).

Figura 11. Elección del fármaco antiarrítmico según enfermedad subyacente. (15)



ARA II: Inhibidores receptor angiotensina II; BB: Betabloqueantes; EC: Enfermedad coronaria; HTA: Hipertensión; HVI: Hipertrofia ventrículo izquierdo; IC: Insuficiencia cardíaca; IECA: Inhibidores enzima conversora angiotensina.

Ablación con catéter

Debido a la limitada eficacia de los fármacos antiarrítmicos para el control del RS en pacientes con FA, en la pasada década se desarrollaron técnicas de ablación quirúrgica y percutánea de la FA mejorando los resultados del tratamiento de la FA.

¿Qué nos ofrece la ablación de la FA?

Los objetivos del tratamiento de la FA deberían ser la eliminación de los síntomas mejorando la calidad de vida, la prevención de complicaciones como el tromboembolismo o la taquimiocardiopatía y, al menos teóricamente, mejorar la supervivencia. El desarrollo de la técnica de ablación de FA ha tenido distintas fases. Inicialmente, los estudios iban encaminados a estudiar la seguridad y efectividad a corto plazo, objetivándose una reducción importante de los síntomas, mejorando la calidad de vida y la clase funcional. Además se demostraron efectos sobre el remodelado inverso auricular y un aumento de la FE VI. Todo ello, a expensas de una tasa modesta de complicaciones mayores (<5%) (101).

Los estudios más recientes han demostrado que la ablación es más efectiva que los fármacos antiarrítmicos, sobre todo en pacientes jóvenes con FA paroxística (102). Aunque con resultados más modestos, también ha demostrado su efectividad en pacientes con FA persistente o IC (103).

En una tercera fase se intentará comprobar si la ablación de FA puede tener efecto sobre la mortalidad a largo plazo. Estudios de gran impacto clínico como AFFIRM (94), han demostrado igual supervivencia de pacientes aleatorizados a control de frecuencia o del ritmo con antiarrítmicos. La proarritmia de estos fármacos es la probable responsable de estos resultados. Hay que tener en cuenta que la población de este estudio era mayor (edad media 70 años), poco

sintomática y el mantenimiento del RS se conseguía en pocos pacientes. Estos datos no se pueden extrapolar a pacientes jóvenes, sintomáticos y con gran afectación de la calidad de vida, donde la ablación de FA ha demostrado su efectividad. Además, de existir un pequeño beneficio anual sobre la supervivencia, es mucho más probable que sea clínicamente significativo sobre una población joven seguida 2–3 décadas que sobre una población anciana seguida 3–5 años como en AFFIRM (94).

No existen aún datos que demuestren la seguridad a largo plazo a la hora de retirar la anticoagulación en pacientes que permanezcan en RS tras la ablación de la FA. Esta decisión debe basarse en el riesgo individual (normalmente calculado con la escala CHADS₂) y no debe ofrecerse actualmente esta técnica como un modo de evitar la anticoagulación en pacientes con riesgo (CHADS₂>2)1 (15; 93).

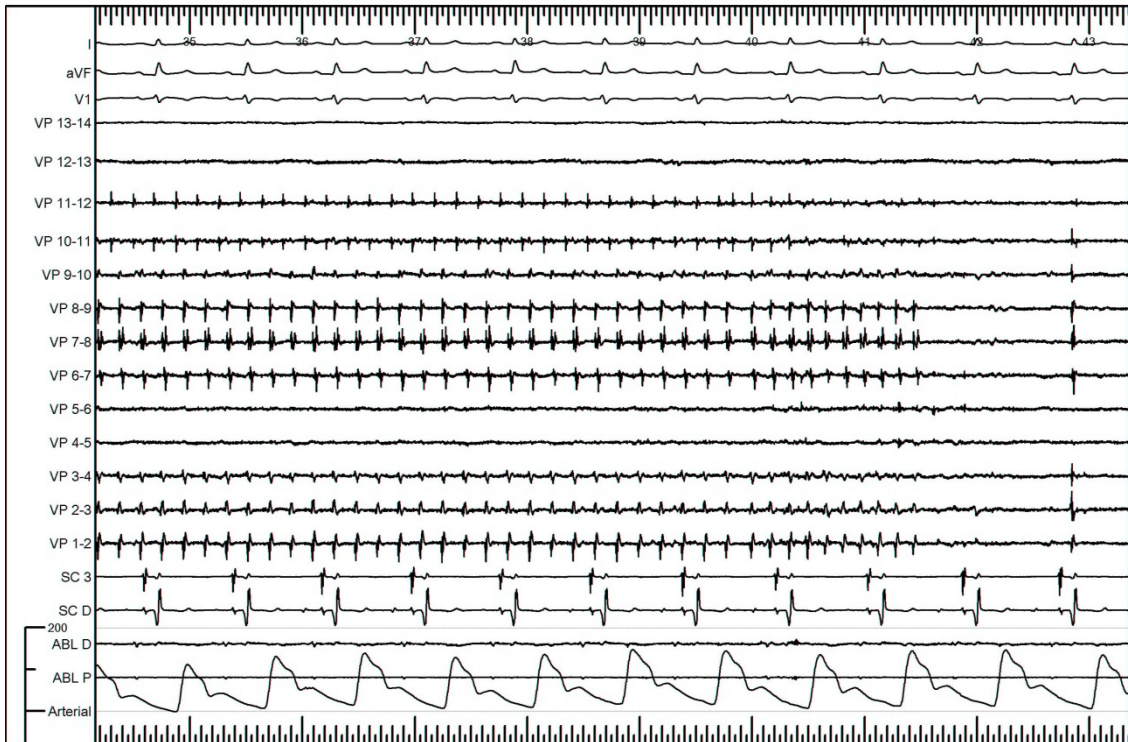
Técnicas de ablación de la FA

Aislamiento de VP

Desde la demostración inicial de Haisaguerre et al (13) de que la FA paroxística puede iniciarse por ritmos ectópicos rápidos originados en las VP actuando como disparadores, se desarrollaron distintos métodos de ablación con catéter para el control de esta arritmia. Partiendo de la premisa fundamental del aislamiento eléctrico de todas las VP, las técnicas han ido evolucionando desde la ablación focal dentro de la VP hasta la actual ablación amplia de la AI, con el objetivo de aumentar los resultados de la ablación y de su aplicación a la FA persistente (93). Inicialmente, en la técnica “segmentaria ostial”, el objetivo era el potencial de vena más precoz en el ostium de la VP registrado mediante un catéter circular situado en esta zona. Esta técnica tiene una eficacia limitada, reconexiones venosas frecuentes y el riesgo de estenosis de la VP.

Posteriormente se describió la ablación circunferencial de las VP (104). Aquí las líneas de ablación se realizan fuera y alrededor de los antros venosos, en la AI, sin ser necesario documentar el aislamiento eléctrico de las venas. Aunque esta técnica tiene mejores resultados que la ablación segmentaria, eliminando el riesgo de estenosis de vena, presenta una tasa importante de taquicardias auriculares izquierdas debido a conexiones venosas residuales (18).

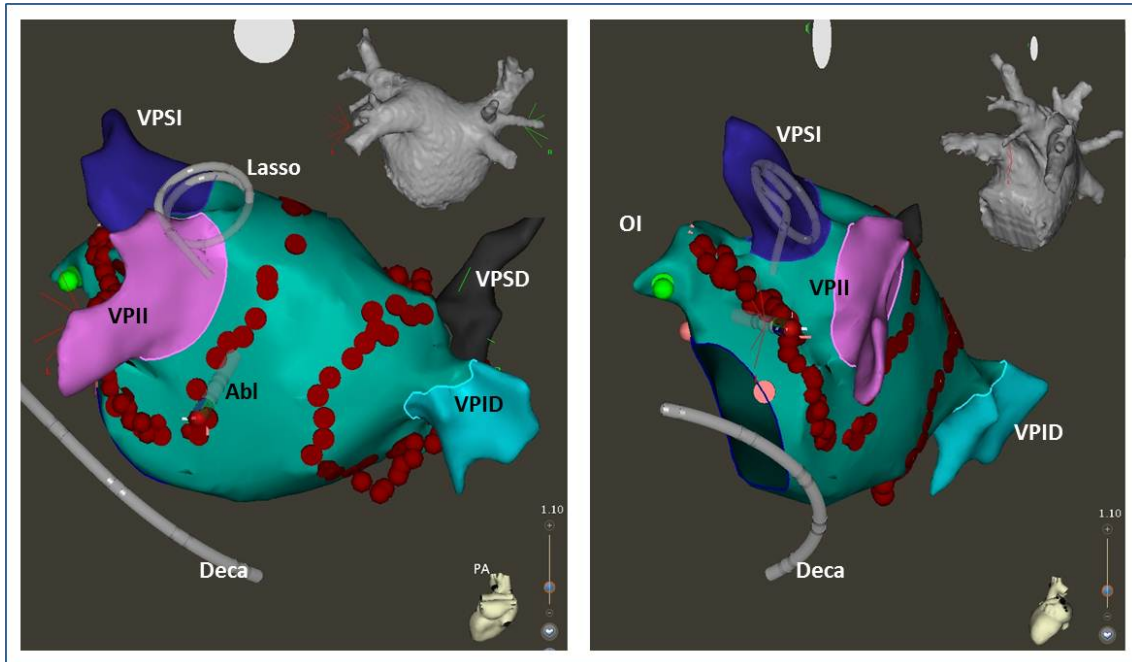
Figura 12: Ejemplo de aislamiento de vena pulmonar. Se aprecia disparador a alta frecuencia limitado al catéter circular situado en la vena pulmonar superior izquierda y no conducido a la AI, manteniendo el paciente ritmo sinusal estable.



I, aVF, V1: derivaciones de ECG de superficie; VP registro de catéter circular en vena pulmonar superior izquierda; SC: registro de catéter decapolar en seno coronario; Arterial: medida invasiva de la presión arterial.

Actualmente la técnica más empleada es el aislamiento antral de las VP, en el que la ablación se realiza fuera de la vena, rodeándola de modo circular, pero documentando su aislamiento con un catéter circular dentro de la vena (105). El éxito del procedimiento está directamente relacionado con la reconexión eléctrica de las venas, por ello generalmente se comprueba el bloqueo de entrada y salida con distintas maniobras de estimulación (103; 105).

Figura 13: Aislamiento circunferencial de VP utilizando el sistema de navegación electroanatómica Carto3. Se aprecia la reconstrucción 3D de la AI en proyección posteroanterior (a la izquierda) y lateral izquierda (derecha). La imagen de TAC en el margen superior izquierdo, y la posición de los catéteres utilizados. En puntos rojos la línea de ablación rodeando los ostia venosos.



Abl: Catéter de ablación; Deca: Catéter decapolar en seno coronario; Lasso: Catéter circular Lasso®; VPID, VPII, VPSD, VPSI: vena pulmonar inferior derecha, inferior izquierda, superior derecha y superior izquierda.

Ablación linear

Desde la experiencia inicial con los procedimientos quirúrgicos como el Maze, ha habido interés por realizar una compartimentalización de la aurícula mediante la ablación percutánea (18). Aparte de segmentar la aurícula en zonas pequeñas, incapaces de mantener una microreentrada y eliminar zonas donde se pueden anclar rotors, como la pared posterior, techo, anillo mitral y septo, parte del efecto de la ablación linear es la prevención de las taquicardias auriculares postablación (103; 106). Debido a que las dos zonas

más comunes de asentamiento de las taquicardias macroreentrantes tras la ablación son el techo y el anillo mitral, estos son los sitios más comunes para realizar ablación linear (106).

Aunque en la etapa inicial, como estrategia única de ablación e intentando imitar al Maze, los resultados eran pobres, en la actualidad se ha convertido en una estrategia de ablación adyuvante, sobre todo en combinación con el aislamiento de las VP. Estas líneas de ablación tienen el inconveniente que deben ser continuas y transmurales para que tengan un efecto positivo, de lo contrario pueden tener un efecto proarrítmico (93; 103).

Ablación de electrogramas complejos y fraccionados

Los electrogramas complejos y fraccionados (CFAE) se registran durante la FA y tienen o una longitud de ciclo muy corta (<120 ms) o están fraccionados en múltiples componentes o incluso actividad continua (93). Estos sitios parecen representar puntos críticos de rotores o zonas pivote, donde las ondas pueden girar alrededor y facilitar la reentrada que mantiene la FA (106). De todos modos, también se ha visto que pueden registrarse en zonas pasivas, donde colisionan las ondas y por tanto no participan del mantenimiento de la arritmia. La ablación de CFAE se describió inicialmente como una técnica única, con un resultado razonable en FA paroxística y persistente, pero estos resultados reportados por un único centro, no han sido constatados por otros operadores

(107; 103). Parte de ello se debe a la difícil interpretación de estos CFAE, pero aunque la definición es clara e incluso se han desarrollado software para su detección automática, los resultados como técnica aislada no han mejorado. Por ello, esta técnica se usa como técnica adyuvante al aislamiento de VP y/o ablación linear (108). El objetivo suele ser la eliminación de los CFAE con prolongación del ciclo de la FA hasta su regularización e incluso cese (106).

Otras técnicas

Menos empleadas son la ablación de los plexos ganglionares autonómicos identificados por estimulación a alta frecuencia o la ablación de frecuencias dominantes, identificadas por análisis espectral de los electrogramas en FA. Mientras que ambas técnicas ofrecen un beneficio adicional, los datos disponibles son muy limitados para sacar conclusiones definitivas sobre su uso (18).

Selección de pacientes para ablación

Presencia de síntomas

La mayoría de los estudios demuestran una clara mejoría en la calidad de vida tras el éxito de la ablación de FA, por lo que debe reservarse esta técnica a

pacientes sintomáticos (15). Sin embargo, la identificación de los síntomas debidos a la FA es compleja, siendo muy variables entre pacientes y de un episodio a otro. Aunque no existen grandes estudios que lo avalen, parece razonable ofrecer también la ablación a pacientes asintomáticos si son jóvenes o con datos de taquimiocardiopatía (96).

Uso previo de fármacos antiarrítmicos

Basado en los estudios de ablación, que exigían el fallo de al menos dos fármacos antiarrítmicos, se suele considerar su uso previo a plantearse la ablación (93). Actualmente se requiere el ensayo terapéutico con al menos un fármaco, debido al escaso beneficio del uso de distintas estrategias farmacológicas y sobre todo a la toxicidad a medio plazo de la amiodarona, que suele ocupar el segundo escalón terapéutico (15). En la literatura hay varios estudios que encuentran mayor eficacia con la ablación como primer escalón de tratamiento que con los fármacos antiarrítmicos (109). Sin embargo estos trabajos son de centros aislados con gran experiencia, difícilmente extrapolables a todos los equipos, y debido al carácter invasivo de la técnica sigue siendo generalizado el uso previo de fármacos, pudiéndose reservar esta opción a casos puntuales que no puedan o quieran recibir fármacos (15; 96).

Tipo y antigüedad de la FA

Distintos estudios han demostrado peores resultados en la ablación de FA persistente de larga duración (>1 año o). Estos datos parecen estar ligados al

remodelado auricular, con mayor grado de fibrosis y dilatación, tomando más protagonismo el sustrato en el mantenimiento de la arritmia (42; 49). Sin embargo el avance de la técnica y el abordaje del sustrato auricular han permitido mejorar ostensiblemente los resultados en FA persistente (103). Además es en esta donde los fármacos están más limitados y donde el mantenimiento del RS tras la ablación ofrece una mejoría en los volúmenes y función auricular y ventricular izquierda, siendo más beneficioso por tanto a largo plazo (98; 96). En la FA paroxística, donde el sustrato suele tener menor implicación, los resultados no se relacionan tanto con la antigüedad de la arritmia.

Teniendo en cuenta que la FA tiene una historia natural progresiva, predominando con el tiempo los daños estructurales y tendiendo a la autoperpetuación, se recomienda una intervención temprana (110). Así la ablación en los primeros años de evolución evitaría una situación de excesiva fibrosis auricular, que conllevaría a un estado difícilmente reversible (111). Nuestro equipo ofrece la ablación a todos los pacientes con FA paroxística y a los persistentes que tengan menos de 5 años de evolución, ya que pasado este tiempo las posibilidades de éxito son remotas (96).

Presencia de cardiopatía

Se reserva el término de FA solitaria a aquellos pacientes que no tienen ningún grado de cardiopatía siendo los resultados esperados mejores (93). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con FA presentan algún grado de afectación cardiaca. La etiología más frecuente es la hipertensión arterial, que debido a las alteraciones hemodinámicas que provoca se relaciona con mayor remodelado auricular y mayor tasa de recurrencia tras la ablación (30).

La ablación de FA ha demostrado ser útil en pacientes con cardiopatías avanzadas con disfunción ventricular e ICC o en la miocardiopatía hipertrófica, sin embargo son necesarios más estudios para poder generalizar estas indicaciones (111; 110).

En nuestro laboratorio se realiza una valoración exhaustiva de la presencia de cardiopatía previa a la ablación. En pacientes con cardiopatía valoramos individualmente cada caso, con la premisa de que se beneficiarán más aquellos con más implicación de la FA en la sintomatología. Claro ejemplo de ello son los pacientes con taquimiocardiopatía (96).

Edad

La edad es un factor etiológico de FA (24). La mayoría de los estudios de ablación se han realizado en poblaciones menores de 70 años (102). Aunque

algunos trabajos de centros con gran experiencia ofrecen resultados similares a poblaciones jóvenes, no hay que olvidar que la presencia de comorbilidades como la HTA, diabetes, cardiopatía isquémica o enfermedad valvular, implican un mayor riesgo potencial de complicaciones, sobre todo embólicas (110).

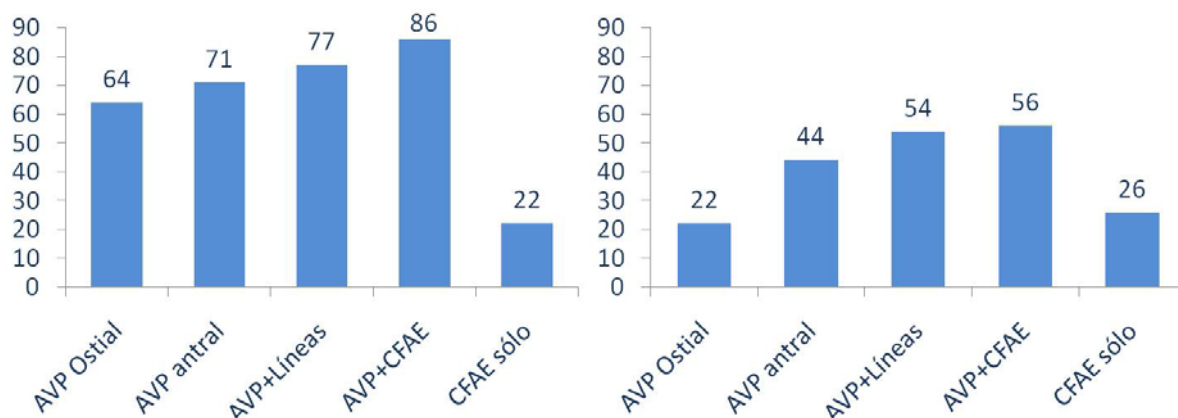
Dimensiones de la AI

El diámetro anteroposterior de la AI >50mm es un marcador de recidiva en diversos estudios, reflejando un remodelado estructural avanzado (15). Trabajos recientes encuentran más exacto el cálculo del volumen auricular, así una AI de más de 130ml sería mal predictor de éxito del procedimiento (112).

Resultados de la ablación de FA

Las diferentes técnicas empleadas, el tipo de FA, la población incluida, la definición de éxito y el seguimiento de los pacientes para detectar recurrencias explican el amplio rango de eficacia encontrado en la literatura, del 20–95% (96; 103). La definición de éxito debe ser el mantenimiento del RS sin necesidad de fármacos antiarrítmicos, sin embargo un descenso considerable de los episodios o el mantenimiento del RS con fármacos que eran inefectivos, son también resultados clínicamente significativos. Resultados obtenidos de distintos estudios nos hacen prever un éxito entre el 60 y 77%, precisando un 10–40% de los pacientes más de un procedimiento y requiriendo fármacos antiarrítmicos un 10–15% (110).

Figura 14. Porcentaje acumulado de éxito en % de distintos estudios aleatorizados según técnica de ablación para FA paroxística (izquierda) o persistente (derecha). Tomado de referencia (103)



AVP: Aislamiento de venas pulmonares; CFAE: Electrogramas auriculares fraccionados y complejos.

Determinación del éxito de la ablación de FA

El mantenimiento del RS a largo plazo sin recidivas es, obviamente, el objetivo principal de la ablación de FA. Sin embargo, la experiencia de los estudios realizados con ablación de FA ha demostrado que este objetivo aparentemente simple, entraña una considerable dificultad para definirse y para poder medirlo efectivamente en la práctica clínica (18). Así, con una definición tan restrictiva, un paciente con FA persistente, que pase a tener paroxismos esporádicos en el seguimiento, sería un fracaso de la ablación independientemente de la carga arrítmica que presentase, aunque en la práctica se evidencie una mejoría clara en la clínica del paciente.

Detección de las recidivas de FA

Aunque la selección de los candidatos a ablación suele restringirse a pacientes sintomáticos, incluso en esta población suelen darse episodios de FA asintomática (113). Estos episodios pueden seguir manteniéndose tras la ablación, incluso pueden aumentar su frecuencia, por lo que la tasa de éxito se podría estar sobreestimando. Distintos trabajos usando técnicas de monitorización diversa (Holter de 7 días, monitorización transtelefónica, Holter insertable), han demostrado la disminución considerable de la tasa de éxito comparando la medida sólo de los síntomas o teniendo en cuenta los episodios asintomáticos, y dentro de esta segunda estrategia también disminuye más con técnicas de monitorización más exhaustivas (113; 114; 115). La terapia farmacológica de la FA puede contribuir a esta alta incidencia de pacientes asintomáticos, al acortar la duración de los episodios recurrentes a un umbral por debajo de la detección de los síntomas o por la desaceleración de la respuesta ventricular durante el episodio (116). Sin embargo, en estos estudios, el uso de fármacos antiarrítmicos se mantuvo constante o se retiraron con el tiempo (116). Otros factores, como los cambios en la inervación autonómica o un efecto placebo pueden jugar un papel significativo. Así, la calidad de vida después de la ablación AF mostró consistente mejoras que se correlacionan mal con índices objetivos de recurrencia de la arritmia.

La incidencia de FA asintomática postablación sigue siendo controvertida, y presumiblemente depende del mismo paciente. Así, teóricamente, sólo si se conoce el patrón previo y la carga real previa a la ablación se podrá definir la

respuesta real a la ablación y determinar el umbral de carga aceptable para considerar exitoso el procedimiento. En este sentido hay actualmente trabajos en marcha en nuestro grupo determinando con Holter insertable la carga previa y tras la ablación. Si bien está claro que un seguimiento basado exclusivamente en la presencia de síntomas es insuficiente para detectar recurrencias, está todavía por definir el tipo de monitorización ideal tanto para el paciente como para el médico y la definición de la carga de FA asumible como éxito.

Patrones de recidiva de la FA

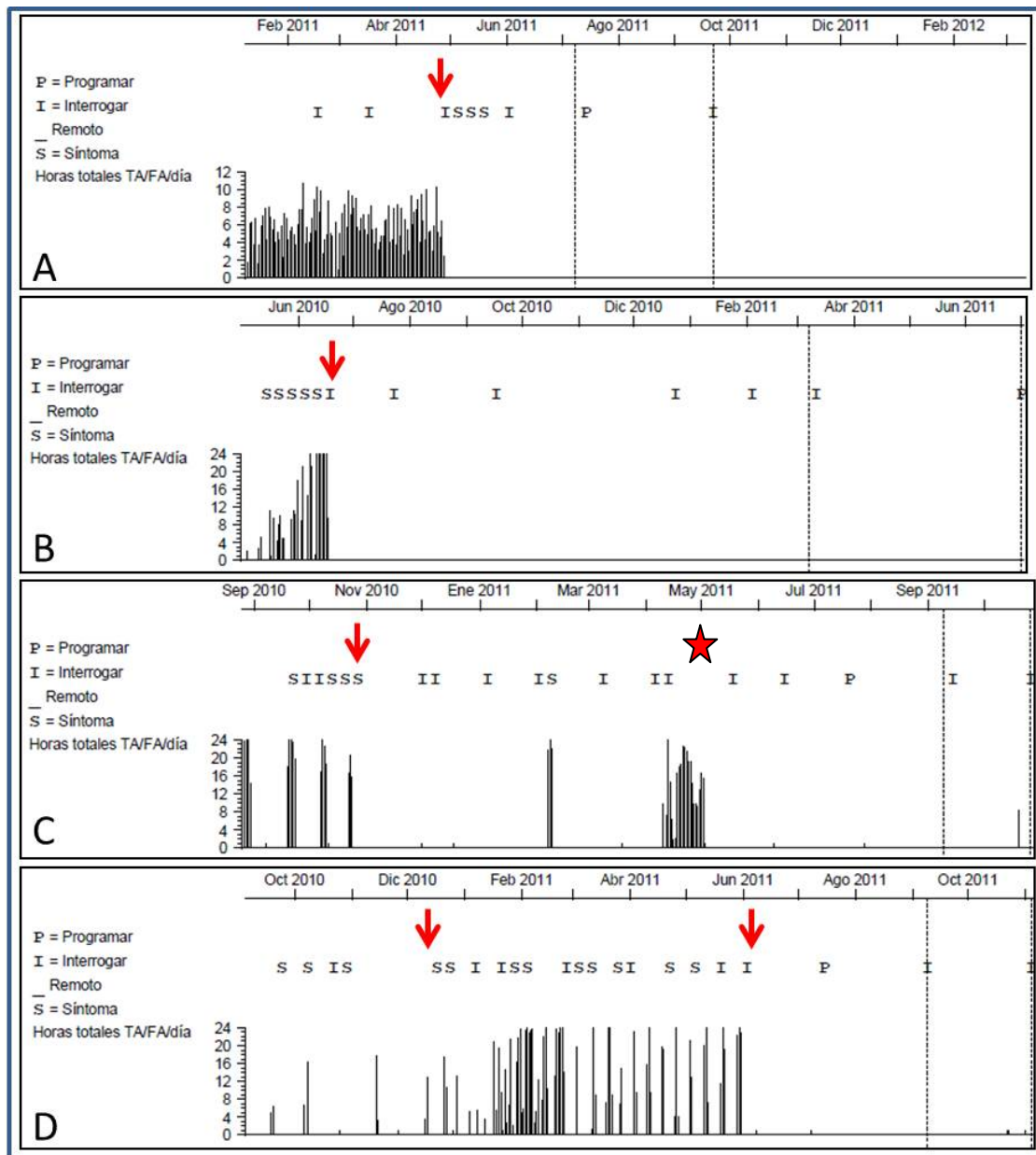
La evaluación del éxito del procedimiento también se complica por varios patrones temporales de recurrencia que dificultan la selección del momento óptimo para determinar el éxito del procedimiento. Un fenómeno es la recurrencia precoz de la FA en las primeros 2 a 4 semanas después del procedimiento. Este período de tiempo se basa en la resolución de los cambios inflamatorios agudos debido a la aplicación de radiofrecuencia y la formación de la escara auricular. En este tiempo, las recidivas pueden depender de la inflamación del pericardio (que puede potenciar el arritmogénicidad de las VP), y el retraso de los efectos terapéuticos en relación con la consolidación de las lesiones. La recurrencia precoz se estima entre el 35-45% de los pacientes sometidos a ablación de VP, independientemente de la técnica utilizada. Parece ser que la FA persistente, la dilatación auricular y la cardiopatía podrían ser factores predictores de recurrencia precoz. De estos

pacientes un 30-50% permanecerá libre de eventos posteriormente en el seguimiento futuro, por ello ha se generalizado la exclusión de las recidivas en los primeros meses como fracaso del procedimiento (periodo de blanqueo).

Por otro lado, el hecho de que existan pacientes con disminución gradual de los episodios a los meses de la ablación, efecto atribuido a la consolidación de las lesiones realizadas, ha hecho que el periodo de cicatrización o de blanqueo se generalice a los 3 meses posteriores a la ablación.

El comportamiento de las recidivas debidas a la reconexión de las VP o persistencia de focos arritmogénicos, se mantienen en el tiempo apareciendo tanto al inicio como en el seguimiento de la ablación.

Figura 15: Distintos patrones de respuesta a la ablación según el registro de monitorización continua con Holter insertable (Reveal XT®).

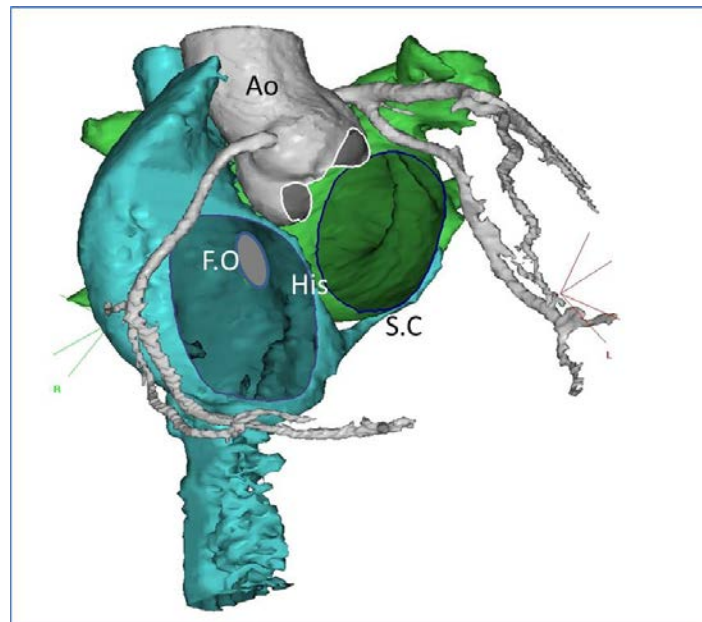


A: Paciente con carga previa del 23% y tras ablación 0%, sin recidiva a 6 meses. B: Paciente con carga inicial del 10% y tras ablación 0%, sin recidiva al año. C: Paciente con carga inicial del 3%, recidiva tras el periodo de blanqueo, nuevamente sin episodios tras instaurar tratamiento antiarrítmico. D: Paciente con carga inicial 1,8% que se incrementa al 14% tras la ablación por taquicardia auricular. Se realiza reprocedimiento pasando al 0%. La flecha roja indica la ablación. La estrella indica inicio de tratamiento médico.

Complicaciones de la ablación de FA

El desarrollo de la técnica y la mayor experiencia de los centros, ha ocasionado una disminución progresiva de las complicaciones mayores en el procedimiento, siendo actualmente menores al 5% (101). Las más frecuentes, relacionadas con el acceso vascular (1%), taponamiento (0,8%) o derrame pericárdico (0,6%), son claramente dependientes de la experiencia del operador, siendo menores en centros con mayor volumen de procedimientos (101). Las complicaciones relacionadas con la técnica tienen una relación directa con las estructuras anatómicas que rodean a la AI.

Figura 16: Relación anatómica de estructuras implicadas en la punción transeptal

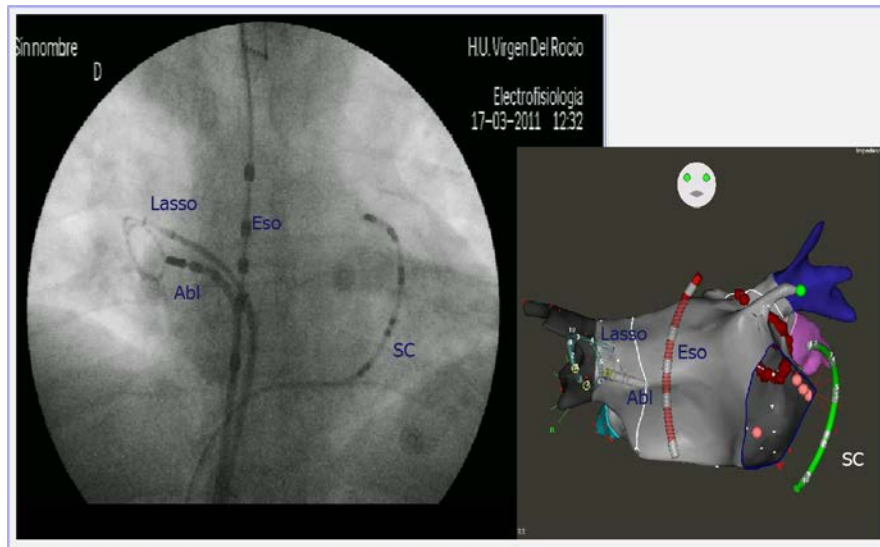


Proyección anteroposterior con caudo 20° con apertura de los anillos tricúspide y mitral. Ao: Aorta; F.O: Foramen oval; His: Haz de His; S.C: Seno coronario

Introducción

La complicación más temida aunque afortunadamente rara, es la fístula atrioesofágica. Se origina por la lesión térmica del esófago durante la ablación de la pared posterior de la AI. Distintas técnicas de localización del esófago durante el procedimiento facilitan obviar su lesión (117; 118).

Figura 17: Utilización de la sonda térmica Sensiterm® para monitorizar la temperatura esofágica. Proyecciones anteroposterior en escopia y Carto 3.



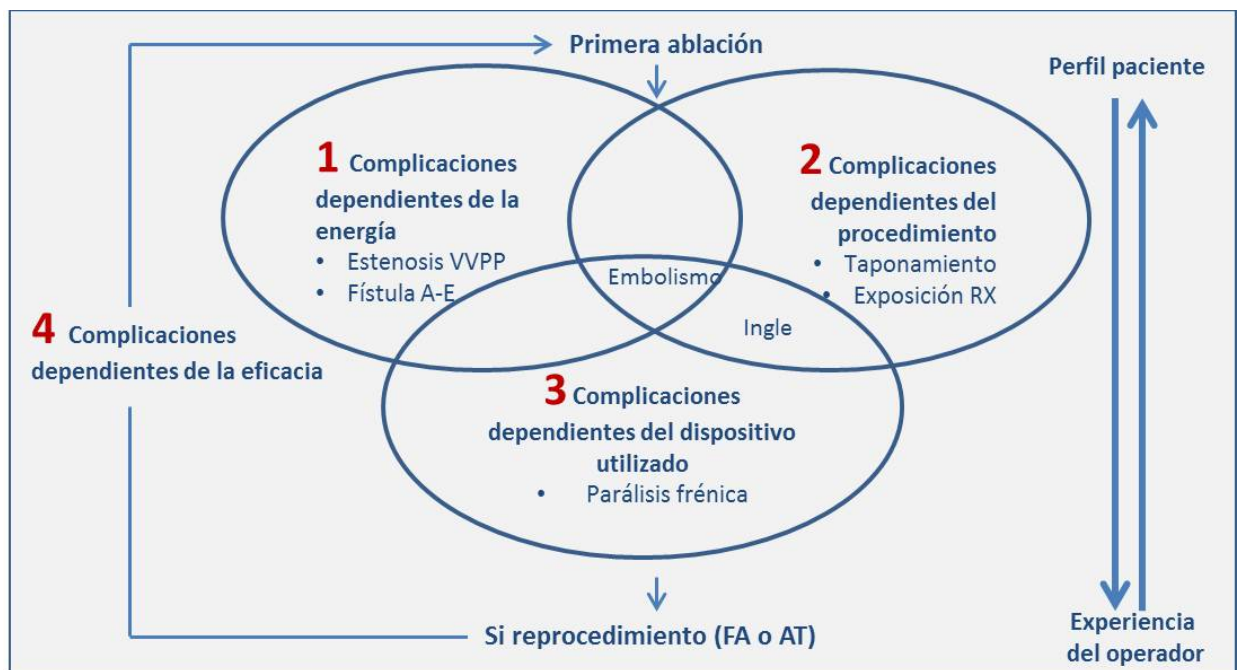
ABL: Catéter ablación; Eso: Sonda térmica esofágica; Lasso: Catéter circular; SC: Catéter decapolar en seno coronario.

La estenosis de las VP (1,6%), en relación con la aplicación de radiofrecuencia en los ostia venosos o en su interior, tiene menor incidencia en las técnicas que realizan aplicaciones más alejadas de estos (93; 119).

El ictus periprocedimiento (0,5%) también está en retroceso debido a regímenes más agresivos de anticoagulación. La mortalidad en relación al procedimiento es menor del 0,1% (101; 111).

Como se esquematiza en la figura 10, las complicaciones potenciales de la ablación de FA se pueden resumir en 4 grandes grupos superpuestos, el perfil del paciente y la experiencia del operador actúan como factores moduladores (120). Es por ello que se recomienda una selección de pacientes y una experiencia en ablación de FA, valorada a través de una formación específica previa al diseño de un programa propio de ablación y un número mínimo de procedimientos por año, considerándose adecuado más de 50 procedimientos año (18).

Figura 18: Interacción entre grupos de complicaciones potenciales derivadas de la ablación de FA. El perfil de paciente y la experiencia del operador actúan como moduladores de estas. Modificado de (120)



AT: Taquicardia auricular; FA: Fibrilación auricular; Fístula A-E: Fístula atrioesofágica; RX: Radiación; VVPP: Venas pulmonares.

Medidas de la estructura y función auricular

La AI posee múltiples funciones a lo largo del ciclo cardiaco. Durante la sístole ventricular actúa como reservorio, en la protodiástole funciona como conductor (dirigiendo la sangre de las VP al VI) y al final de la diástole como cámara contráctil, aumentando el llenado del VI y creando la succión necesaria para su propio llenado al inicio de la sístole ventricular (14). Se estima que la aurícula contribuye a un 30% del gasto cardiaco. Durante la FA, se pierde la sincronización auricular, pudiendo contribuir a un deterioro sintomático del paciente, esto es especialmente importante en casos de disfunción diastólica, ya que en estos casos el llenado diastólico depende en gran medida de la función de reservorio y contráctil auricular (121).

Como anteriormente se ha comentado, el aumento del tamaño auricular se relaciona con eventos cardiovasculares adversos como la incidencia de FA, ictus, mortalidad tras infarto agudo de miocardio y riesgo de hospitalización y muerte en pacientes con miocardiopatía dilatada (122; 123; 124). Aunque unos volúmenes de llenado ventricular elevados pueden provocar un aumento del tamaño auricular, habitualmente este es debido a un aumento de la tensión de la pared auricular secundario a un aumento de las presiones de llenado, además los efectos adversos del aumento de tamaño auricular dependen en mayor medida del aumento de presión. Por tanto un aumento del tamaño AI es un marcador tanto de severidad como de cronicidad de disfunción diastólica y de presiones elevadas en la AI (121).

Cuantificación del tamaño auricular

El método más extendido para medir la AI es la ecocardiografía transtorácica (ETT). Otros métodos de más reciente aparición y con un uso menos generalizado, son la ecocardiografía transesofágica (ETE), la ecocardiografía tridimensional, la angio tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN). Se han realizado estudios comparativos entre las medidas de ETT frente cine tomografía biplano y RNM, existiendo buena concordancia entre técnicas, con una ligera infraestimación de la ETT (125).

El tamaño auricular debe ser medido al final de la sístole ventricular, cuando la AI está expandida. Se debe prestar especial atención a la alineación sobre su eje largo evitando un plano que nos acorte el tamaño real de la misma. A la hora de realizar medidas se deben excluir la confluencia de las VP y la orejuela izquierda (125).

Como la AI se puede evaluar desde distintos planos, son también varias las medidas lineares que se pueden medir. De todos modos la más ampliamente utilizada en los estudios es la medida anteroposterior en modo M o bidimensional, obtenida del plano paraesternal eje largo, siendo considerada la medida linear estándar de la AI (124; 125). Por convención su medida se realiza desde el borde externo de la pared posterior de la aorta al borde interno de la AI posterior. Aunque esta medida se correlaciona adecuadamente con medidas angiográficas y ha sido utilizada ampliamente en investigación, no

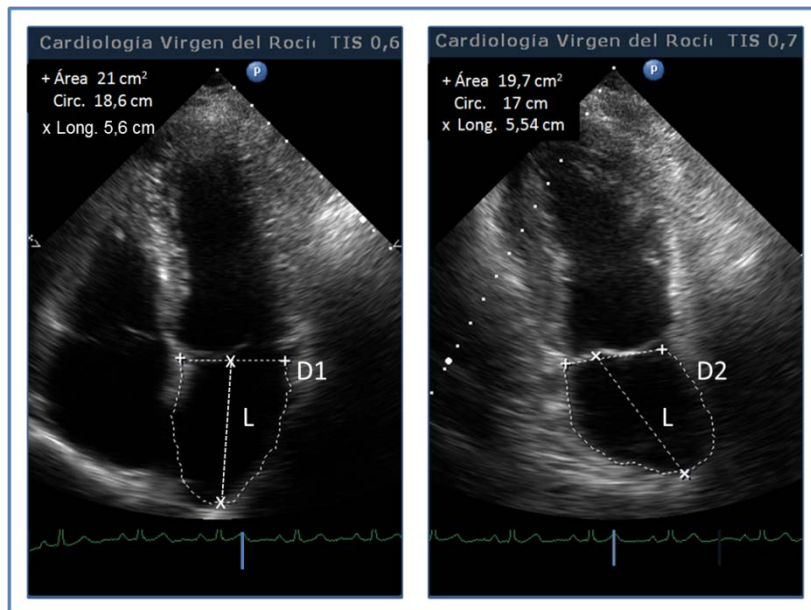
representa adecuadamente el tamaño auricular real. Así esta medida tomada aisladamente asume una relación directa entre ella y las otras dimensiones, como una esfera o elipse, hecho que habitualmente no ocurre, ya que el aumento en el diámetro anteroposterior se ve limitado por el espacio torácico entre el esternón y la columna, por lo que puede predominar un aumento de los diámetros superior-inferior o medial-lateral (122). Por estas razones se debe evitar dar esta medida aisladamente y se recomienda acompañarla del volumen auricular tanto en clínica como en investigación (121; 125).

Aunque el método más simple para estimar el volumen auricular es la fórmula del cubo, interpretando la AI como una esfera con un diámetro igual a la medida en anteroposterior, es claramente inferior a otros métodos. El volumen auricular es mejor estimado con el modelo elipsoide biplano o la fórmula de Simpson (125). El modelo elipsoide biplano (área-longitud) asume la fórmula:

$$\text{Volumen AI} = \frac{4}{3} \pi \left(\frac{L}{2}\right) \left(\frac{D1}{2}\right) \left(\frac{D2}{2}\right)$$

Donde L es el eje largo de la elipse, utilizándose la medida menor tomada de ambos planos, y D1 y 2 son el área de la AI en planos ortogonales. Este método es altamente reproducible con una variabilidad inter a intraobservador de $3 \pm 3 \text{ ml/m}^2$ y $2,8 \pm 2,9 \text{ ml/m}^2$ según distintos trabajos. (124)

Figura 19: Medida del volumen de la AI con el método área-longitud biplano usando las proyecciones 4 y 2 cámaras. D1: área 4 cámaras, D2: área 2 cámaras, L: longitud.



El volumen auricular también se puede medir por la fórmula de Simpson. Este asume que el volumen de una forma geométrica puede ser calculado con la suma de volúmenes de figuras menores de la misma forma, utilizando la fórmula:

$$\text{Volumen AI} = \frac{\pi}{4} (h) \sum (D_1) (D_2).$$

Donde h es la altura de los discos y D_1 y D_2 son los ejes mayor y menor ortogonales. Por ello este método también es conocido como el método de discos, ya que divide la AI en discos paralelos a un eje y calcula el volumen sumando el resultado de cada uno de estos discos de manera computarizada

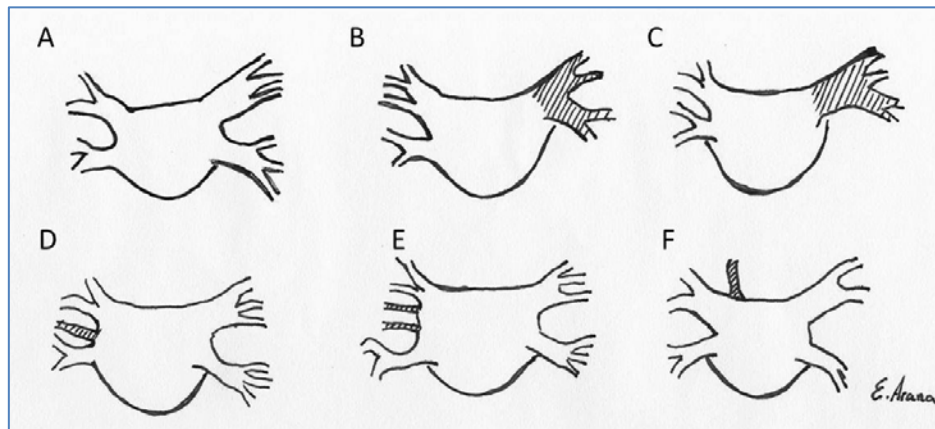
(124; 125). La variabilidad inter a intraobservador en un trabajo comparativo fue de $3,5 \pm 3,6$ ml/m² y $3,4 \pm 3,5$ ml/m² (125). Existe una correlación excelente ($r=0,98$) entre el método área-longitud biplano y el de Simpson (124).

La ecocardiografía tridimensional se ha introducido recientemente en la medida del volumen auricular pero, aunque puede ser un método más exacto, está limitado su uso por problemas técnicos (resolución temporal y espacial). El TAC aunque no tiene problemas de resolución, precisa contraste y altas dosis de radiación por lo que tampoco está extendido su uso. El mejor método no invasivo para la medición del volumen auricular es la RNM, pero tampoco está incorporado a la práctica diaria por los tiempos de adquisición de imagen que requiere y su procesado (121).

Variantes anatómicas de las VP

La anatomía típica con 4 VP con ostia independientes se presenta entre el 20-60% de los casos (18). Dentro de las variantes anatómicas más comunes se encuentra el tronco corto o largo izquierdo y las venas accesorias derechas, aunque se han descrito casos de todo tipo de tronco común y venas supernumerarias (126). En general los orificios de las VP izquierdas son más superiores que los derechos y estos están adyacentes al plano del septo interauricular. Las VP superiores siguen un trayecto superior y anterior y las inferiores un trayecto inferior y posterior (121).

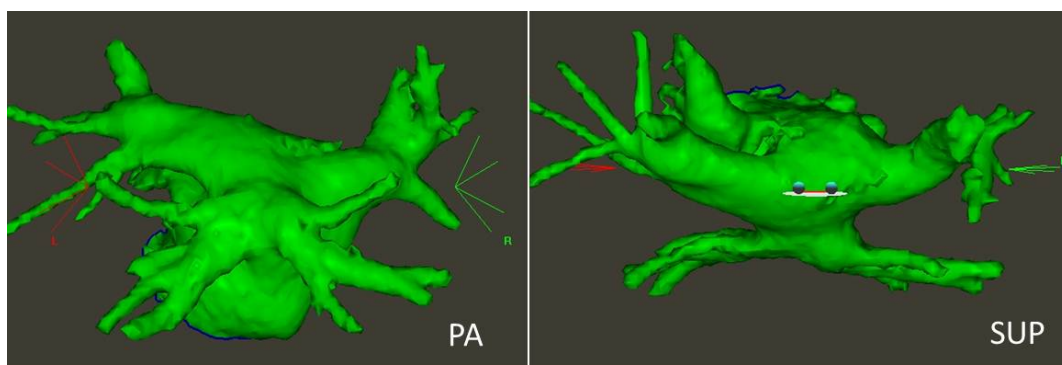
Figura 20: Distintos patrones de venas pulmonares



Descripción de diferentes variantes anatómicas. A: Distribución normal con 4 venas independientes; B: Tronco corto izquierdo, Ostium común con bifurcación en el primer cm de la vena; C: Tronco largo. Ostium común con bifurcación más allá del primer cm; D-F: Venas accesorias derechas simples y múltiples

En pacientes que van a ser sometidos a ablación se recomienda realizar un angioTAC o RNM previo a la ablación, ya que además de aportar información del volumen auricular, aportan una valiosa información de la anatomía venosa y de la orejuela, además de poder servir de guía para la reconstrucción electroanatómica con navegadores en el momento de la ablación. (93; 18)

Figura 21: AngioTAC de la AI en un caso excepcional de tronco común inferior. El conocimiento de la anatomía previo a la ablación permitió un abordaje individualizado. (126).



PA: vista postero-anterior; SUP: Vista supero-inferior.

Valores normales de la AI

En ausencia de cardiopatía, el tamaño del individuo es el principal determinante del tamaño auricular, porque aunque hay diferencias entre sexo estas se corrigen prácticamente cuando se tiene en cuenta la superficie corporal. Es por ello que para ser exacto, el volumen auricular debe estar indexado, ya sea por la talla, el peso o el índice de masa corporal (IMC), aunque generalmente se suele corregir por la superficie corporal. Una vez pasada la infancia, el tamaño auricular permanece constante hasta la 8^o década, en la que recientemente se ha demostrado aumenta el volumen significativamente, quizás debido a alteraciones de la función diastólica asociadas a la edad (124).

Las tablas de referencia de las principales sociedades científicas se basan en varios estudios poblacionales como el de Framingham, con una cohorte de 1099 personas con edades comprendidas entre 20 y 45 años que no presentaban obesidad ni enfermedad cardiovascular (125).

Tabla 3: Valores de referencia para dimensiones y volumen de AI. Modificado de referencia (125)

	Mujer				Hombre			
	Referencia	Aumento Ligero	Aumento Moderado	Aumento Severo	Referencia	Aumento Ligero	Aumento Moderado	Aumento Severo
Dimensión AI								
Diámetro, (cm)	2,7-3,8	3,9-4,2	4,3-4,6	≥ 4,7	3-4	4,1-4,6	4,7-5,2	≥ 5,2
Diámetro/SC (cm/m ²)	1,5-2,3	2,4-4,6	2,7-2,9	≥ 3,0	1,5-2,3	2,4-2,6	2,7-2,9	≥ 3
Área AI (cm ²)	≥ 20	20-30	30-40	> 40	≥ 20	20-30	30-40	> 40
Volumen AI								
Volumen AI (ml)	22-52	53-62	63-72	≥ 73	18-58	59-68	69-78	≥ 79
Volumen AI/ SC (ml/m ²)	22±6	29-33	34-39	≥ 40	22±6	29-33	34-39	≥ 40

AI: Aurícula izquierda; SC: Superficie corporal

Medida de la función auricular

A diferencia de la función ventricular, no hay un patrón oro para la medida de la función auricular. En general se acepta que el tamaño auricular aporta información de la función, asumiendo que aurículas mayores representan aurículas disfuncionantes.

Se han desarrollado distintos parámetros ecográficos para la medida de la función auricular. Entre ellos destaca la medida del pico de la onda A de llenado mitral y su integral de velocidad-tiempo, la fracción auricular y la fuerza de eyección auricular. Más recientemente el uso de doppler tisular ha añadido nuevas medidas con la velocidad de \dot{A} (127).

Volúmenes auriculares secuenciales

Ecográficamente se pueden definir las distintas fases de la función auricular (llenado pasivo, volumen de conducción y volumen activo de vaciado). Diversos estudios en pacientes sanos y en distintas patologías han demostrado que la contribución de las distintas fases depende sobre todo de la complianza del VI (121). En pacientes sanos se aprecia una disminución de las fases pasiva y de conducción conforme la población envejece, con un aumento de la fase de contracción compensando el aumento de la rigidez ventricular asociado a la edad (128). Sin embargo la medida sistemática de estos volúmenes tiene poca

aplicación práctica y conlleva estudios más complejos y sometidos a mayor variabilidad en la estimación (127).

Flujo transmitral

El flujo transmitral con doppler pulsado demuestra el llenado pasivo ventricular al inicio de la diástole (onda E) y el llenado activo al final de la diástole que es debido a la contracción auricular (onda A). Para su medida el volumen de muestra se debe situar a la altura de los velos de la válvula mitral. Se debe recoger en espiración, a una velocidad de barrido de 100 mm/s desde el plano apical 4 cámaras (128; 127).

La estimación del pico de velocidad de la onda A se ha utilizado en diversos estudios como marcador de la función auricular. Esta medida se influencia por la frecuencia cardiaca, condiciones de carga y la edad. Se incrementa con la edad para compensar el deterioro de la complianza ventricular (128).

También se ha utilizado esta medida en estudios de seguimiento de pacientes sometidos a cardioversión eléctrica, procedimientos quirúrgicos como Maze y tras la ablación de la FA (129; 18). La onda A desaparece en presencia de FA, volviendo a aparecer tras el paso a RS. El tiempo de su recuperación depende del tiempo transcurrido en FA antes de la cardioversión, así en FA de corta duración (de 2 días a 2 semanas) la onda A es similar a la de la población

general tras el paso a RS. Sin embargo en FA de mayor duración la onda A es significativamente menor que en la población general, como normal general la onda A se restaura en la primera semana en el grupo de duración intermedia (2-6 semanas en FA) y alrededor de un mes en FA de larga duración (más de 6 semanas). Esto es lo que se ha denominado aturdimiento auricular tras el paso a RS y que se suele estimar en 3-4 semanas de duración y es determinante del tiempo de riesgo embólico y de la recidiva arrítmica, teniendo gran importancia para la orientación terapéutica (127).

Otras medidas utilizadas como el cálculo de la integral de velocidad-tiempo de la onda A o la contribución de la contracción auricular al llenado diastólico total (fracción auricular) expresada como un porcentaje del total de la integral velocidad-tiempo de llenado mitral, han estimado resultados similares al pico de la onda A, siendo sin embargo su cálculo más engorroso que el de esta, por lo que tampoco se ha generalizado su uso (127; 128).

Doppler tisular

El doppler tisular se ha incorporado a las herramientas para la medida de la contractilidad y relajación miocárdica. Diversos estudios han demostrado que el pico de velocidad en telediástole secundario a la contracción auricular (Á) medido con doppler tisular pulsado es una medida rápida y reproducible de la función auricular (128). Diversos estudios no han encontrado diferencias importantes entre la medida de la onda Á septal y lateral, a diferencia de lo que

ocurre con la medida de la onda \dot{A} . Existe buena correlación entre la medida de \dot{A} y otras medidas de función auricular como el pico de A , fracción de eyección auricular y cambios volumétricos auriculares (127).

Al igual que ocurre con la onda A , los valores de \dot{A} van aumentando con la edad y se ve reducida cuando existe disfunción auricular o en pacientes con cardioversión reciente tras FA (129).

Para su medida el volumen de muestra (de 2mm de longitud) se sitúa en la parte auricular o en el anillo mitral en la porción basal del septo interauricular en el plano apical 4 cámaras. Se debe prestar atención al alineamiento para que sea paralelo al septo para optimizar la medida (128).

Otras medidas

La fuerza de eyección auricular se define como el producto de la masa y la aceleración sanguínea desde la AI en sístole. Para ello se utiliza una constante de densidad de la sangre, el área del orificio mitral y el pico de la onda A . Como principal limitación presenta la obtención del área de la mitral y que la obtención de medidas no es simultánea sino secuencial (127).

La utilización de doppler tisular color, Strain y Strain rate, desarrollado inicialmente para la medida ventricular, puede ser útil para la medida segmentaria y global de la función auricular izquierda. Su principal limitación es

su difícil adquisición de datos, interpretación y la escasez de trabajos validando esta técnica para esta aplicación.

La medida de la función de la orejuela izquierda a través del doppler pulsado es otra medida de la función auricular, habiéndose relacionado en diversos trabajos con el riesgo de recidiva arrítmica y riesgo embólico. Su principal limitación es la necesidad de ETE para su obtención (130).

En general estos métodos descritos están menos validados, son más complicados de obtener y presentan mayor variabilidad inter e intraobservador que los descritos arriba, por lo que su uso es mucho más limitado, estando referenciados en escasos artículos (127).

Medida de la función diastólica

Actualmente hay datos que confirman que la disfunción diastólica del VI mantiene un ambiente profibrilatorio que promueve el inicio y la recurrencia de la FA. Existe además una interrelación entre DD, FA e IC, así Bathia et al evaluaron la epidemiología y evolución de pacientes con IC con TEVI conservada en un estudio poblacional, encontrando que estos pacientes eran mayores, predominantemente mujeres y con historia previa de HTA y FA (131). Tanto los síntomas como la presentación clínica y la supervivencia fueron

similares a otros pacientes con depresión de FEVI. La medida de la función diastólica, es por tanto, de importancia en pacientes con FA.

Esencialmente hay dos características de la función ventricular que contribuyen a la disfunción diastólica: la relajación y la complianza. La relajación se refiere al proceso de caída de la presión ventricular tras la contracción a niveles menores que los de la aurícula, causando un gradiente de presión que facilita el llenado ventricular. La complianza se refiere a la relación presión-volumen durante el llenado ventricular, de modo que una caída de la complianza se traduce en un aumento de la presión por cantidad de volumen de llenado ventricular. Para la medida de la función diastólica es necesaria la integración de múltiples parámetros ecocardiográficos, como el patrón de llenado mitral (medidas de onda E, onda A, relación E/A y tiempo de desaceleración de la onda A). Estos parámetros de llenado mitral son dependientes de la carga y se suelen complementar con los datos de doppler tisular, que está menos influenciado por la precarga, con el flujo de VP y con la respuesta a la maniobra de Valsalva (128).

La disfunción diastólica se caracteriza por la reducción de la complianza ventricular con el correspondiente deterioro de la relajación del VI, provocando una presión elevada al final de la diástole a pesar de mantener un volumen telediastólico normal. Así a medida que progresa la disfunción diastólica, aumenta el gradiente de presión entre la AI y el VI. Con el aumento de la presión de llenado del VI, el tiempo de desaceleración de la onda E disminuye, la relación E/A aumenta y la velocidad del anillo mitral medida con DTI disminuye. La AI es una estructura de pared fina de modo que responde a una

sobrecarga de presión con dilatación más que con hipertrofia, por ello la dilatación de la AI es una manifestación de la disfunción diastólica y, como he comentado previamente, tiene importantes implicaciones en la presencia de FA (128).

Hay que tener en mente que distintas situaciones pueden afectar la evaluación con doppler de la función diastólica, así se consideran variaciones normales las debidas a la respiración, frecuencia cardiaca, edad o duración del intervalo PR. Otras variables que influyen en la medida son la precarga, la insuficiencia mitral, la función sistólica y la función contráctil auricular (132).

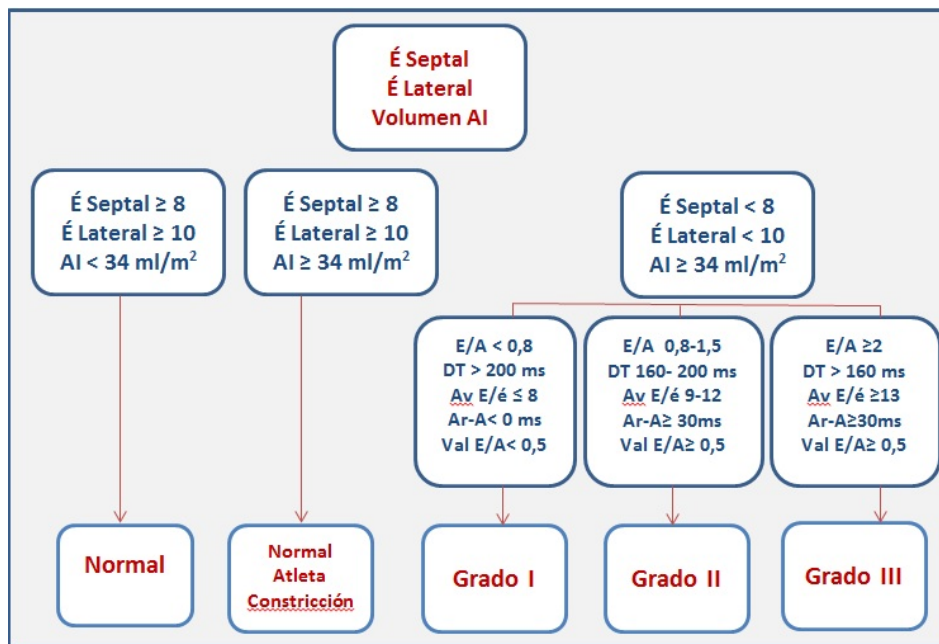
Tabla 4: Patrones de llenado mitral

	Normal	Grado I Relajación retrasada	Grado II Pseudonormal	Grado III Restrictivo
Llenado mitral	E/A 0,75-1,5 TD 150-240ms	E/A <0,75 TD > 240ms	E/A 0,75-1,5 TD 160-240ms	E/A >1,5 TD < 160ms
Valsalva	$\Delta E/A < 0,5$	$\Delta E/A < 0,5$	$\Delta E/A > 0,5$	$\Delta E/A > 0,5 / < 0,5$
Septal é	>8	<8	<8	<8
E/é	<8	<8	9-12	>13
Flujo VP	S>D	S>D	S<D	S<D
Vol AI	<34 ml/m ²	>34 ml/m ²	>34 ml/m ²	>34 ml/m ²
Complianza AI	Normal	Normal o ↓	↓↓	↓↓↓
Llenado VI	Normal	Normal o ↑	↑↑	↑↑↑

Las medidas no invasivas de la función diastólica mantienen una adecuada correlación con las invasivas obtenidas mediante cateterismo. En pacientes con FEVI normal, la relación E/é ha demostrado una correlación excelente con presiones de llenado elevadas, así una relación $e/\acute{e} > 10$ indica una presión pulmonar enclavada $>$ de 12 mmHg en con una sensibilidad del 91% y especificidad del 81% (131). La integración de estas medidas ecocardiográficas permite una estimación adecuada de la función diastólica del VI. En la medida de la relajación del VI la estimación de la onda é mediante doppler tisular del anillo mitral es más sensible que las medidas tomadas del flujo mitral. Diversos trabajos en animales y humanos correlacionan de modo significativo la é y T. Así la mayoría de los pacientes con é lateral $< 8,5$ cm/s o é septal < 8 cm/s presentan alteración de la relajación. Para una determinación más exacta, la determinación debería ser menor que la media menos 2 desviaciones stantard para su grupo de edad (133).

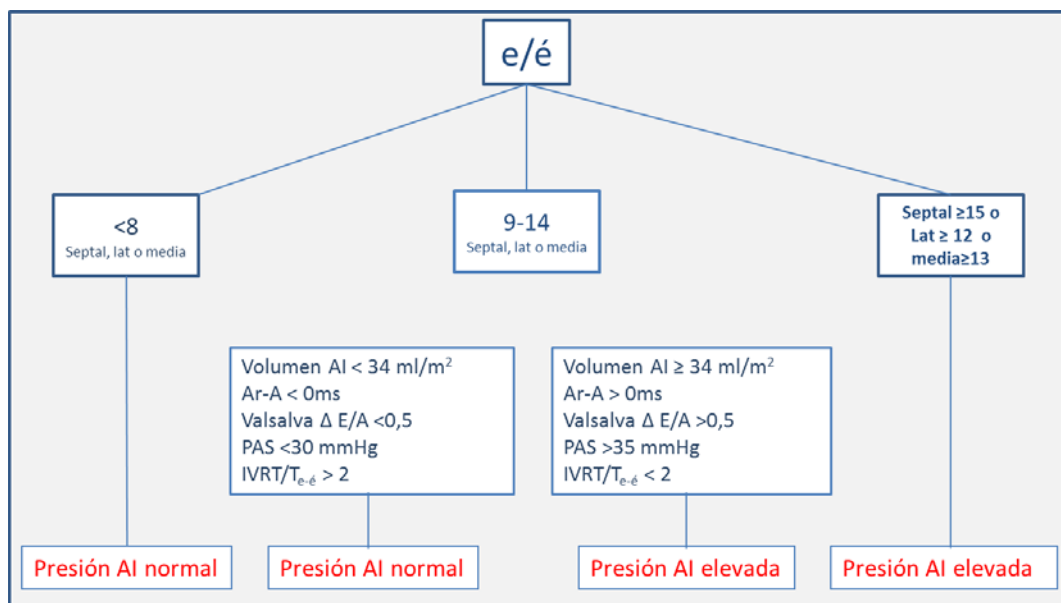
En 2009, Nagheh et al presentaron unas recomendaciones para la evaluación de la función diastólica que supusieron un gran paso en este ámbito (128). Las guías presentan de modo organizado un método para la graduación de la función diastólica y el cálculo de la presión de llenado en pacientes con FEVI deprimida o normal. El primer paso debe ser graduar la DD, como grado I (alteración de la relajación), grado II (pseudonormal) o grado III (restrictivo). Posteriormente se estiman las presiones de llenado según si la FEVI es normal o no. La estimación para pacientes con FEVI conservada se resume en las figuras siguientes.

Figura 22: Graduación de la función diastólica, según (128)



AI: aurícula izquierda; Ar-A: Diferencia de duración onda A pulmonar y A mitral en ms; É: onda é de doppler tisular; DT: tiempo desaceleración de la onda E; Val E/A: Variación índice E/A con Valsalva.

Figura 23: Cálculo de la presión de AI en pacientes con FEVI normal. Según (128)



HIPOTESIS DE TRABAJO

Los estudios sobre el remodelado auricular eléctrico y estructural sugieren que la FA puede ser en parte interpretada como una taquimiocardiopatía a nivel auricular (50). Del mismo modo que la dilatación y disfunción ventricular pueden ser reversibles en la taquimiocardiopatía con un control de la frecuencia ventricular, se pensó que el remodelado auricular podría invertirse tras una ablación exitosa de la FA. Partiendo de esta hipótesis distintos estudios con diferentes técnicas de imagen, han examinado el tamaño auricular antes y tras la ablación de FA demostrando un descenso del 10-20% de las dimensiones auriculares tras la ablación (93). Aunque el mecanismo exacto no es del todo conocido, se atribuye a un remodelado inverso. Sin embargo la formación de escara auricular y posible retracción de los tejidos tras la ablación, podría explicar esta reducción del tamaño de AI y además afectar negativamente a la dinámica auricular. Así las lesiones amplias en la AI podrían suponer un mantenimiento del RS pero a expensas de una pérdida de los beneficios de la función mecánica auricular llegando incluso a situaciones extremas de rigidez auricular (18; 134).

Los efectos sobre la función auricular tras la ablación con radiofrecuencia se han investigado en escasos trabajos con resultados discordantes hasta la actualidad (93; 18).

Los marcadores neurohormonales como el NT-proBNP, se encuentran elevados en pacientes con FA debido a una frecuencia ventricular elevada, pérdida de la contribución hemodinámica y sobrecarga de la aurícula. También distintos parámetros inflamatorios se encuentran elevados en pacientes con

Hipótesis de trabajo

FA, bien como sobreexpresión del sistema renina angiotensina aldosterona o como factor etiológico de la arritmia (56; 60).

Se ha demostrado una normalización de los valores del NT-proBNP y disminución de marcadores inflamatorios tras el mantenimiento exitoso del RS ya sea con cardioversión eléctrica o ablación (70).

Por tanto, en la actualidad, la relación entre mantenimiento del RS, remodelado inverso, función mecánica auricular, sistema neurohormonal e inflamación es compleja y no está totalmente definida, siendo de interés la descripción de los cambios evolutivos y su repercusión en el mantenimiento no sólo del RS, sino de la función auricular.

Basándonos en estos hechos, la hipótesis de trabajo es que el aislamiento de las VP provoca un remodelado inverso auricular progresivo en los siguientes meses de la ablación, que repercute en una disminución del volumen auricular, mejora de la función sistólica y diastólica auricular y modificación de marcadores hormonales. Estos cambios tienen repercusión en el mantenimiento futuro del RS.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- ✦ Conocer los efectos del aislamiento circunferencial de las VP sobre la estructura y función auricular en pacientes con FA.

Objetivos específicos

- ✦ Describir los cambios en el volumen y función diastólica auricular determinada por ETT tras el aislamiento circunferencial de VP en pacientes con FA paroxística y persistente, en un periodo de seguimiento de 12 meses.
- ✦ Describir los cambios en el NT-proBNP y PCRU en sangre periférica tras el aislamiento circunferencial de VP en pacientes con FA paroxística y persistente, en un periodo de seguimiento de 12 meses.

Objetivos secundarios

- ✦ Definir predictores y marcadores clínicos, estructurales o biológicos que se asocien a un remodelado inverso auricular en el seguimiento.
- ✦ Definir predictores y marcadores que se asocien al éxito del procedimiento.

MÉTODO

Pacientes

Se seleccionan a todos los pacientes sometidos a aislamiento circunferencial de las VP durante un periodo de inclusión de 18 meses (Diciembre de 2008 a Junio 2010) en el laboratorio de electrofisiología del hospital universitario Virgen del Rocío. Este laboratorio cuenta con alto volumen de pacientes, con una media de 240 ablaciones anuales de las cuales 65 pertenecen al programa de ablación de FA.

Todos los pacientes se valoran inicialmente en una consulta monográfica de FA y se decide su inclusión en el programa de ablación tras un estudio clínico completo con analítica y pruebas de imagen.

Criterios de Inclusión

- ✦ FA paroxística o persistente, sintomática y refractaria al menos a un fármaco antiarrítmico.
- ✦ En FA paroxística más de 3 episodios sintomáticos de FA en los 6 meses previos a la ablación (al menos uno documentado con ECG)
- ✦ Antigüedad del último episodio de FA menor a 2 años en casos de FA persistente de larga duración.
- ✦ Edad entre 18 y 70 años.

Criterios de exclusión

- ✦ Disfunción ventricular con fracción de eyección del VI <45%.
- ✦ Ablación previa de FA.
- ✦ Trombo intracavitario.
- ✦ Cardiopatía estructural significativa (En cardiopatía hipertensiva e hipertrófica hipertrofia como máximo moderada y sin obstrucción, en cardiopatía isquémica revascularización completa sin isquemia residual y función sistólica normal)
- ✦ Infarto agudo de miocardio en los 6 meses previos a la ablación.
- ✦ Revascularización coronaria 3 meses previo a la ablación.
- ✦ Enfermedad valvular reumática.
- ✦ Disfunción valvular significativa (Grado mayor que ligera según guías de práctica clínica de la ESC).
- ✦ AI mayor de 50 mm en diámetro antero posterior ecocardiográfico.
- ✦ Enfermedad pulmonar severa.
- ✦ Tromboembolismo pulmonar en los 12 meses previos.
- ✦ Insuficiencia renal.
- ✦ Hipertiroidismo.
- ✦ Infección reciente, enfermedad tumoral, discrasia sanguínea, fallo hepático o enfermedad autoinmune.
- ✦ Contraindicación de toma de anticoagulantes.
- ✦ No dar consentimiento informado.
- ✦ No comprometerse a seguimiento periódico.

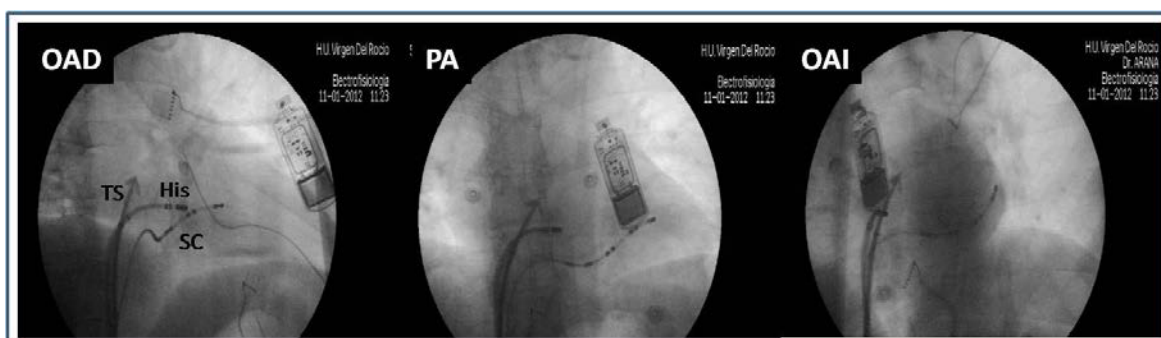
Método de ablación

Se realiza TAC de tórax valorando la anatomía auricular izquierda y la relación con las estructuras torácicas en proximidad.

A todos los pacientes se les realiza una ETE en las 24 horas previas a la ablación. El estudio se practica de modo programado, en ayunas y bajo sedación con remifentanilo y anticoagulación con heparina sódica, con tiempo de coagulación activada objetivo de 250-350 seg.

Se realiza punción transeptal guiada por marcas anatómicas según la técnica descrita por González et al (135), utilizando un catéter decapolar para marcar el anillo mitral y el catéter de ablación para marcar el His (situación de la raíz aórtica).

Figura 24: Proyecciones utilizadas para la punción transeptal.



OAD: Oblicua anterior derecha; AI: Oblicua anterior izquierda; PA: Posteroanterior; His: Catéter de ablación para registro de His; SC: Catéter decapolar en seno coronario; TS: Aguja de punción transeptal con tatuaje de la fosa oval. Se aprecia Holter insertable en las 3 proyecciones.

Método

Tras la punción transeptal se introduce en la AI un catéter circular para el registro de electrogramas de las VP (Lasso[®], Biosense-Webster) y un catéter de ablación de punta irrigada de 3.5 mm (Navi-Star Thermocool[®], Biosense-Webster).

Se realiza una reconstrucción de la AI y las VP con mapas independientes utilizando un sistema de cartografía electroanatómica (CARTOMerge XP[®], Biosense-Webster), identificando los ostia de VP según cambios de impedancia, parámetros eléctricos, fluoroscópicos incluyendo venografía si se considera preciso. Se integra posteriormente el mapa obtenido con el angioTAC de la AI para optimizar la navegación, prestando atención a la disposición esofágica para evitar su lesión.

Objetivo de la ablación

En todos los pacientes se realiza un aislamiento circunferencial de las VP haciendo un cerclaje de VP ipsilaterales a >5mm del ostium (margen de ablación), abordando además la Carina intervenosa, hasta la disminución del voltaje del electrograma auricular >90% o <0.05mV (objetivo de la ablación). Se realizan aplicaciones de radiofrecuencia de 35W y temperatura pico de 45°C, hasta la caída local de voltaje.

Cuando con el cerclaje no se consigue el aislamiento de las VP, se aplica en el interior o borde de la corona hasta alcanzar el objetivo de la ablación, que es el aislamiento de todas las VP.

Al finalizar el estudio se realiza una comprobación del aislamiento bidireccional. El bloqueo de entrada en la vena pulmonar se comprueba en la señal del catéter circular introducido en cada vena, bien en RS o con estimulación en seno coronario para las venas izquierdas. El bloqueo de salida se comprueba por disociación de potenciales de vena o con ausencia de captura con estimulación en todos los pares de polos del catéter circular a 20 V y 2 ms en cada vena.

Tratamiento postablación

En todos los pacientes se intenta no variar la medicación que tomaban previamente al procedimiento, prestando atención especial a la toma de betabloqueantes, calcio antagonistas, estatinas o IECAS/ARA II.

Durante el periodo de blanqueo (3 primeros meses) se realiza tratamiento con acenocumarol y tratamiento antiarrítmico igual al previo a la ablación. Tras este periodo se retira el antiarrítmico y se tomará la decisión de anticoagulación según la escala CHADS₂, manteniendo el acenocumarol si el riesgo es > de 2 y valorando individualmente en los casos de riesgo 0-1, según el protocolo del Hospital Virgen del Rocío.

La recurrencia de FA o flutter auricular en las primeras 12 semanas de blanqueo no tendrán valor clínico considerándolas transitorias. Posteriormente

Método

definimos como éxito el RS estable sin episodios de FA sostenida (al menos 30 segundos de duración), flutter auricular sostenido o taquicardia auricular.

Debido a que una reducción importante de la carga de FA puede conllevar un remodelado inverso significativo, para evaluar los parámetros ecográficos se establecerá como mejoría tras la ablación una reducción mayor del 70% de los episodios al final del seguimiento, con o sin fármacos.

Para interferir en la menor medida posible, se reservaran los reprocedimientos en el seguimiento a pacientes con alta carga de FA o flutter tras el periodo de blanqueo, cuando además no respondan a fármacos y a ser posible tras finalizar el seguimiento mínimo de un año.

Denominamos curación al paciente que mantiene RS estable sin fármacos tras uno o más reprocedimientos. Llamamos éxito final a los pacientes que mantienen RS estable con la ayuda de fármacos se hayan hecho reprocedimiento o no.

PLAN DE TRABAJO. VARIABLES ANALIZADAS

Variable principal del estudio

Volumen auricular medido en ETT por la fórmula área longitud biplano (apical 4 y 2 cámaras). Volumen AI = $\frac{4}{3} \pi \left(\frac{L}{2}\right) \left(\frac{D1}{2}\right) \left(\frac{D2}{2}\right)$

Donde L es el eje largo de la elipse, utilizándose la medida menor tomada de ambos planos, y D1 y 2 son el área de la aurícula en planos ortogonales.

El volumen se corregirá por la superficie corporal expresando la medida en ml/m².

Para determinar que existe remodelado auricular inverso al año de la ablación, se requiere una reducción mínima de un 10% del volumen auricular basal, siempre que la diferencia absoluta sea mayor de 5 ml.

Otras variables

VARIABLES CLÍNICAS BASALES

Anamnesis y exploración física determinando: Edad (años), sexo, peso (kg), talla (cm), superficie corporal según la fórmula de Dubois ($SC = 0,007184 \times peso(kg)^{0,425} \times altura(cm)^{0,725}$), IMC según fórmula Quetelet ($IMC = \frac{kg}{m^2}$).

Método

Presencia de factores de riesgo cardiovascular y para FA: HTA, diabetes, dislipemia, tabaquismo, obesidad (determinado por IMC > 30), Síndrome de apnea del sueño (SAOS) (confirmado por estudio poli somnográfico) o deporte de alto nivel.

Tipo de FA según la clasificación del consenso de expertos en ablación de FA de la EHRA (15), tiempo de evolución (meses), episodios/mes en caso de paroxismos o antigüedad del último episodio en persistentes.

Clase funcional de la NYHA, escala CHADS₂.

Tratamiento médico previo a la ablación (tipo de antiarrítmico utilizado, uso de betabloqueantes, uso de IECA/ARA2, uso de estatinas).

Procedimiento de ablación

Anatomía venosa y auricular individual según angioTAC.

Área de ablación realizada con cada corona y la relación entre la superficie auricular aislada y la superficie total auricular, medida con el sistema de navegación Carto.

Cumplimiento o no de los objetivos iniciales de ablación (aislamiento de las 4 venas con bloqueo bidireccional).

Seguimiento clínico

Se realizará en una consulta especializada al mes, 3, 6 y 12 meses tras ablación.

Se valora el estado clínico, capacidad funcional de la NYHA, sintomatología y valoración del ritmo con ECG de superficie y Holter de 24 horas a los 3 y 12 meses.

En los casos de síntomas de corta duración posiblemente asociados a arritmias se realizará seguimiento con Holter de eventos durante 7 días.

En pacientes portadores de Holter insertable (Reveal XT, Medtronic) se realizan exclusivamente lecturas de este en los mismos periodos de evaluación, no siendo preciso el uso de otra técnica de registro.

Establecemos el tiempo en días a la primera recidiva tras la ablación una vez pasado el periodo de blanqueo, para calcular la función de supervivencia.

Método

Registramos el número de episodios mensuales que registra el paciente.

Al final del seguimiento se etiqueta a cada paciente como éxito de la ablación, éxito final de la ablación, mejoría o curación, como hemos definido anteriormente.

Seguimos las recomendaciones de la EHRA para el seguimiento de pacientes sometidos a ablación de FA (93).

Seguimiento ecocardiográfico

Debido a que en pacientes con FA persistente medir la función auricular es muy complejo y que estudios previos no han encontrado diferencias entre las medidas basales y a las 24 h de la ablación, se decidió tomar estas como las medidas basales (136).

Se realiza a las 24 horas tras la ablación, a los 3, 6 y 12 meses. (Anexo 3).

Se miden diámetro telediastólico (mm) y FE VI (%).

Dimensiones, áreas y volumen auricular izquierdo según fórmula área longitud biplano.

Estudio de función auricular con doppler del flujo mitral y con doppler tisular auricular.

Se utilizan las recomendaciones de la European Association of Echocardiography y American Society of Echocardiography (125) (128).

Para determinar que existe remodelado inverso, se requiere una reducción mínima de un 10% del volumen auricular basal, siempre que la diferencia absoluta sea mayor de 5 ml.

Seguimiento analítico

Se realiza determinación analítica basal, 24 h horas tras la ablación y a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento.

En todas las visitas se analiza Hemograma, formula leucocitaria, fibrinógeno, PCR_u y NT/pro BNP.

A las 24 tras la ablación se mide además niveles de Creatinin fosofquinasa (CPK) y Troponina T (Tnt).

Método

El NT-proBNP se determina mediante Electro quimioluminiscencia en un analizador E170 de Roche Diagnostic, de acuerdo con el procedimiento recomendado por el fabricante.

Cálculo del tamaño muestral

Se pretende estimar la diferencia entre medias (volumen auricular basal-12 meses) en pacientes tras la ablación.

Las medidas se realizan por un único observador de modo que evitemos la variabilidad interobservador. Antes de realizar la recogida de datos se calcula la variabilidad intraobservador mediante el coeficiente de correlación intraclass en una población de 20 pacientes con FA persistente programados para cardioversión eléctrica. Se obtiene un valor de 0,96, con una variación de $2,6 \pm 2,2$ ml/m².

Se define la diferencia mínima a detectar en 5 ml/m². En la población de referencia, tomado de trabajos propios previos de pacientes en FA (129), la desviación estándar se estima en 9 ml/m². Asumiendo un error α bilateral del 5% y una potencia del 90% el tamaño muestral se estima en 69 individuos. Añadiendo un 10% por posibles pérdidas en el seguimiento la muestra se estima en 75 individuos.

Análisis estadístico

Las variables serán introducidas en tablas de datos del sistema SPSS 15.0. Antes de realizar un análisis de los datos se comprobarán posibles errores y se caracterizarán diferencias.

Estudio descriptivo

Las variables cuantitativas se resumirán en media e intervalo de confianza 95% con el siguiente formato: M (IC95%). En el caso de distribuciones asimétricas se expresará con mediana y percentiles 25 y 75. Las variables cualitativas se resumirán con porcentajes y tablas de frecuencia.

Análisis de los datos

Para estudiar si hay diferencias en la evolución de los parámetros cuantitativos se realizará un modelo ANOVA de medidas repetidas.

Para el análisis del objetivo principal (cambio en el volumen auricular basal-1 año) y otras variables cuantitativas (Medidas doppler, parámetros analíticos) se

Método

realizará el test de t-Student para datos apareados o el test no paramétrico de Wilcoxon

Para el análisis de los objetivos secundarios (remodelado inverso al año de la intervención) se dividirán los pacientes en dos grupos A: pacientes con remodelado inverso al año de seguimiento y B: pacientes sin remodelado.

Se realizará un análisis multivariante de regresión logística con aquellas variables que se asocien al remodelado inverso, para conocer cuáles son los predictores independientes del mismo. La presencia de remodelado inverso (sí/no) será la variable dependiente. Tras realizar un análisis bivalente de distintas variables independientes (sexo, edad, factores riesgo, tamaño auricular, tipo de FA), se introducirá en el análisis aquellas que tengan una significación $< 0,25$.

Se considera significativa una $p < 0,05$.

Aspectos éticos

A todos los pacientes se les aportará, además del consentimiento informado oficial del Servicio Andaluz de Salud para la realización de procedimientos de ablación con catéter, un consentimiento específico de participación en el estudio donde se detalla en su contenido la cronología de las visitas de seguimiento y que la inclusión en el mismo no modificará los hábitos de prescripción del médico, siendo requisito este para poder participar en el estudio (Anexo 2. Consentimientos).

Se garantiza la confidencialidad de los datos de los sujetos y se velará porque se cumpla en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de Diciembre.

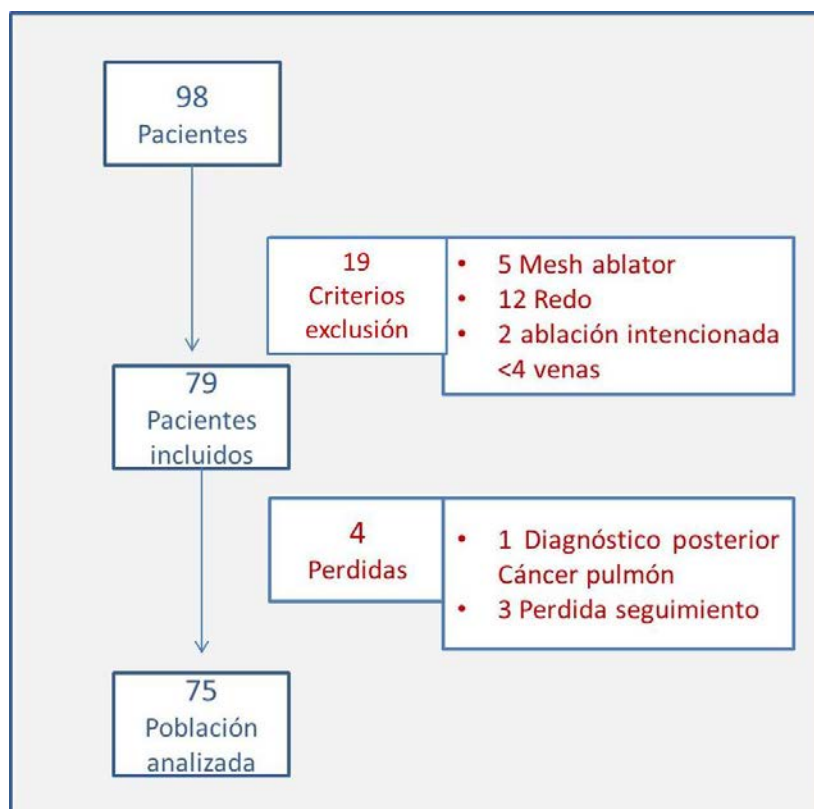
Para el manejo de muestras biológicas se seguirá lo dispuesto en la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación biomédica.

RESULTADOS

Pacientes

En el periodo de reclutamiento, 98 pacientes se realizaron ablación circunferencial de VP. De estos, 78 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y 75 fueron finalmente analizados. La causa de exclusión fue en 12 casos el ser reprocimientos y en 7 utilizar otras técnicas u objetivo de la ablación. La distribución es la recogida en la figura R1

Figura R1: Selección de pacientes



Características basales

En la población de estudio el 81,3% eran hombres con una edad media de 52,4 (IC 95% 50,3- 54,5) años, superficie corporal de 2 m² (IC 95% 1,94- 2,05) m² y un IMC de 29,4 (IC 95% 28,2- 30,6), siendo 30 (40%) pacientes obesos.

Presentaban HTA 39 (52%) pacientes, Diabetes 5 (6,7 %), Dislipemia 24 (32%) tabaquismo 31 (41,3%), SM 20 (27,8%). Seis pacientes (8%) realizaban deporte de manera intensa y 8 (10,7%) padecían de SAOS. Hubo relación entre la obesidad y HTA ($p=0,01$ Riesgo 3,5 IC95% 1,3-9,3), SAOS ($p=0,004$ Riesgo 13,3 IC95% 1,5-115) y SM ($p=0,001$ Riesgo 6,33 IC95% 2-19).

La mayor parte de los enfermos no tenía cardiopatía, 18 (76%). Doce (16%) tenían cardiopatía hipertensiva, 3 (4%) cardiopatía isquémica y 3 (4%) cardiopatía hipertrófica no obstructiva, todos en grado ligero.

Funcionalmente 47 pacientes (62,7%) estaban en clase I de la NYHA y el resto en clase II.

Según la escala de riesgo CHADS₂ 35 (46,7%) tenían grado 0, 33 (44%) grado I, 5 (6,7%) grado II y 1 (1,3 %) grado III y IV respectivamente. Siendo la media de 0,67 (IC 95% 0,49-0,85) y la mediana de 1 (p^{25-75} 0-1).

El 26,7 % de los pacientes no realizaba tratamiento antiarrítmico en el momento de la ablación, 27 (36%) tomaba fármacos del grupo I y 28 (37,3%) del grupo III. Realizaban tratamiento con betabloqueantes 42 (56%) pacientes, IECA/ARA 2 28 (37,3%) y Estatinas 18 (24%).

Tabla R1: Características basales de la población.

	Total N=75	Paroxísticos N=44 (58,7%)	Persistente N=31(41,3%)	Significación
Hombre n (%)	61 (83)	34 (77,3)	27 (87)	0,28
Edad Media (IC 95%) DE	52,4(50,3-54,5)DE 9	53,3(50,5-56)DE 9,2	51,2 (48-54,4) DE 8,4	0,32
HTA n (%)	39 (52)	20 (45,5)	19 (61,3)	0,17
DM n (%)	5 (6,7)	2 (4,5)	3 (9,6)	0,38
DL n (%)	24 (32)	13 (29,55)	11 (35,5)	0,58
Fumador n (%)	31 (41,3)	18 (41)	13 (41,93)	0,51
Obesidad n (%)	30 (40)	16 (36,36)	14 (45,16)	0,44
Deporte n (%)	6 (8)	4 (9,1)	2 (6,45)	0,68
SAOS n (%)	8 (10,7)	3 (7,31)	5 (16,13)	0,26
S. metabólico n (%)	20 (27,8)	9 (21,43)	11 (35,5)	0,23
NYHA n (%)				
I	47 (62,7)	32 (72,7)	15 (48,4)	0,032
II	28 (37,3)	12 (27,3)	16 (51,6)	0,032
Cardiopatía n (%)				
No	57 (76)	36 (81,8)	21 (67,7)	0,57
HTA	12 (16)	6 (13,6)	6 (19,3)	0,507
Isquémica	3 (4)	1 (2,3)	2 (6,5)	0,64
Hipertrófica	3 (4)	1(2,3)	2(6,5)	0,3

Continuación tabla R1

	Total N=75	Paroxísticos N=44 (58,7%)	Persistente N=31(41,3%)	Significación
CHADS₂ (media)	0,67	0,55	0,84	0,95
n (%)				
0	35 (46,7)	24 (54,6)	11 (35,5)	0,32
1	33 (44)	17 (38,6)	16 (51,7)	0,32
2	5 (6,7)	2 (4,5)	3 (9,6)	0,4
3	1 (1,3)	1 (2,3)	0	0,7
4	1 (1,3)	0	1 (3,2)	0,72
Antiarrítmico n (%)				
No	20 (26,7)	6 (13,7)	14 (45,15)	0,006
Tipo 1	27 (36)	25 (57)	2 (6,45)	<0,005
Tipo 3	28 (37,3)	13 (29,3)	15 (48,4)	0,32
IECA/ARA2	46 (61,3)	28 (63,64)	18 (58)	0,12
Betabloqueantes	42 (56)	22 (50)	20 (64,5)	0,3
Estatinas	18 (24)	9 (20,45)	9 (29)	0,21

DL: Dislipemia; DM: Diabetes mellitus; HTA: Hipertensión arterial; IECA/ARA2: Inhibidor enzima conversión angiotensina, antagonista receptor angiotensina 2; NYHA: Clase funcional según escala NYHA; SAOS: Síndrome apnea obstructiva del sueño.

Sesenta y un pacientes (81,3%) presentaban una anatomía venosa normal con 4 venas independientes. Presentaron un tronco común corto izquierdo 6 pacientes (8%), tronco común derecho 1 (1,3%) paciente, tronco derecho e izquierdo 1 (1,3%) y venas accesorias derechas 6 (8%).

Datos ecográficos:

El diámetro del VI en telediastole (DTDVI) fue de 47,5 (IC 95% 46,2-49) mm, DTDVI indexado 23,7(IC 95% 23-24,4) mm, del ventrículo derecho (DTDVD) 29

mm (IC 95% 27-30), DTDVD indexado 14,5 (IC 95% 13,9-15,1) mm, y la FEVI 61 (IC 95% 59-62) %.

La dimensión de la AI en eje largo paraesternal fue de 40,2 (IC 95% 39,2-41,2) mm. El volumen medio fue de 81,7 (IC 95% 76,5-86,9) ml, siendo el volumen indexado de 40,7 (IC 95% 38,5-43) ml. En la tabla R2 se especifican todos los datos del estudio ecográfico.

Tabla R2: Características ecocardiográficas.

M (IC95%)	Todos N=75	Paroxísticos N=44 (58,7%)	Persistente N=31(41,3%)	Significación
DTDVI índex mm	23,7(23-24,4)	23,5(22,7-24,2)	24(22,7-25,3)	P=0,4
DTDVD Índex mm	14,5(13,9-15)	14,8(13,9-15,6)	14,2(13,3-15)	P=0,8
FEVI %	61(69-62)	63(62-64)	59(56-61)	P=0,027
Diám AP mm	40,2(39,2-41,2)	39(37,8-40,2)	42(40,2-43,7)	P=0,004 Dif -3 (-5- -1)
Diám trans mm	42,4(41,5-43)	41(40-42)	44(42,7-45,5)	P<0,0005 Dif-3,1(-4,6- -1,5)
Diám long mm	58,6(56,4-60,7)	57(55,6-58,5)	60,6(55,8-65,4)	P=0.1 Dif -3,5 (-7,8- 0,8)
Área 4 C cm ²	24,4(23,4-25,4)	22,5(21,6-23,4)	27(25,3-28,6)	P<0,0005 Dif -4,5 (-6,3--2,6)
Vol. ml	81,7(76,5-87)	71,7(67,3-76)	95,9(87-105)	P<0,0005 Dif-24(-34- -14)
Vol. índex ml/m ²	40,7(38,5-43)	36,3(34,5-38,2)	47(43,3-50,6)	P<0,0005 Dif-10,6(-14,6--6,6)

Diám: Diámetro; DTDVD: Diámetro telediastólico ventrículo derecho; DTDVI: Diámetro telediastólico ventrículo izquierdo; Long: longitudinal; Trans: Transversal; Vol: Volumen.

Resultados

En el estudio doppler la onda E fue de 95,5 (IC 95% 90-100) cm/s con tiempo de desaceleración de 187 (IC 95% 177-198) ms. La onda A de 52 (IC 95% 48,3-55,5) cm/s. La onda á septal y lateral fueron de 7,3 (IC 95% 6,2-8,4) cm/s y 7,5 (IC 95% 6,6-8,4) cm/s respectivamente.

Según el tipo de disfunción diastólica 43 pacientes (57,3%) no presentaban disfunción, 6 (8%) grado 1, 16 (21,4%) grado 2 y 10 (13,3%) grado 3. En la tabla R3 se especifican todos los datos del estudio doppler.

Tabla R3: Estudio doppler

	Todos N=75	Paroxísticos N=44 (58,7%)	Persistente N=31(41,3%)	Significación
E (cm/s) M (IC 95%)	95,5(90-100)	91(84,5-97,4)	101,3(94,4-108)	P=0,03 Dif -10,4(-19- -1,5)
A (cm/s) M (IC 95%)	52(48,3-55,5)	58(53,6-62,2)	44(39,2-48,7)	P<0,0005 Dif 14 (7,6-20,5)
E/A M (IC 95%)	1,96(1,8-2,1)	1,63(1,5-1,76)	2,4 (2,2-2,6)	P<0,0005 Dif -0,78(-1- -0,52)
TD (ms) M (IC 95%)	187(177-198)	195,5(183-208)	177,5(161-193)	P=0,06 Dif 18(-1,3-37)
é med (cm/s) é lat (cm/s) M (IC 95%)	9,1(8,5-9,7) 10,3(9,6-11)	8,95(8,3-9,6) 10,5(9,5-11,4)	9,3(8-10,5) 10(8,8-11,4)	P=0,62 Dif-3,3 P=0,63 Dif 0,3
á med (cm/s) á lat (cm/s) M (IC 95%)	7,3(6,2-8,4) 7,5(6,6-8,4)	8(7,2-8,87) 8,8(7,7-9,9)	6,26(3,6-8,9) 5(4-5,9)	P=0,1 Dif 1,8 P<0,0005 Dif 3,78(2,2-5,4)
e/é med e/é lat M (IC 95%)	11(8,5-13,5) 9(6,8-12)	10(8,3-12,5) 9(6,75-12,5)	12(9-15) 10(6,8-12,5)	P=0,11 P=0,26

Continuación tabla R3

	Todos N=75	Paroxísticos N=44 (58,7%)	Persistente N=31(41,3%)	Significación
D. Diastólica				
N (%)				
No	43 (57,3)	28 (63)	15 (48,5)	P=0,14
1	6 (8)	3 (7)	3 (9,5)	
2	16 (21,4)	11 (25)	5 (16)	
3	10 (13,3)	2 (5)	8 (26)	

A: onda A de llenado mitral; E: onda E de llenado mitral; E/A: Índice E/A; é: onda é de doppler tisular anillo mitral; á: onda á de doppler tisular anillo mitral; D: Disfunción; Lat: lateral; Med: medial; TD: tiempo de desaceleración onda E mitral.

Datos analíticos

El NT-proBNP basal presentó una mediana de 146 (p^{25-75} 74-388) pg/ml, los niveles de PCR_u de 2 (p^{25-75} 0,9-3,75) mg/l. Los niveles de número total de leucocitos fueron de 6,24 (p^{25-75} 5,42-7,7) $\times 10^9/l$, fibrinógeno de 3,3 (p^{25-75} 2,7-3,9) g/l y hemoglobina de 14,6 (p^{25-75} 13,2- 14,5) g/l. (Tabla R4)

La transformación logarítmica de NT-proBNP (log.NT-proBNP) presentó una correlación con la AI indexada ($r=0,49/ p=0,001$), con el índice e/é ($r=0,28/ p=0,029$), con la velocidad de la onda A ($r= -0,4/ p=0,001$) y la FEVI basal ($r= -0,37/ p=0,001$).

La PCR_u se relaciona con el tipo de FA con una mediana de 2 (p^{25-75} 1,1-2,75) mg/l en persistentes y 1,4 (p^{25-75} 0,8-3,4) mg/l en paroxísticos $p=0,038$, la

Resultados

presencia de obesidad 2,6 (p^{25-75} 1,4-4,4) mg/l en obesos y 1,2 (p^{25-75} 0,7-3,2) mg/l en el resto $p=0,011$, HTA 3,45 (p^{25-75} 1,92-5,45) mg/l y 1 (p^{25-75} 0,7-1,9) mg/l en resto $p<0,0001$ y con el SM 3,45 (p^{25-75} 1,9-5) mg/l y 1,35 (p^{25-75} 0,72-2,92) mg/l en el resto $p=0,04$.

Los niveles de fibrinógeno fueron mayores en pacientes con HTA con un mediana de 3,45 (p^{25-75} 2,97-4,2) g/l frente a 3,1 (p^{25-75} 2,6-3,7) g/l $p=0,026$ en normotensos y con la presencia de SM 4,1 (p^{25-75} 3,4-4,9) g/l frente a 3,1 (p^{25-75} 2,7-3,6) g/l $p=0,001$.

Los niveles de leucocitos no se asociaron a ninguna otra variable. La hemoglobina fue mayor en hombres $p=0,001$.

Tabla R4: Datos analíticos basales

Med(p^{25-75})	Todos N=75	Paroxísticos N=44 (58,7%)	Persistente N=31(41,3%)	Significación
NT-proBNP pg/ml	146 (74-388)	75(50,4-121,8)	421(223-819)	P<0,0005
PCRu mg/l	2 (0,9-3,75)	1,4(0,8-3,4)	2 (1,1-5,7)	P=0,038
Fibrinógeno g/l	3,3 (2,7-3,9)	3,1(2,5-4,25)	3,3 (2,75-3,8)	P=0,5
Leucocitos $\times 10^9/l$	6,24 (5,42-7,7)	6,1(5,3-7,7)	6,4(5,9-8,1)	P=0,18
Hemoglobina g/l	14,6 (13,2- 14,5)	14,5(13-15,2)	15,2(12,4-15,5)	P=0,59

Distribución según tipo de FA

De los 75 pacientes 44 (58,7%) presentaban FA paroxística y 31 (41,3%) persistente. El tiempo desde el inicio de la enfermedad es de 36 meses de mediana (p^{25-75} 17,2-75,6) en paroxísticos y 26 (p^{25-75} 13,5-43,5) en persistentes ($p=0,267$). Los pacientes con FA paroxística estaban muy sintomáticos con una mediana de 4,5 episodios/mes (p^{25-75} 3-16).

Los pacientes con FA persistente presentaban una mayor proporción de hombres, 87% frente 77% en paroxísticos ($p=0,28$), con mayores factores de riesgo: HTA 61% frente a 45,5% en paroxísticos ($p=0,17$), diabéticos 9,6% frente a 4,5% ($p=0,38$), dislipemia 35,5% frente 29,5% ($p=0,58$), obesidad 45,16% frente 36,4% ($p=0,44$) y SM 35,5% frente a 21,4% ($p=0,1$).

No hay diferencias entre la presencia de cardiopatía entre ambos grupos.

Treinta y dos pacientes (72,2%) con FA paroxística estaban en clase funcional I de la NYHA frente a 15 (48,4%) de los persistentes ($p=0,032$) y 12 (27,3%) en clase II frente a 16 (51,6%) en persistentes ($p=0,03$).

Catorce pacientes (45,15%) con FA persistente no realizaban tratamiento a la hora de la ablación frente a 6 (13,7%) de pacientes con FA paroxística $p=0,006$. Solamente 2 (6,45%) pacientes del grupo persistente realizaban

Resultados

tratamiento con fármacos de tipo I frente a 25 (57%) $p < 0,005$, 15 (48,4%) tomaba fármacos de tipo III, frente a 13 (29,3%) $p = 0,32$.

La proporción de pacientes con toma de IECA/ARA 2, betabloqueantes y estatinas fue similar en ambos grupos.

En ambos grupos más del 85% de los pacientes presentaba un riesgo según la escala CHADS₂ de 0 o 1 punto. En el grupo paroxístico predominó los pacientes con 0 puntos según la escala CHADS₂ (n=24, 56%) y en los persistentes los pacientes con 1 punto (n=16, 51,7%). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

La anatomía venosa tenía similar distribución entre ambos grupos.

Datos ecográficos

La FEVI fue mayor en pacientes con FA paroxística 63,2 (IC 95% 62-64) % frente a 59 (IC 95% 56-61) % $p = 0,027$. El DTDVI fue mayor en pacientes con FA persistente aunque sin diferencias significativas, 46,5 (IC 95% 46,3-47,7) mm y 48,7 (IC 95% 46-51) mm $p = 0,1$, y el DTDVI indexado 24 (IC 95% 22,7-24,2) mm frente a 23,7 (IC 95% 22,7-25,3) mm $p = 0,4$. El DTDVD y DTDVD indexado fue similar en ambos grupos.

La AI fue menor en pacientes con FA paroxística, tanto en la medida linear anteroposterior, 39 (IC 95% 37,8-40,2) mm frente a 42 (IC 95% 40,2-43,7) mm, $p = 0,004$, con una diferencia media de - 3mm (IC 95% -5- -1 mm), como el

área 4 cámaras 22,5 (IC 95% 21,6-23,4) cm² frente a 27 (IC 95% 25,3-28,6) cm² p<0,0005 con una diferencia media de - 4,5 cm² (IC 95% -6,3- -2,6 cm²) o el volumen de AI 71,7 (IC 95% 67,3-76) ml frente 95,9(IC 95% 87-105) ml p<0,0005 con una diferencia de -24 ml (IC 95% -34- -14 ml), Volumen indexado 36,3(IC 95% 34,5-38,2) ml/m² frente 47(IC 95% 43,3-50,6) ml/m² p<0,0005 con una diferencia media de 10,6 (IC 95% -14,6--6,6) ml/m².

Los pacientes con FA paroxística presentaron menor velocidad de onda E 91(IC 95% 84,5-97,4) cm/s frente 101,3(IC 95% 94,4-108) cm/s, p=0,03, con una diferencia media de -10,4(IC 95% -19- -1,5) cm/s y mayor velocidad de onda A 58(IC 95% 53,6-62,2) cm/s frente a 44(IC 95% 39,2-48,7) p<0,0005 con una diferencia media de 14 (IC 95% 7,6-20,5) cm/s. Esto se refleja en un menor índice E/A en pacientes paroxísticos 1,63(IC 95% 1,5-1,76) frente a 2,4 IC 95% (2,2-2,6) p<0,0005.

En el estudio de doppler tisular sólo hubo diferencias significativas en la medida de la onda á lateral que fue mayor en pacientes con FA paroxística 8,8(IC 95% 7,7-9,9) cm/s frente a 5(IC 95% 4-5,9) cm/s p<0,0005 con una diferencia media de 3,78(IC 95% 2,2-5,4) cm/s.

Estos datos se reflejan en un predominio de la función diastólica normal en pacientes con FA paroxística 63% frente a persistente 48,5% p=0,14. En los pacientes con disfunción diastólica, en paroxísticos un 7% tuvo grado 1, 2 5% grado 2 y 5% grado III mientras en el grupo persistente fue 9,5% grado 1, 16% grado 2 y 26% grado 3.

Resultados

La presencia de disfunción diastólica no se asoció a tipo de FA, presencia de HTA, IMC o sexo, sin embargo si hubo relación con la edad media 49 (IC 95% 46-52) años en función normal y 56 (IC 95% 54-59) años con disfunción $p=0,001$) con una diferencia media de 7 años (IC 95% 3-11) y la presencia de síntomas de ICC (presente en 24% de pacientes sin síntomas y 53% de pacientes con síntomas de ICC $p=0,015$).

Datos analíticos

Los niveles de NT-proBNP fueron mayores en pacientes con FA persistente 421 (p^{25-75} 223-819) pg/ml frente a 75 (p^{25-75} 50,4-121,8) pg/ml en FA paroxística $p < 0,0005$. También los niveles de PCR_u fueron significativamente mayores en pacientes con FA persistente 2 (p^{25-75} 1,1-5,7) mg/l frente a 1,4 (p^{25-75} 0,8-3,4) mg/l $p=0,038$. Sin embargo los niveles de fibrinógeno 3,3 (p^{25-75} 2,75-3,8) g/l en paroxísticos y 3,1 (p^{25-75} 2,5-4,25) g/l en persistentes $p=0,5$; leucocitos 6,1 (p^{25-75} 5,3-7,7) $\times 10^9/l$ en paroxísticos y 6,4 (p^{25-75} 5,9-8,1) $\times 10^9/l$ en persistentes $p=0,18$ o hemoglobina $p=0,59$ g/l fueron similares en ambos grupos.

Procedimiento de ablación

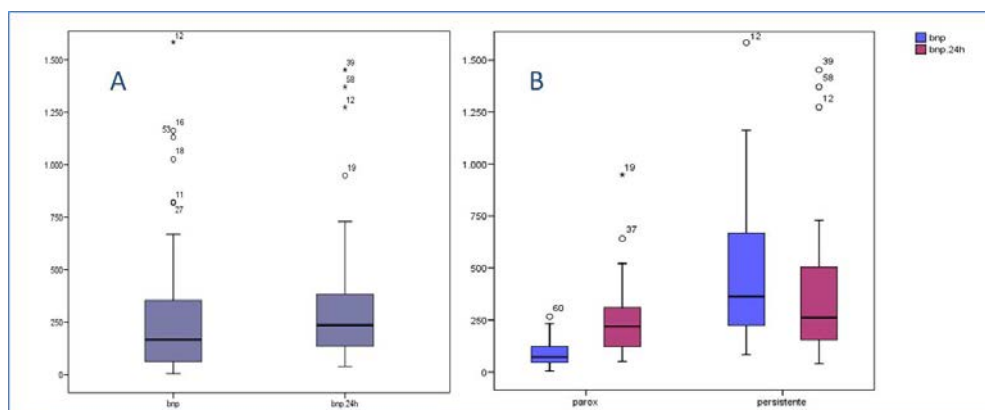
El tiempo medio de procedimiento fue de 170 (p^{25-75} 150-200) min. La superficie auricular excluida fue del 27 (IC 95% 25,6-28,4) %. El objetivo de la ablación se

consiguió 61 (81,3%) pacientes, en 34 pacientes con FA paroxística (77,3%) y en 27 con persistente (87%) ($p=0,28$).

Durante el procedimiento no hubo ninguna complicación grave. En 2 casos (2,6%) hubo elevación transitoria del ST en cara inferior tras la punción transeptal, que se resolvió espontáneamente en ambos. En un caso se produjo una reacción anafilactoide al contraste yodado con hipotensión severa que se resolvió farmacológicamente, permitiendo finalizar el procedimiento. A las 24 h. hubo 1 paciente con pseudoaneurisma femoral y 1 con hematoma local, ambos tratados con compresión local.

A las 24 horas del procedimiento se produjo una variación en los niveles de NT-proBNP, 235 (p^{25-75} 138-380) pg/ml frente a los basales de 127 (p^{25-75} 69,9-349) pg/ml. Esta variación fue distinta según el tipo de FA, en pacientes con FA paroxística el NT-proBNP aumentó de 74,55 (p^{25-75} 49,7-140) pg/ml a 219 (p^{25-75} 125,4-330) pg/ml $p<0,005$ y en pacientes con FA persistente hubo un descenso de 369 (p^{25-75} 223-743) pg/ml a 261 (p^{25-75} 105-509) pg/ml $p=0,065$.

Figura R2: Evolución de los niveles de NT-proBNP en las primeras 24 horas.

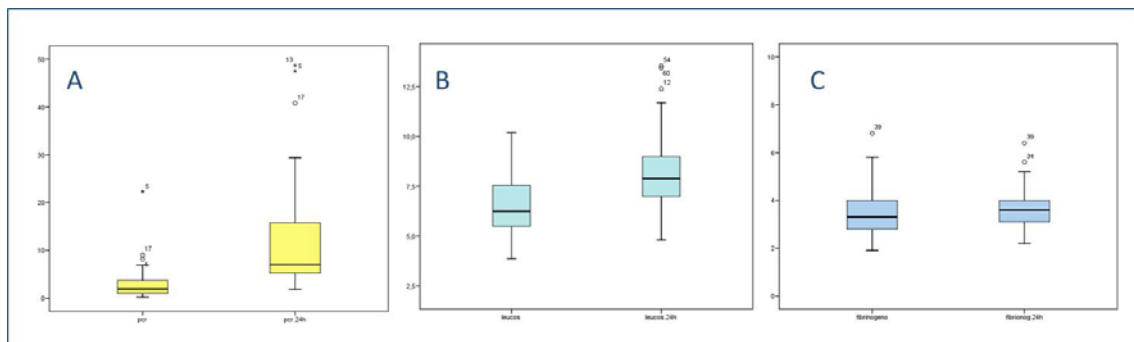


A: NT-proBNP basal y 24 h. B: NT-proBNP basal y 24 h según tipo de FA.

Resultados

Se produjo una elevación de Tnt de 1,23 (IC 95% 1-1,38) ng/ml y ascenso de reactantes de fase aguda como la PCR_u de 2 (p²⁵⁻⁷⁵ 0,85-3,65) mg/l a 7 (p²⁵⁻⁷⁵ 5,3-15,7) mg/l p<0,0005, número de leucocitos de 6,35 (p²⁵⁻⁷⁵ 5,45-7,85) 10⁹/l, a 7,9 (p²⁵⁻⁷⁵ 7-9) 10⁹/l p<0,005 y de fibrinógeno de 3,3 (p²⁵⁻⁷⁵ 2,8-3,975) g/l a 3,6 (p²⁵⁻⁷⁵ 3,0-4,1) p=0,005 sin haber diferencias según el tipo de FA.

Figura R3: Variación de los reactantes de fase aguda en las primeras 24h de la ablación.



A: Niveles PCRu; B: Niveles leucocitos; C: Niveles fibrinógeno.

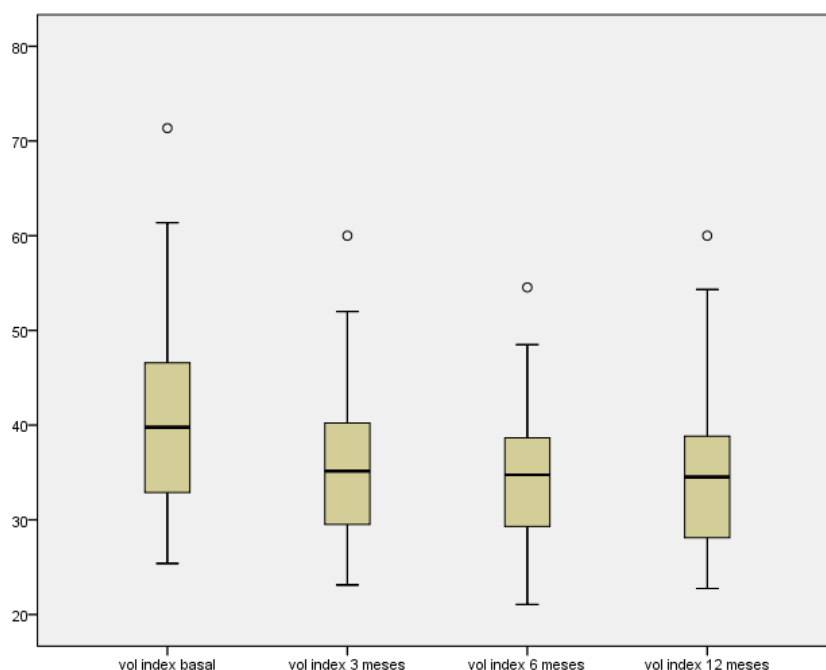
SEGUIMIENTO

Variable principal de estudio:

En el conjunto de la población el volumen de la AI descendió respecto al volumen inicial, habiendo una reducción media al año de seguimiento del 13% (IC 95% 9,7 -16,5) % del volumen inicial. Esta reducción se produjo en los

primeros 3 meses de seguimiento ($p < 0,0005$), como podemos apreciar en la figura R4.

Figura R4: Evolución del volumen indexado a lo largo del seguimiento.

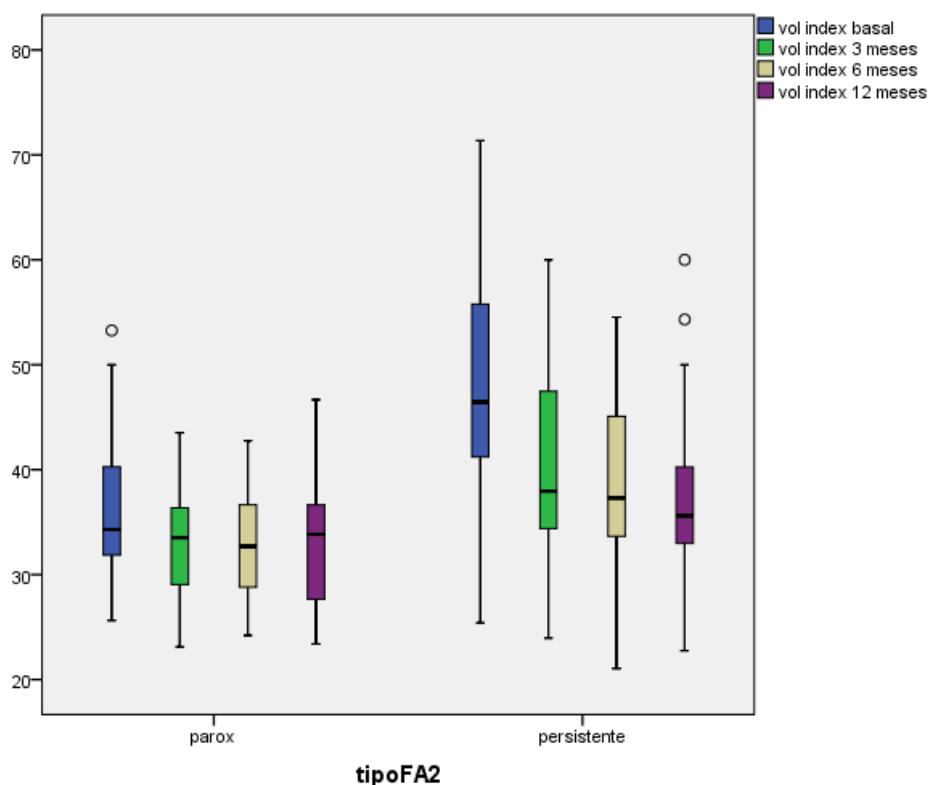


Vol AI índice ml/m ²	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
M(IC95%)DE	40,7(38,5-43)DE 9,45	35,8(33,9-37,7)DE7,8	34,9(33,2-36,7)DE7,1	34,7(32,8-36,5)DE7,5

Al valorar los grupos según tipo de FA la evolución fue distinta. En pacientes con FA paroxística hubo una reducción media de la AI al año de seguimiento del 8,6% (IC95% 4,7-12,6) %. En el ANOVA de medidas repetidas, esta reducción se limitó a los 3 primeros meses. En pacientes con FA persistente la reducción media auricular fue del 19,6% (IC95% 14-25) % y se produjo durante los primeros 6 meses de seguimiento.

Resultados

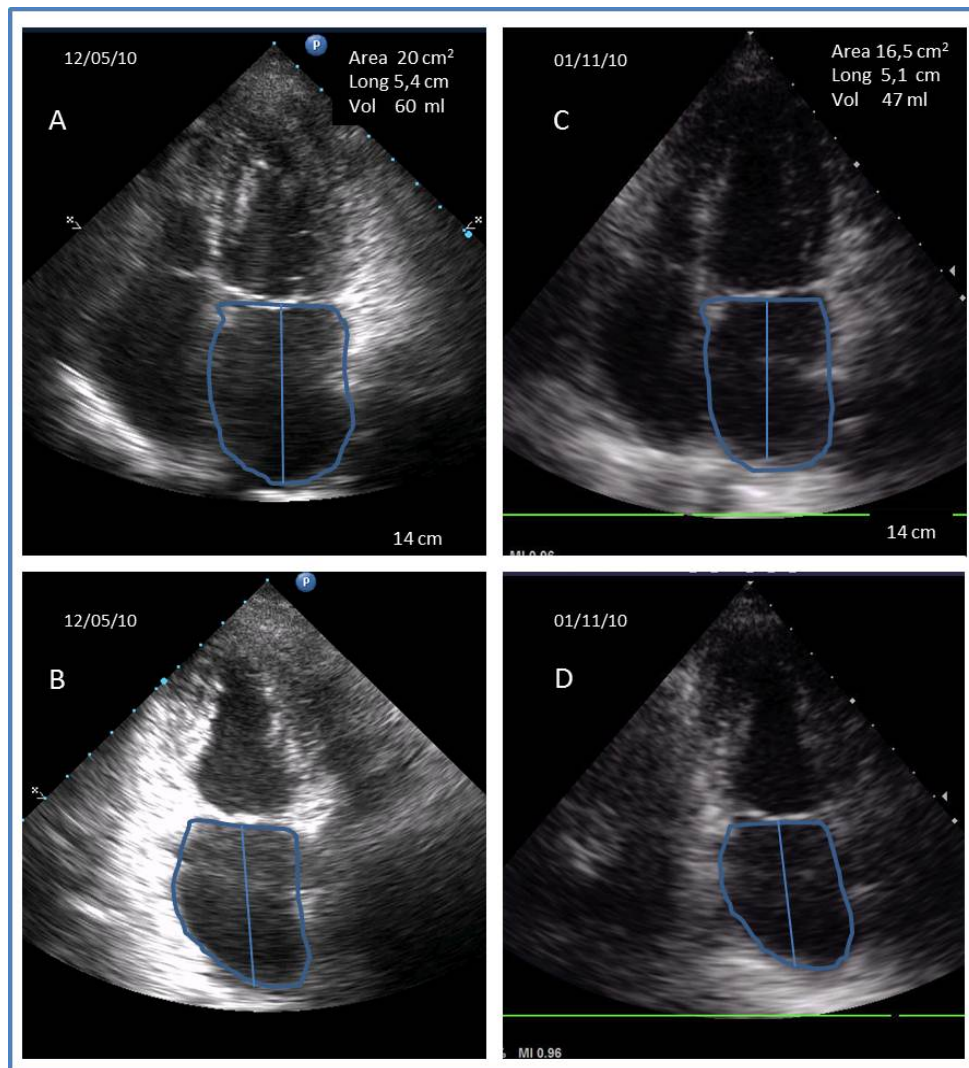
Figura R5: Evolución del volumen indexado a lo largo del seguimiento según tipo de FA.



Vol AI índice ml/m ²	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
FA parox	36,3(34,5-38,2)	33,05(30,07-35,3)	33,02(30,8-35,2)	33,05(30,7-35,4)
FA persist	47(43,3-50,6)	39,6(36,8-42,3)	37,6(35-40,2)	37(34,2-39,7)

Atendiendo a la definición de remodelado inverso auricular, 48 pacientes (64%) lo presentó. Siendo 25 pacientes paroxísticos (56,8%) y 23 (74%) persistentes.

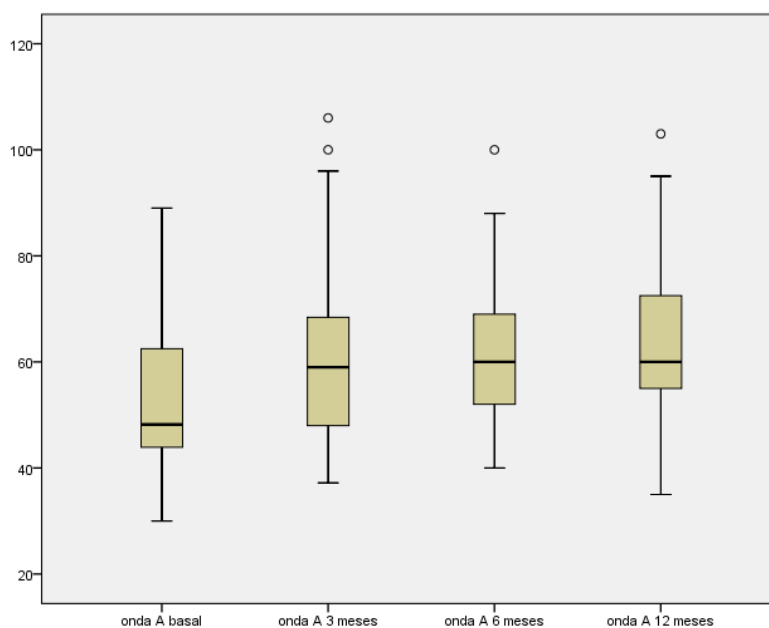
Figura R6: Ejemplo de remodelado inverso en paciente con FA persistente.



Medida de la onda A

Se produjo un aumento significativo de los valores de la onda A en los 3 primeros meses del seguimiento.

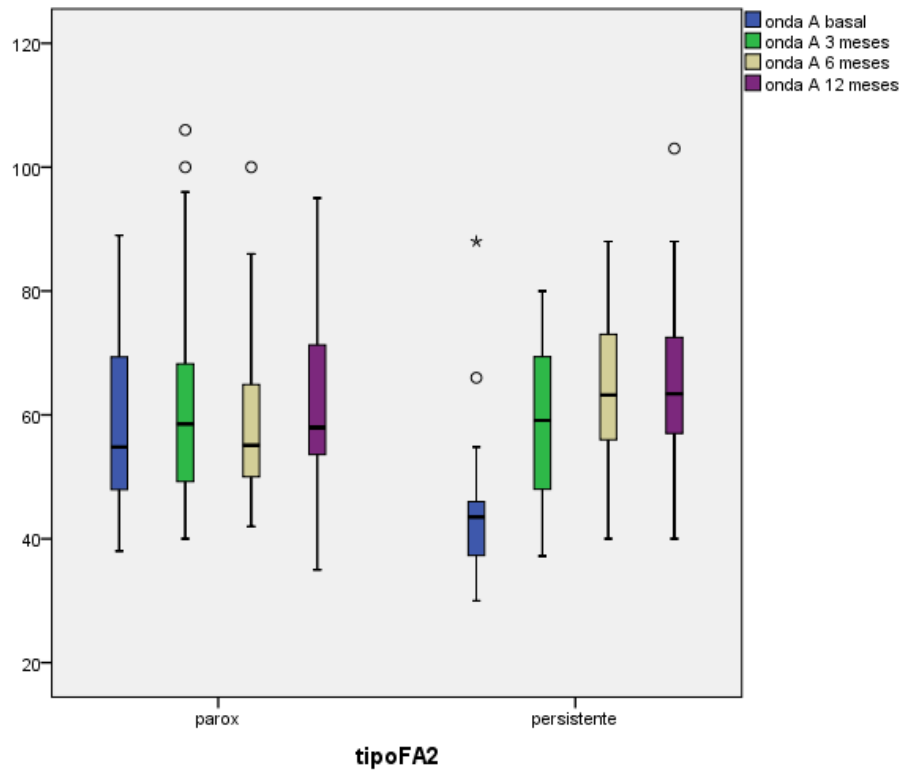
Figura R7: Evolución de la velocidad de la onda A lo largo del seguimiento.



Onda A cm/s	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
Med(p^{25}/p^{75})	48(43,7/63,5)	59(48/69)	60(52/69,5)	60(55/72,5)

Al analizar por tipo de FA esta variación sólo fue significativa en pacientes con FA persistente, produciéndose el cambio en los 3 primeros meses. Al final de seguimiento no hubo diferencias entre ambos grupos en los valores de onda A ($p=0,28$).

Figura R8: Evolución de la velocidad de la onda A a lo largo del seguimiento según tipo de FA.

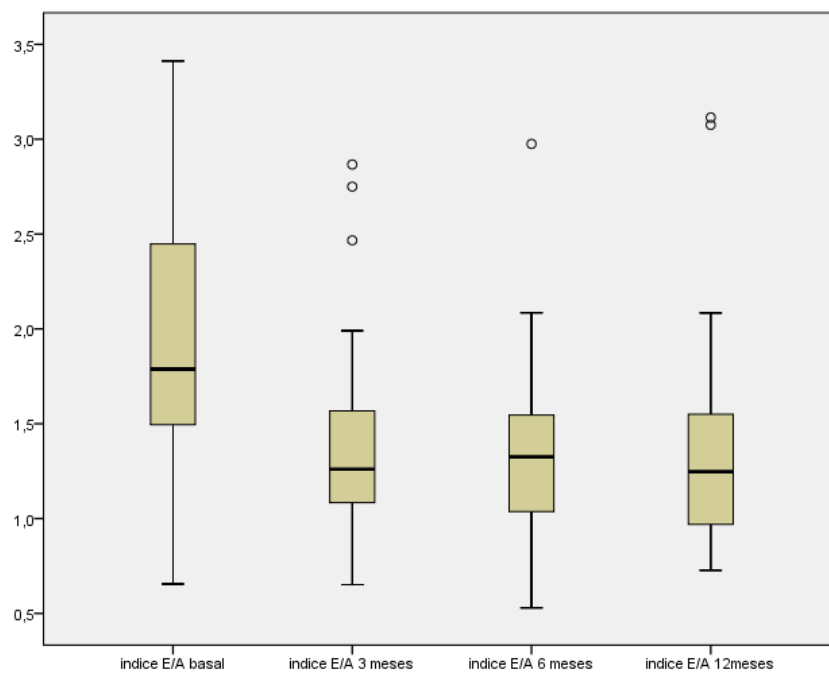


Onda A cm/s	Basal Med(p ²⁵ /p ⁷⁵)	3 meses Med(p ²⁵ /p ⁷⁵)	6 meses Med(p ²⁵ /p ⁷⁵)	12 meses Med(p ²⁵ /p ⁷⁵)
FA parox	54,8(47,8/69,5)	58,5(49/68,3)	55(50/65)	58(53,5/72)
FA persist	43,5(36/46,7)	59(47,5/70)	63(49/74)	63,4(57/72)

Medida del índice E/A

Se produjo una reducción significativa del índice E/A en los 3 primeros meses tras la ablación.

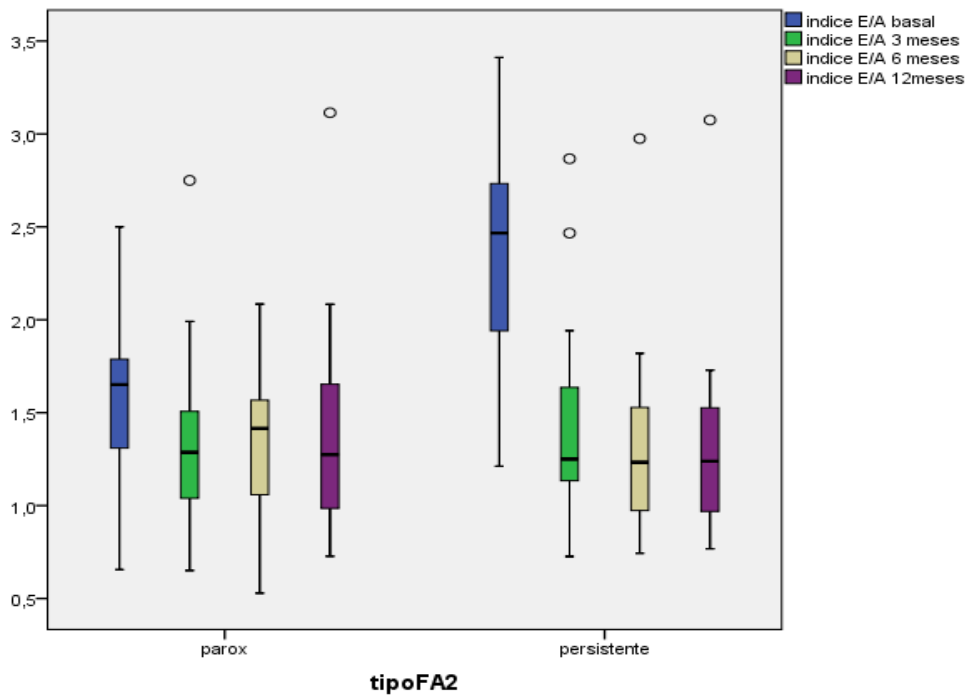
Figura R9: Evolución de índice E/A a lo largo del seguimiento.



Índice E/A	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
M (IC95%)	1,96(1,8-2,1)	1,35(1,2-1,47)	1,32(1,22-1,42)	1,33(1,2-1,45)

Al analizar los cambios según el tipo de FA los cambios se producen también en el primer trimestre en los dos grupos aunque de forma más acusada en el persistente. Al final del seguimiento no existen diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,78$).

Figura R10: Evolución de índice E/A a lo largo del seguimiento según el tipo de FA.

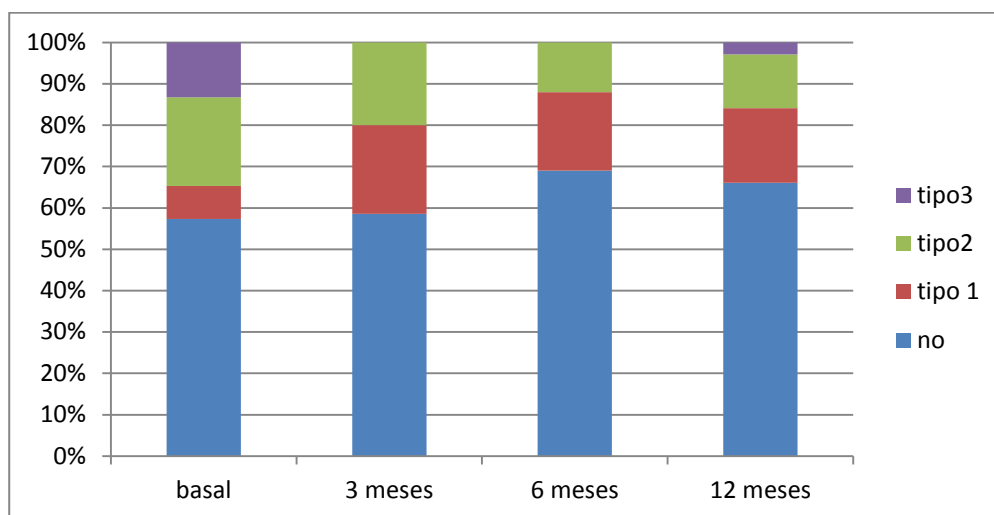


Índice E/A	Basal M (IC95%)	3 meses M (IC95%)	6 meses M (IC95%)	12 meses M (IC95%)
FA parox	1,63(1,5-1,76)	1,32(1,2-1,47)	1,34(1,22-1,45)	1,36(1,2-1,5)
FA persist	2,4(2,2-2,6)	1,39(1,2-1,6)	1,29(1,1-1,49)	1,28(1-1,48)

Medida de la función diastólica

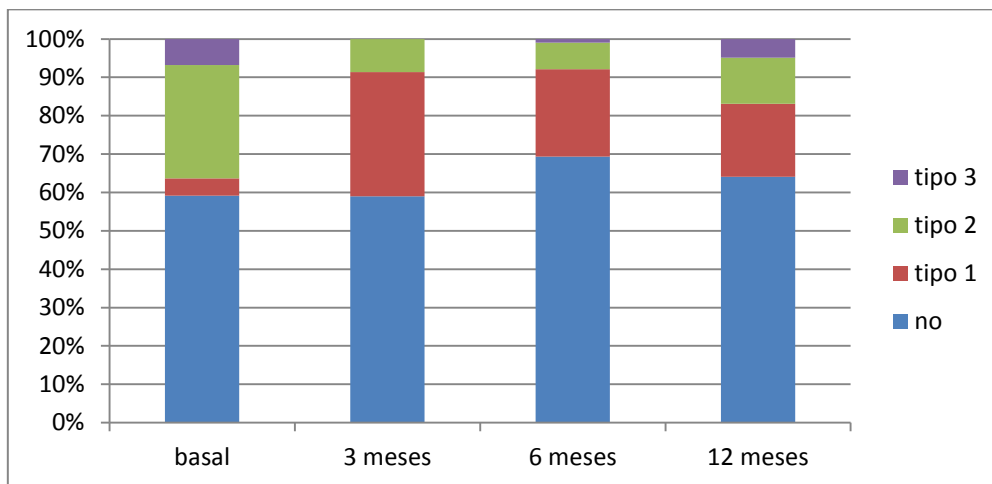
De los datos del estudio doppler se aprecia una mejoría en la función diastólica en el conjunto de los pacientes. Este cambio es progresivo a lo largo del año de seguimiento. Así como se puede apreciar en la figura R7, se pasa de un 57,3% de pacientes con función diastólica normal al inicio del seguimiento a un 64,7% al final. Así al año de seguimiento un 31% de los pacientes presenta mejoría de al menos un grado de la función diastólica, 57% permanece igual y el 12% empeora en algún grado. De los pacientes con función normal basal un 16% empeora al final del seguimiento, manteniendo el resto la normalidad. De los pacientes con disfunción diastólica basal (n=32, 42,7%) permanece igual el 22%, empeora el 9,3% y mejora el 68,7%

Figura R11: Evolución de la función diastólica en el seguimiento.



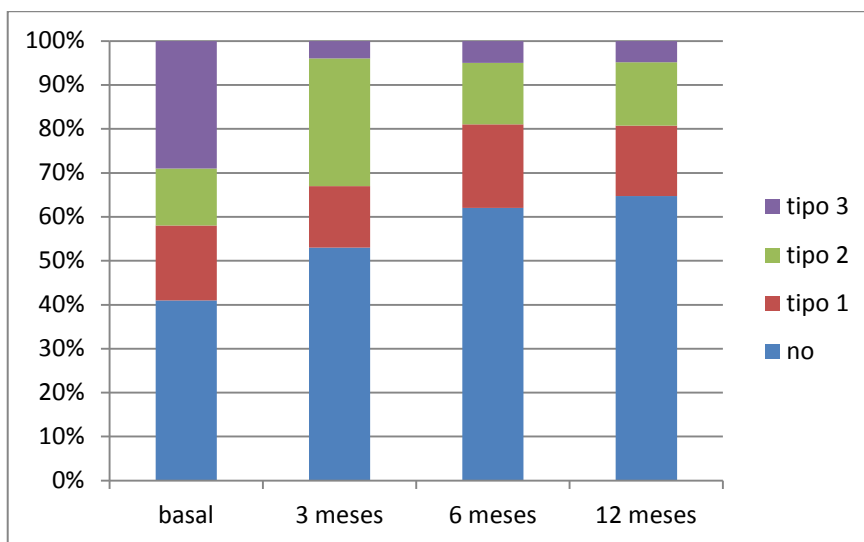
Al analizar según el tipo de FA se mantiene esta tendencia evolutiva, aunque se parte de un mayor porcentaje de pacientes con función diastólica normal en pacientes con FA paroxística.

Figura R12: Evolución de la función diastólica en FA paroxística



En FA persistente la mayoría de los pacientes (58%) parten con algún grado de disfunción diastólica, pero esta proporción se va invirtiendo durante el seguimiento teniendo más del 66% de los pacientes función normal al fin del seguimiento, manteniendo unas proporciones similares a los paroxísticos.

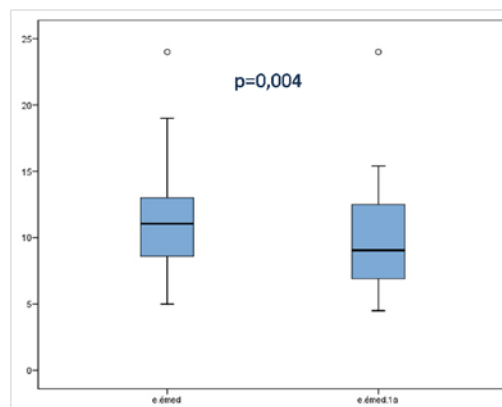
Figura R13: Evolución de la función diastólica en FA persistente.



Medida índice E/é

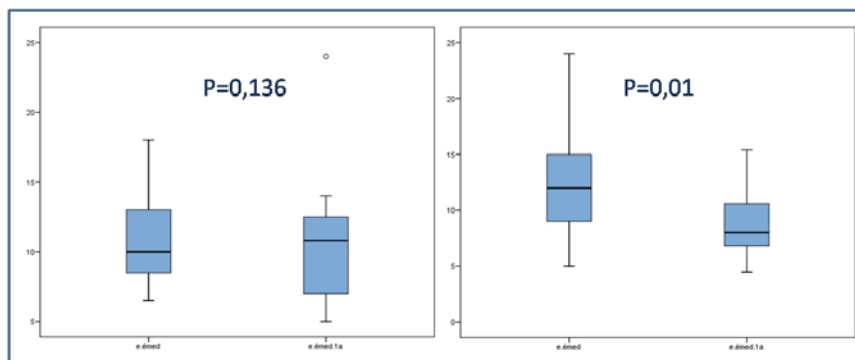
Al año de la ablación se produce una reducción del índice e/é como marcador de la presión de la AI, 11 (p^{25-75} 8,5-13,5) basal y 9 (p^{25-75} 6,8-12,5) al año ($p=0,004$).

Figura R14: índice E/é basal y al año de ablación



Al valorar los cambios según el tipo de FA basal se aprecia que los cambios sólo son significativos en FA persistente, basal 12 (p^{25-75} 8,8-15) y al año 8 (p^{25-75} 6,7-11,8) $p=0,01$, mientras que en FA paroxística basal 10 (p^{25-75} 8,5-13) y al año 10,8 (p^{25-75} 7-12,5) $p=0,136$.

Figura R15: índice E/é basal y al año de ablación según tipo de FA, izquierda FA paroxística, derecha FA persistente



Al valorar la presencia de disfunción diastólica basal, es sólo en estos enfermos que se reduce la relación e/\dot{e} de modo significativo $p=0,004$.

Figura R16: Índice E/\dot{e} basal y al año de ablación según presencia de disfunción diastólica basal, izquierda con disfunción basal, derecha sin disfunción basal.

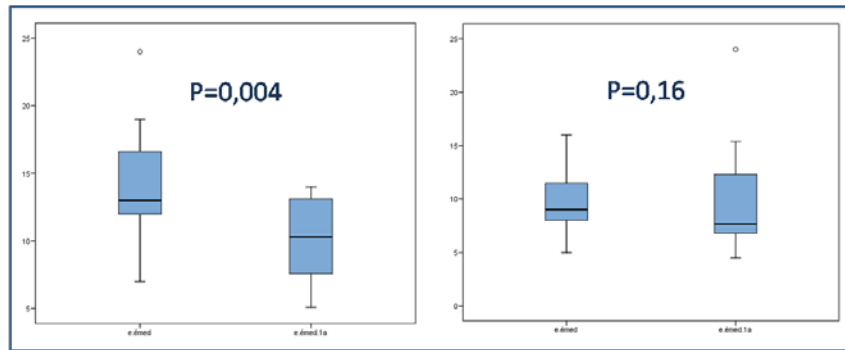
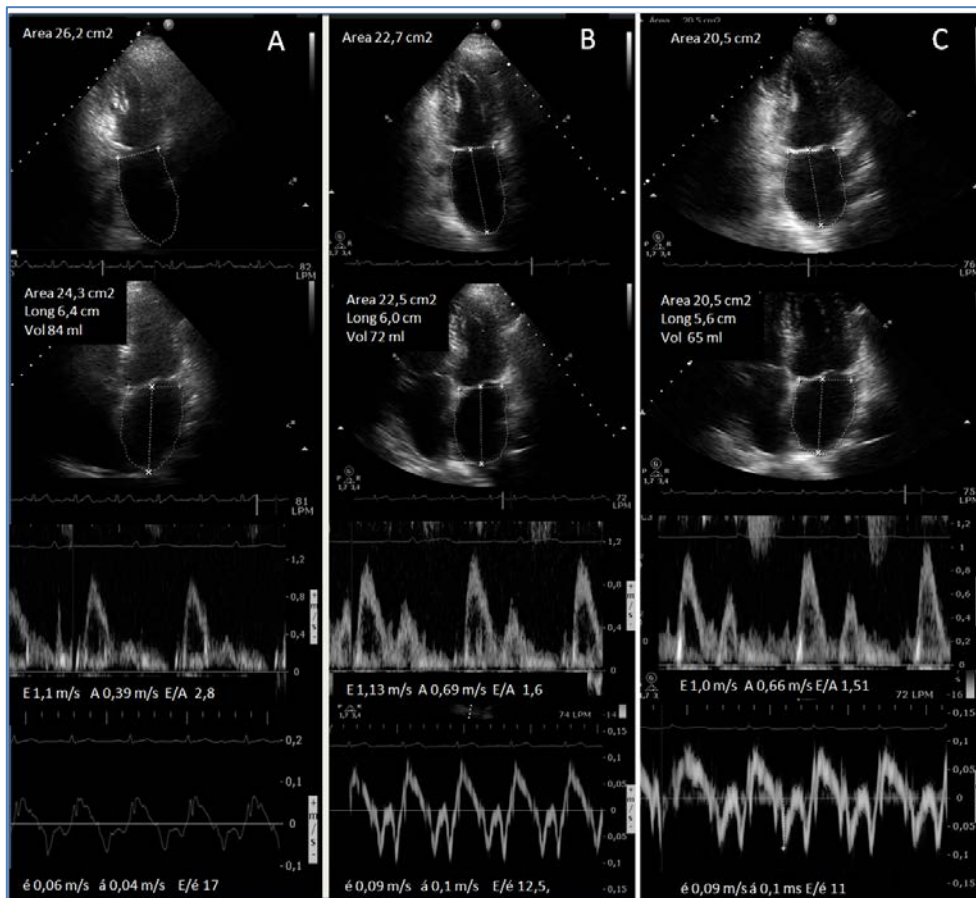


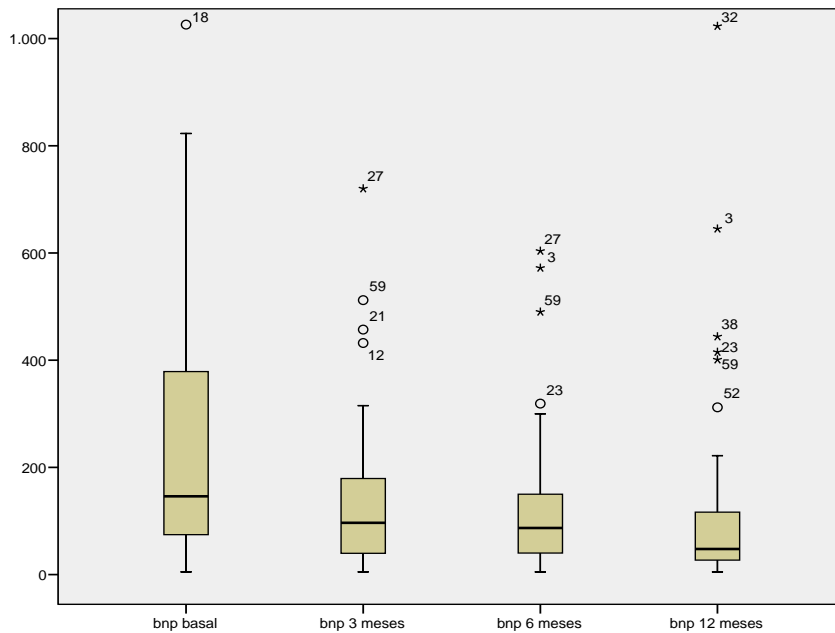
Figura R17: Ejemplo de remodelado inverso. A basal, B 3 meses y C 6 meses tras ablación en paciente con FA persistente y éxito de la ablación.



Medida de parámetros humorales

Los niveles de NT-proBNP descienden a lo largo del seguimiento, siendo el cambio significativo en el primer trimestre.

Figura R18: Evolución del NT-proBNP en el seguimiento.

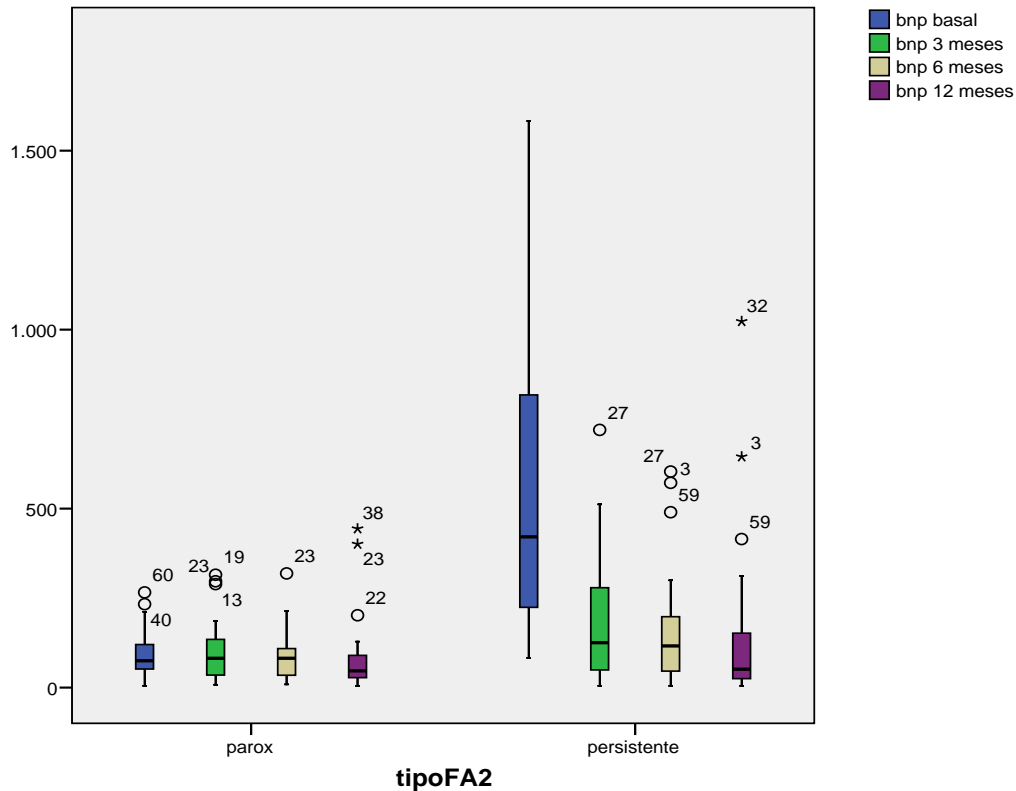


NT-proBNP pg/ml	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
Med(p ²⁵⁻⁷⁵)	146(74-388)	96,6(38,4-186)	87(34,5-150)	47,8(26,3-121)

Como se aprecia en la figura R 11 la evolución fue también distinta según el tipo de FA. En los pacientes paroxísticos hubo una diferencia significativa entre los valores basales y al año de seguimiento ($p=0,041$) siendo el cambio discreto. En pacientes con FA persistente se produce un descenso llamativo en el primer trimestre, continuando la tendencia hasta el año de seguimiento, habiendo una clara diferencia entre los valores basales y al año ($p=0,001$). Al fin de seguimiento no existen diferencias significativas entre los valores de NT-

proBNP de ambos grupos ($p=0,36$). Si valoramos los pacientes que han presentado remodelado inverso hay diferencias con los que no lo han presentado con una mediana de 43,4 ($p^{25-75}24-119$) pg/ml frente a 98 ($p^{25-75}46-128$) pg/ml $p=0,004$.

Figura R19: Evolución del NT-proBNP en el seguimiento según tipo FA.



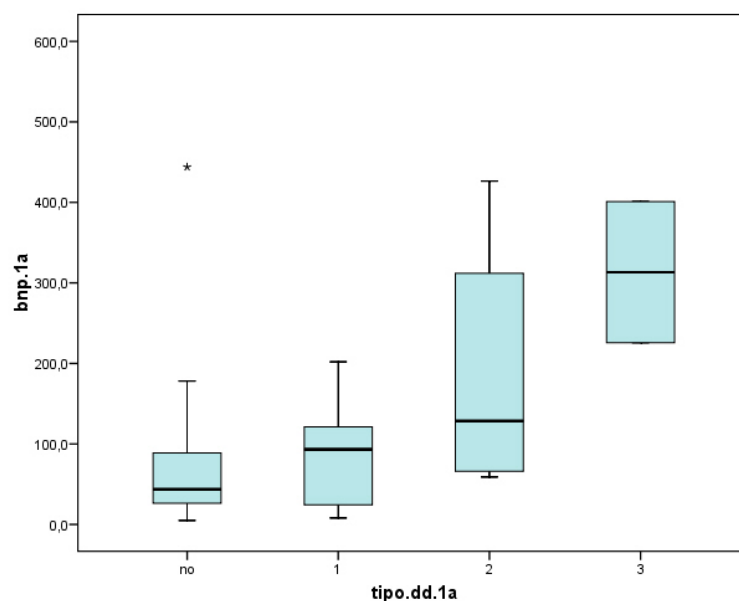
NT-proBNP pg/ml	Basal Med(p^{25-75})	3 meses Med(p^{25-75})	6 meses Med(p^{25-75})	12 meses Med(p^{25-75})
FA parox	75 (50,4-121,8)	82(32,5-134)	82(33,7-115)	46(27-91)
FA persist	421(223-819)	125(46,5-284)	116(41,7-200)	51(24,7-169,5)

Al final del seguimiento, si analizamos los valores de NT-proBNP según el grado de disfunción diastólica se aprecia un aumento gradual de los valores según el grado de disfunción. Existiendo una diferencia significativa entre los

Resultados

pacientes que no presentan y los que presentan algún tipo de disfunción ($p=0,003$) y manteniéndose una correlación moderada ($r=0,38$ $p=0,001$) entre el volumen de AI y los valores de NT-proBNP.

Figura R20: NT-proBNP según grado de disfunción diastólica al año de seguimiento



Grado disfunción Diastólica	NT-proBNP M(p^{25-75})
0	43,7 (25,7-89)
1	93 (24-123)
2	129 (65-369)
3	313 (225,8-400)

Los niveles de PCR_u disminuyen al año de seguimiento respecto a los valores basales 2 (p^{25-75} 0,9-3,75) mg/l a 1,45 (p^{25-75} 0,8-3,1) mg/l $p=0,53$. Al valorarlo por tipo de FA en FA paroxística disminuyó de 1,4 (p^{25-75} 0,8-3,4) mg/l a 1,1

(p^{25-75} 0,7-2,5) mg/l $p=0,32$ y en persistente de 2 (p^{25-75} 1,1-5,7) mg/l a 1,7 (p^{25-75} 0,85-3,8) mg/l $p=0,13$.

Los niveles de fibrinógeno también descendieron al año de seguimiento de 3,3 (p^{25-75} 2,7-3,9) g/l a 2,9 (p^{25-75} 2,6-3,2) g/l $p=0,007$.

No se detecta variación significativa de los niveles de leucocitos 6,24 (p^{25-75} 5,42-7,7) $10^9/l$ basal a 6,49 (p^{25-75} 5,5-7,68) $10^9/l$ al año de seguimiento $p=0,37$.

Efecto sobre función ventricular

No hubo variación significativa en los diámetros ventriculares, aunque el DTDVI indexado de los pacientes persistentes se redujo ligeramente de 23,9 (IC 95% 22,8-25) a mm/m^2 a 23,2 (IC 95% 22-24,3) mm/m^2 $p=0,4$.

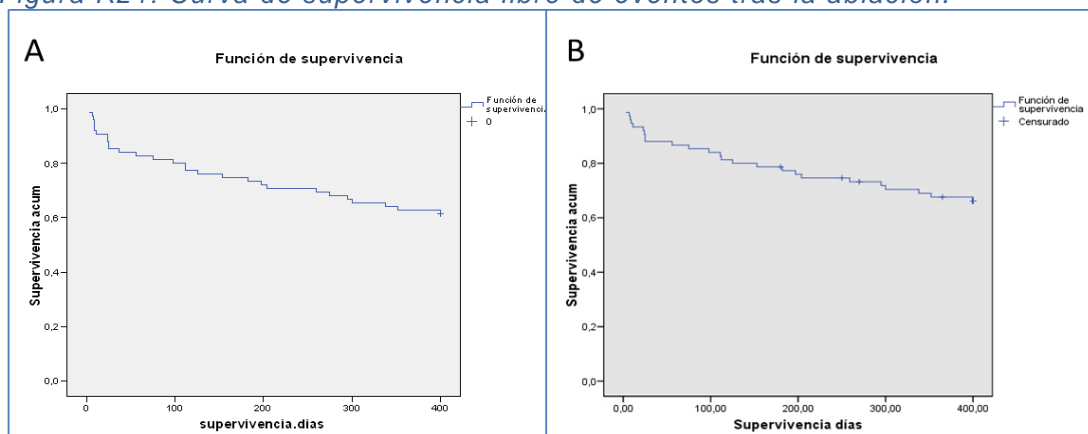
La FE VI pasó de 61(IC 95% 59-62) % a 63 (IC 95% 61,8-64) % $p=0,016$. En ambos grupos la mejoría fue similar, estando en el grupo paroxístico en 64 (IC 95% 63,3-65) % de media y en el persistente en el 61(IC 95% 59,5-63) % $p=0,01$.

Resultado de la ablación

Al año de seguimiento 46 pacientes (61%) obtuvieron un éxito inicial de la ablación (único procedimiento y sin fármacos). Este porcentaje se aumentó al 67% al añadir 4 pacientes sometidos a reprocedimiento en este periodo (Curación) y al 77,5% al añadir 8 pacientes que controlaron los episodios con tratamiento médico (Éxito final). Añadir que un 85% de los pacientes presentó mejoría sintomática, bien reduciendo el número de episodios o los síntomas de estos. En la figura 21 se puede apreciar la curva de supervivencia de todos los pacientes.

En el periodo de blanqueo recidivaron 21 pacientes (28%) y sólo 4 (5%) no volvieron a tener episodios en el seguimiento. De modo que la recidiva en el periodo de blanqueo es un marcador de recidiva al fin de seguimiento ($p=0,0001$) con un riesgo de 7 (2-22). Sin embargo la ausencia de recidiva arrítmica en periodo de blanqueo no fue un buen marcador de remodelado al final del seguimiento $p=0,44$.

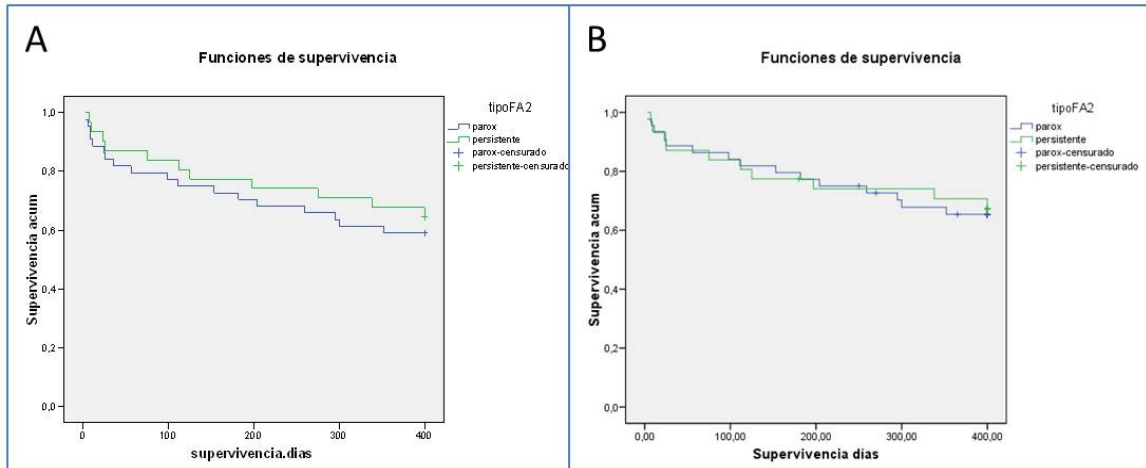
Figura R21: Curva de supervivencia libre de eventos tras la ablación.



A: Pacientes con éxito inicial; B: Pacientes con éxito tras Redo.

Si analizamos las curvas de supervivencia según el tipo de FA, en nuestra serie no hay diferencias significativas entre las dos distribuciones $p=0,58$.

Figura R22: Curva de supervivencia libre de eventos tras la ablación según tipo de FA.



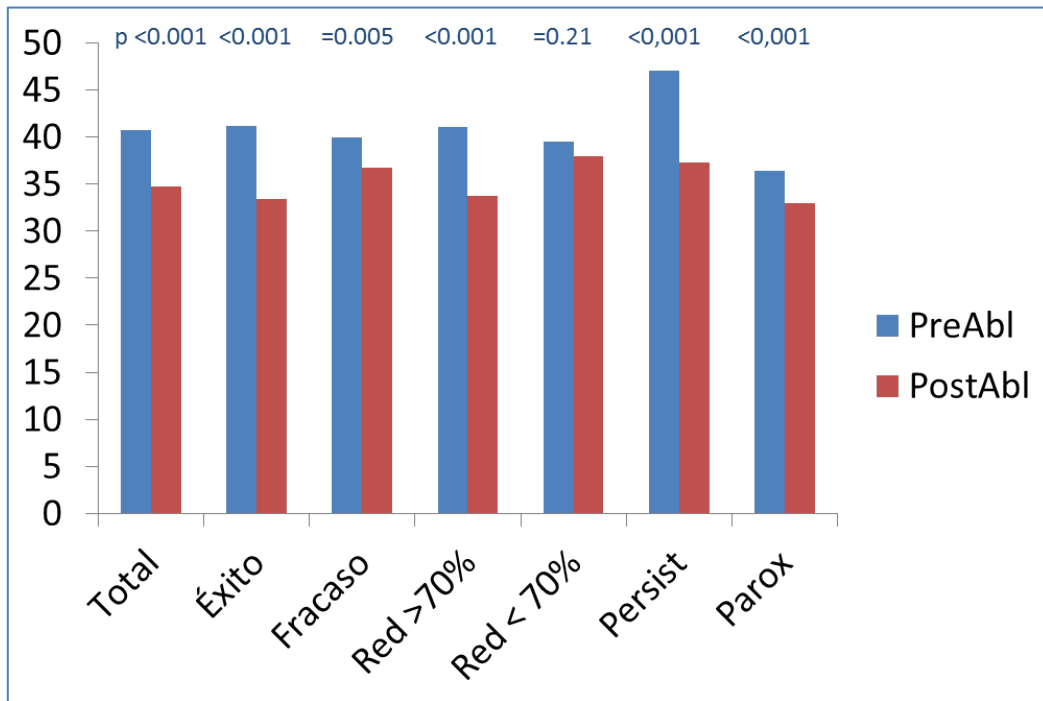
A: Pacientes con éxito inicial; B: Pacientes con éxito tras Redo.

Evolución de parámetros según resultado ablación

Si analizamos los datos según el éxito inicial de la ablación el remodelado auricular inverso es más llamativo. Así el porcentaje de reducción auricular es del 17 (IC 95% 12,8-21,2) % en pacientes con éxito inicial frente al 7 (1,6-12,3) % en el resto $p=0,004$. Estos datos se mantienen en pacientes con una reducción > del 70% de los episodios, siendo del 16,3% frente a 7%, no siendo significativos los valores en los pacientes con reducción <70% (disminución 3,8% $p=0,21$).

Resultados

Figura R23: Análisis de la reducción auricular según la reducción de la carga de FA.



Relación entre la disminución de volumen y la reducción de episodios de FA. Si no se valora este concepto la reducción es significativa tanto en pacientes con éxito como con fracaso de la ablación (al menos un episodio de FA en seguimiento) PreAbl: Previo a la ablación; PostAbl: Al final del seguimiento; Red: Reducción carga de FA; Parox: FA Paroxística; Persist FA: Persistente.

Además el remodelado inverso se asocia a éxito en la ablación presentando remodelado inverso 37 pacientes (80% de los pacientes con éxito inicial), frente a 11 (38% del resto) $p < 0,0005$ con un riesgo del 6,7 (IC 95% 2,3-19) para el éxito del procedimiento. De este modo la AI es mayor en pacientes con fracaso que con éxito del procedimiento (38 frente a 34 ml/m^2 $p = 0,035$) no habiendo diferencias en la AI basales (39 frente a 41 ml/m^2 $p = 0,53$). La presencia de remodelado en los 3 primeros meses se asocia al éxito al año de seguimiento ($p = 0,03$) de modo que el 75% de los pacientes que presentan remodelado en este periodo presentan éxito al final del seguimiento.

La fracción de eyección mejora ligeramente en los pacientes con éxito de la ablación, pasando de 61 (IC 95% 59-63) % a 63,5 (IC95% 62-64,6) % $p=0,005$, no variando en el resto. El DTDVI no presenta diferencias significativas entre ambos periodos, aunque en pacientes sin recidivas arrítmicas hay una reducción de 0,5 mm/m², basal 23,57 (IC 95% 22,7-24,4) mm/m² y al año 23 (IC 95% 22,1-23,9) mm/m² ($p=0,1$).

Los parámetros de función auricular también evolucionan de modo distinto según el resultado del procedimiento. En pacientes con éxito la onda A se incrementa de 50,6 cm/s a 64,4 cm/s ($p<0,001$) y el cociente E/A se reduce de 1,9 a 1,2 ($p<0,001$), mientras que en los pacientes con fracaso, la onda A no se incrementa significativamente de 56,7 a 61,5 cm/s ($p=0,24$) y el cociente E/A de 1,94 a 1,55 ($p<0,047$). En pacientes con reducción <70% onda A 58 a 59,5 cm/s ($p=0,75$) y cociente E/A de 1,88 a 1,68 ($p=0,45$) y con reducción >70% y onda A de 51 a 64 cm/s ($p<0,001$) y cociente E/A de 1,92 a 1,25 ($p<0,001$). El índice e/é se reduce en pacientes con éxito de la ablación pasando de 9,5 (p^{25-75} 8,35-13) a 7,6 (p^{25-75} 6,7-11,6) $p=0,003$ y sin diferencias en el resto de pacientes 12,5 (p^{25-75} 10,3-13) a 11,7 (p^{25-75} 8,5-13,6) $p=0,88$.

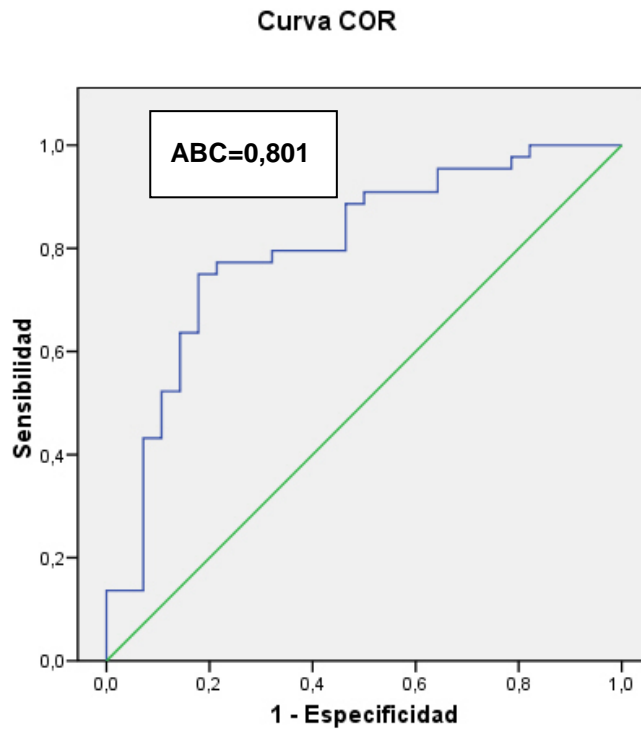
En los parámetros analíticos también hay diferencias claras entre los pacientes con éxito inicial o no del procedimiento. Los niveles de NT-proBNP son diferentes entre ambos grupos, 46 (p^{25-75} 26,3-109) pg/ml en pacientes con éxito frente a 93 (p^{25-75} 42-334) pg/ml del resto $p=0,004$.

Una reducción de los niveles de NT-proBNP se asocia al éxito en el seguimiento, así el área bajo la curva según el porcentaje de reducción del NT-proBNP fue del 80 (IC 95% 70-90) %. El mejor punto de corte fue una

Resultados

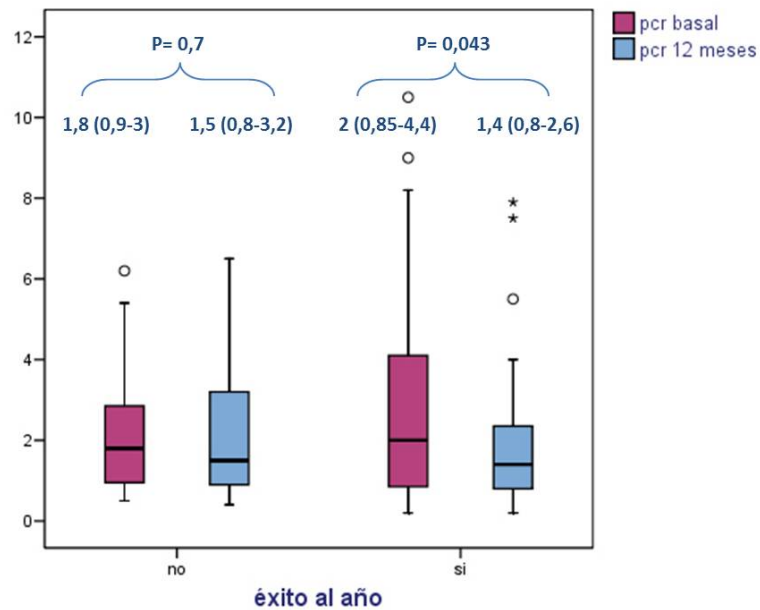
reducción mayor del 30%, con una sensibilidad 77%, especificidad del 78,5%, valor predictivo positivo 83% y negativo del 67,7%, con un valor global del 76,4%.

Figura R24: Curva ROC de la reducción de NT-proBNP (%).



Los niveles de PCR_u sólo descienden de forma significativa en pacientes con éxito en el procedimiento, pasando de 2 (p^{25-75} 0,85-4,4) mg/l basal a 1,4 (p^{25-75} 0,8-2,6) mg/l al año en los pacientes con éxito $p=0,043$, frente a una variación de 1,8 (p^{25-75} 0,9-3) mg/l a 1,5 (p^{25-75} 0,9-3,2) mg/l en los pacientes sin éxito $p=0,7$.

Figura R25: evolución de los niveles de PCRu al año de la ablación según éxito del procedimiento.



Los valores de fibrinógeno y leucocitos no se relacionan con el éxito del procedimiento.

Predictores de remodelado inverso auricular

Tras realizar un análisis de regresión logística de las características basales de los pacientes para predecir remodelado inverso, solamente se encontró relación con el IMC con un riesgo de 0,86 (IC95% 0,76-0,97) y la AI indexada basal 1,11 (IC95% 1,03-1,2).

Tabla R3: Análisis uni y multivariante.

	Análisis Univariado			Análisis Multivariado		
	OR	95% IC	p	OR	95% IC	p
Edad	0,98	0,93-1,04	0,58			
IMC	0,91	0,86-1,002	0,055	0,86	0,76-0,97	0,021
Sexo	3	0,6-15	0,17	3	0,4-20	0,25
HTA	0,6	0,23-1,635	0,32			
SAOS	1,6	0,3-8,8	0,56			
S.M	0,87	0,3-2,6	0,8			
Tipo FA	1,95	0,7-5,38	0,195			
AI índice basal	1,1	1,02-1,16	0,012	1,11	1,03-1,2	0,005
Onda A	0,98	0,95-1,02	0,4			
D. Diastólica	2,88	0,98-8,5	0,054	2,5	0,6-9,6	0,18

DISCUSIÓN

El aislamiento circunferencial de VP provoca una reducción media del volumen de AI del 13% durante el primer año tras la ablación. Estos cambios se asocian a una mejoría de la función sistólica y diastólica, así como a una reducción de marcadores inflamatorios y NT-proBNP. Este remodelado inverso se produce en los primeros meses tras el procedimiento, es más acusado en pacientes con FA persistente y está relacionado con el mantenimiento del RS. El IMC basal es un predictor negativo de remodelado inverso.

Características basales

La población de estudio está formada predominantemente por hombres (81%) de edad media, con función sistólica conservada y escasos factores de riesgo cardiovascular. Esto es debido a los criterios de participación en el estudio, pero reflejan nuestra actitud general de selección de enfermos para optimizar recursos y resultados, como hemos indicado previamente (96).

Nuestra población es similar a la reportada en la mayoría de trabajos de ablación de FA, así en el estudio A4 el 84,5% eran hombres con edad media de 51 años, en el 5-A 70% con 55,5 años, en el metanálisis de Calkins et al de 2009 sobre ablación frente a fármacos antiarrítmicos el 72% con 55,5 años y en el Thermocool AF 69% hombres con 55,5 años (137; 138; 139; 140)

Un 60 % de la población presentaba FA paroxística, reflejando también la práctica habitual en nuestra unidad, ya que solemos incluir pacientes con FA

persistente que no presenten gran dilatación auricular o evolución prolongada (96; 118). Muchos centros incluyen sobre todo pacientes con FA paroxística, siendo los menos con FA persistente por una incidencia alta de recidivas al año. Sin embargo, nosotros pensamos que estos datos son en parte debido al tipo de procedimiento realizado, sobre todo ablación segmentaria, siendo los resultados al año no mucho peores a los paroxísticos en nuestras series, y tratarse de una población más sensible al mantenimiento del RS, sobre todo cuando hay componente de taquimiocardiopatía (96). Estos resultados no son equiparables en un seguimiento más a largo plazo si se realiza un único procedimiento.

El factor de riesgo más prevalente es la HTA en el 53% de los pacientes incluidos, teniendo los otros factores de riesgo menos peso en la población, como la diabetes 6,7%. Estos datos oscilan en los trabajos citados de referencia entre el 27-50% para la HTA y en torno al 5% para diabetes.

Según la escala de riesgo embólico CHADS₂, se trata de una población con FA de bajo riesgo, ya que más del 90% de los enfermos tiene una puntuación CHADS₂ menor o igual a 1. La escala CHADS₂, aparte de ser un método de medida del riesgo tromboembólicos en la FA, se ha demostrado útil como medida de “enfermedad” ya que evalúa la compleja relación entre las comorbilidades y el envejecimiento de los pacientes. Así Chao et al (141) en pacientes con FA paroxística, han relacionado un aumento del tamaño, una disminución del voltaje y una velocidad de conducción menor en la AI según aumenta la escala de 1 a 3. Estos hallazgos sugieren que la escala CHADS₂

representa los efectos de las enfermedades sistémicas y la edad, provocando un remodelado eléctrico y estructural sobre la AI. Además la escala se ha asociado a elevación de marcadores inflamatorios, formación de trombos y pronóstico (142). En este sentido también se ha relacionado con la presencia de recidivas tras la ablación de FA, al identificar pacientes con mayor remodelado auricular. Chao et al (143; 141) encuentran un patrón de recidiva distinto según el grado de la escala en pacientes con FA paroxística, concentrándose en el primer año y posteriormente estable en los pacientes con menor gradación y con un descenso continuo en la supervivencia sin eventos en todo el seguimiento a largo plazo en pacientes con valores > de 3.

No hay diferencias significativas en las características basales de los pacientes con FA paroxística y persistente, lo que permite hacer un análisis comparativo de ambas poblaciones, pero merece la atención hacer observaciones sobre determinados elementos diferenciadores que definen ambos grupos. Uno de los datos recogidos en esta serie, que habitualmente no se menciona, es el IMC. Así menos del 25% de nuestra población está dentro de un $IMC < 25$, estando la media en 29,4, de modo que el 40% tiene obesidad ($IMC > 30$). Hubo relación entre la obesidad y otros factores conocidos de FA como HTA ($p=0,01$ Riesgo 3,5), SAOS ($p=0,004$ Riesgo 13,3) y SM ($p=0,001$). Aunque no hubo relación con el tipo de FA, estas cifras son más llamativas en los pacientes con FA persistente (Obesidad 45% frente a 36% en paroxísticos $p=0,44$) presentando estos pacientes mayores porcentajes de SAOS (16% en persistente y 7% en paroxísticos), diabetes (9,6 en persistente y 4,5 en paroxísticos) o SM (35,55 en persistentes y 21,4% en paroxísticos). Estos

Discusión

datos podrían concordar con unos niveles de PCRu basales mayores en los pacientes con FA persistente 2 (p^{25-75} 1,1-5,7) mg/l frente a $1,4$ (p^{25-75} 0,8-3,4) mg/l $p=0,038$.

Otros estudios ya han alertado de la asociación de FA con el SM, diabetes y obesidad, auténtica epidemia en los países desarrollados. La obesidad se asocia con aumento del tamaño auricular y disfunción diastólica, predictores establecidos de FA (34). El primer trabajo que relacionó obesidad y la aparición de FA fue el estudio Framingham (37), con un riesgo ajustado de 1,52 para hombres y 1,46 para mujeres comparado con individuos con IMC normal. Además se encontró una relación mayor de obesidad y FA permanente que transitoria o paroxística, habiendo un riesgo del 7% por unidad de IMC para FA permanente, 4% para transitoria y 1% para paroxística (37). En la cohorte del condado de Olmstead (144) se demostró que el IMC predecía de modo independiente la progresión a FA permanente. Un estudio que analizó 2518 pacientes participantes en AFFIRM encontró relación entre obesidad y una mayor carga arrítmica, así como una tendencia a la perpetuación (145). Tredow et al (146) demostraron recientemente la mayor incidencia de FA en individuos con ganancia rápida de peso y, más importante aún, el decremento del riesgo tras normalizar el IMC, demostrando que la obesidad es un factor de riesgo modificable de FA.

Recientemente se ha vinculado la grasa pericárdica con el riesgo cardiovascular y con la incidencia y evolución de la FA. A pesar de ser escasos en número y alcance, varios estudios recientes sugieren que los depósitos de grasa pericárdica están relacionados con un aumento de la prevalencia de FA y

un peor resultado clínico. Hasta la fecha, la relación de la grasa pericárdica en la patogenia de la FA es un tema controvertido, aunque se han presentado numerosas hipótesis (147). Thanassoulis et al (148) en una revisión del Framingham Heart Study revelaron que la grasa pericárdica se asocia con mayor prevalencia de FA (odds-ratio 1,30; IC del 95 %: 1,05 a 1,60; $p=0,02$) incluso después de ajustar por factores de riesgo conocidos como el intervalo PR, HTA, infarto previo, historia de ICC y IMC. Curiosamente, se encontró una asociación importante sólo con la grasa pericárdica, pero no con la torácica total o con los volúmenes de grasa visceral abdominal. De todos modos todavía no existen definiciones estandarizadas y no hay consenso en los métodos de medición de la grasa pericárdica, por lo que son necesarios más estudios para definir el alcance de este nuevo factor de riesgo y predictor de evolución (147).

Un estudio prospectivo de pacientes consecutivos hospitalizados sin cardiopatía estructural comparó los pacientes con y sin SM, encontrando que la FA ocurría en el 9% con el SM y en el 4% que no lo tenía ($p=0,02$). El análisis multivariante demostró que el SM se mantuvo como factor de riesgo independiente de la edad o el tamaño auricular (OR 2,8; $p<0,01$), concluyendo que este se asocia a FA en pacientes sin cardiopatía estructural y que la obesidad puede tener una importante implicación (37).

Un 18,7% de los pacientes presentaba anomalías del drenaje venoso, siendo lo más común el tronco común izquierdo y las venas accesorias derechas.

Discusión

En trabajos previos la anatomía convencional de 4 VP se ha encontrado en aproximadamente el 70% de los casos, siendo el 30% restante variantes anatómicas (93). En nuestra serie así como en trabajos previos de nuestro grupo el porcentaje de anomalías venosas es menor, quizás debido a las diferentes definiciones de los troncos venosos, que en nuestro caso es más restrictivo, reservándolo a los casos donde claramente hay un trayecto venoso común de ambas venas (149). Sin embargo las anomalías más comunes siguen siendo el tronco común izquierdo y las venas accesorias derechas, en una cuantía suficiente como para justificar la realización de TAC previo al procedimiento.

Datos ecocardiográficos

Dimensiones y función sistólica ventricular izquierda

Los pacientes incluidos en el estudio presentaban unos diámetros ventriculares normales y una fracción de eyección conservada, como corresponde a la población seleccionada. Es importante resaltar que el grupo con FA persistente presentaba una fracción de eyección significativamente menor que los pacientes paroxísticos, 63,2 (IC 95% 62-64) DE 2,9 % frente a 58 (IC 95% 56-61) DE 6,7 % $p=0,027$. Esta diferencia se mantiene al final del seguimiento, paroxísticos 64 (IC 95% 63,3-65) DE 2 % de media y persistentes 61 (IC 95% 59,5-63) DE 4,7 % $p=0,01$, ya que ambos grupos mejoran la fracción de eyección. Al valorar por el resultado de la ablación sólo mejoran los pacientes sin recidivas al año (mejoría del 2,8 % en paroxísticos y 10,3 % en persistentes).

Algo similar ocurre con los diámetros del VI, que aunque no presentan diferencias significativas entre grupos, se reducen ligeramente en los pacientes con éxito del procedimiento al año, $0,5 \text{ mm/m}^2$, basal $23,57 (22,7-24,4)$ DE 2 mm/m^2 y al año $23 (22,1-23,9)$ DE $2,2 \text{ mm/m}^2$ $p=0,1$.

Estos datos pueden no ser llamativos por el tipo de población incluida (sin cardiopatía estructural de mención), pero demuestran que incluso en una población seleccionada sin cardiopatía estructural el mantenimiento del RS se relaciona con cambios positivos en la función ventricular. Resultados similares aunque más llamativos se reflejan en el trabajo de Reant et al (136) donde, en una población de pacientes sin cardiopatía, la mejoría de la fracción de eyección media fue del 7,7% en paroxísticos y del 18,8% en persistentes. En este trabajo se demuestra que es en los pacientes con FA persistente y deterioro de la fracción de eyección donde se espera una mejoría más acusada de la función ventricular desde los primeros meses de la ablación, dando sustento a la indicación de ablación en la población de FA persistente, donde puede ser importante el componente de taquimiocardiopatía y más beneficioso es el mantenimiento del RS (96; 136).

Dimensiones y función de AI

Tanto el volumen auricular como las dimensiones se reducen en el seguimiento tras la ablación de VP. Trabajos previos, utilizando distintas técnicas de imagen y distinto seguimiento, coinciden en esta observación, situándose la reducción entre un 10 y un 20% del volumen inicial (Tabla D1). Como se puede observar la mayoría de trabajos coinciden en el tipo de población, predominantemente

Discusión

hombres con FA paroxística y poca comorbilidad, pero utilizan distintos métodos de medida y definición de éxito, lo que lleva a resultados discordantes y diferentes interpretaciones de los mismos.

Tabla D1: Trabajos sobre los efectos de la ablación de FA en el volumen de la AI (Ecográficos, angioTAC y Cardio RNM)

	Eco	Seg. meses	N	Edad años	Hombres %	Parox. %	Comorbilidad %	Éxito %	Vol. Pre ml	Vol. Post ml	% Red
Delgado	3D	6	34	53±13	70	68	HTA 24%	61,8	55±6	48±13	11,4
Marsan	3D	8	57	56±9	77	75	Isq 5% HTA 44%	67	26,8±8* 31±8	23±7* 32±8	11,5
Choi	2D	3	33	55±10	81,8	61	Isq 6% HTA 21,2% RM 6,1%		63±20	50±16	20
Rodrigues	2D	8	33	53±13	79	100	HTA 39%	61	56±21* 53±14	58±20* 57±20	-4
Tops	2D	3	57	53±8	78,9	61	Isq 7% HTA 30% Valv 10%	68	59±12* 63±7	50±11* 68±8	15
Reant	2D	17	48	54±11	77	77	----	78	Área		18

Continuación tabla D1

	Técnica	Seg. meses	N	Edad años	Hombres %	Parox. %	Comorbilidad	Éxito %	Vol. Pre ml	Vol. Post ml	% Red
Wylie	RNM	1,5	33	55±12	76	73	RM 40%	82	120±32	102±25	15
Perea	RNM	12	55	52±11	80	74	Cardiopatía 16% HTA 22%	69	98±20* 126±33¥	85±17* 103±28¥	13
Lemola	RNM	4	41	54±12	80	61	Cardiopatía 41% HTA 21%	80	115±39* 128±80¥	97±35* 135±70¥	15,6
Tsao	RNM	21	45	60±13	80	100	---	77	61±19* 61±17¥	56±17* 78±25¥	8
Jayam	RNM	2	51	53±16	72,5	61	Isq 11% HTA 35%	47	102±42	84±30	17,6
Lemola	TAC	5	27	55±11	66	75	Isq 9%	---	121±40	95±30	21,5
Verma	TAC	6	26	56±10	73	60	Isq 19% HTA 31% Valvular 15%	---	94±28	86±18	8,5
Hof	TAC	12	79	56±8	76	70	Isq 8% HTA 29% Valvular 1%	78	104±27	91±25	12,5

Eco: Tipo de ecografía; HTA: Hipertensión; Isq: Cardiopatía isquémica; Parox: FA Paroxística; % ed: Porcentaje de reducción; RM: Regurgitación mitral; Seg: Seguimiento en meses; Valv: Valvulopatía; Vol Pre: Volumen auricular previo a ablación; Vol Post: Volumen auricular tras ablación*; Pacientes sin recidiva arrítmica; ¥: Pacientes con recidiva arrítmica.

Desde las observaciones iniciales de la reducción del tamaño auricular tras la ablación de VP dos han sido las teorías más extendidas, la primera es el remodelado inverso debido al mantenimiento del RS y la segunda la retracción provocada por la fibrosis miocárdica por la cicatrización (15). Distintas observaciones clínicas han apoyado cada teoría, así el remodelado observado en pacientes sometidos a cardioversión es similar al apreciado tras la ablación, reforzando la teoría del remodelado inverso por control del ritmo. Sin embargo estudios con RNM cardíaca avalan la hipótesis de la fibrosis tras la ablación, así como estudios experimentales, donde la creación de lesiones de radiofrecuencia realizados en perros con y sin FA resultaban en una reducción significativa en todos ellos (69; 151). Actualmente la cantidad de lesión producida por radiofrecuencia “ideal” que permita una curación de la FA sin una repercusión negativa en la AI es desconocida. Peters et al (152) mostraron como pacientes con mayor volumen de escara en la región de las venas inferiores presentaron menor recurrencia de FA. Sin embargo Wylie et al (153) demostraron que un escara auricular excesiva puede provocar deterioro de la función de la AI. Por tanto el mantenimiento de la función auricular tras la ablación de FA es un proceso complejo donde están relacionados la cantidad de escara realizada, pero también la reducción de la carga de FA, siendo difícil demostrar que el empeoramiento de la función auricular en los pacientes con recidivas es debido o no a una escara de mayores proporciones. La técnica utilizada en nuestro laboratorio provoca un aislamiento bastante uniforme del 27% de la superficie auricular, no apreciando un deterioro de la función auricular medida a través de la onda A en pacientes con fracaso. Aunque es

verdad que la cantidad de escara no está medida en nuestro trabajo y que la medida de la función auricular es a través de una medida indirecta (onda A mitral), estos datos nos refuerzan a continuar con nuestra técnica que se demuestra no agresiva con la función de la AI.

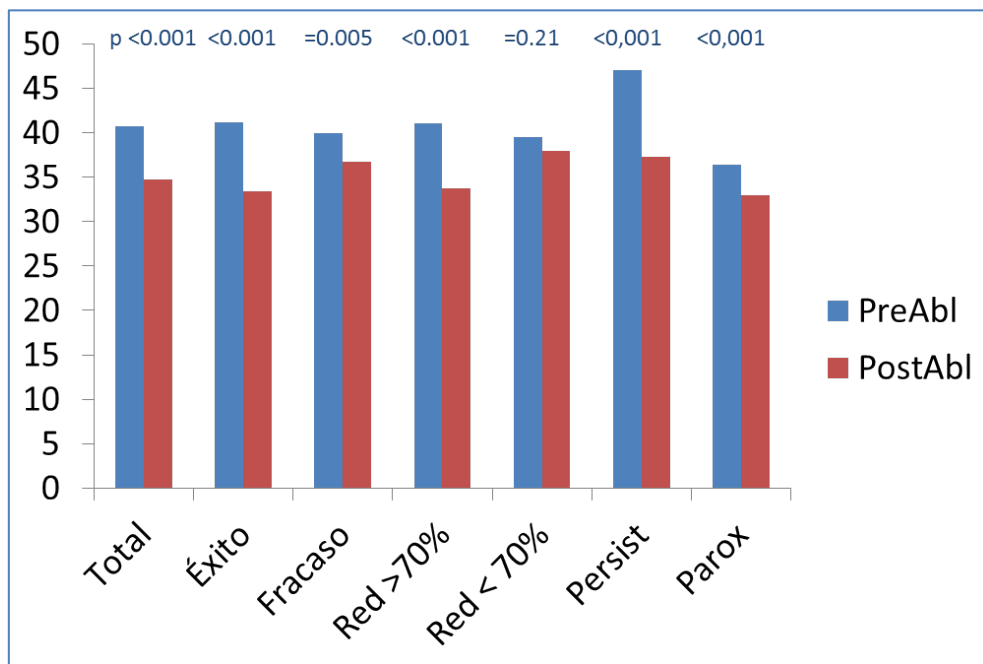
En general, la postura tomada por los distintos autores en estudios clínicos va a favor de una u otra hipótesis según los resultados se apliquen a toda la población (lo que iría a favor de retracción por fibrosis) o sólo en los pacientes con éxito de la ablación (lo que iría a favor de remodelado por control del ritmo). Sin embargo aquí topamos con una de las grandes limitaciones de los estudios de ablación de FA, como es la definición del éxito de la ablación. En la mayoría de los trabajos se define éxito como la ausencia total de episodios de FA en el seguimiento, por lo que la documentación de un único episodio puede interpretarse como un fracaso. Las últimas investigaciones van más a favor de definir el éxito de la ablación según el concepto de carga de FA, así una reducción significativa de la carga de la FA podría mejorar no sólo los síntomas del paciente sino parámetros de tamaño y función auricular, conllevando un remodelado inverso significativo. Un claro ejemplo de esto se aprecia en la paciente nº 17 de nuestra serie, se trata de una paciente con FA persistente de larga duración (16 meses) con dilatación auricular, que tras la ablación presenta episodios esporádicos de FA paroxística al 8 mes de seguimiento. Esta paciente se valora como fracaso de la ablación, sin embargo presenta un remodelado inverso marcado de 43,5 a 34 ml/m² al año de seguimiento, en gran parte debido a la importante disminución de la carga de FA.

Al analizar nuestra serie según éxito (ausencia de episodios al año) encontramos reducción en ambos grupos, pero si la analizamos diferenciando

Discusión

la carga de episodios de FA esta diferencia sólo es apreciable en los pacientes con una reducción significativa de los episodios (>70%), lo que apoya la teoría del control del ritmo (disminución significativa de la carga) como principal mecanismo de reducción auricular (Figura D1). La mayoría de los trabajos hasta la fecha van en esta dirección como queda reflejado en el metanálisis de Jeevanatham de 2010 (150). Otro dato que apoya nuestra hipótesis son los cambios apreciados en la mejora de la función sistólica y diastólica auricular, estos no serían esperables en pacientes con retracción por fibrosis.

Figura D1:



En cuanto a la cronología del remodelado se concentra en los primeros meses tras la ablación, esto concuerda con estudios previos donde se aprecia una reducción similar teniendo seguimiento menores (3 a 6 meses), así como coincide con datos de estudios en pacientes sometidos a cardioversión

eléctrica (129). En pacientes con FA persistente se extienden los cambios a los 6 primeros meses quizás debido a un mayor remodelado basal que conlleva una mayor posibilidad de remodelado inverso.

La reducción de los volúmenes auriculares tras la ablación puede tener repercusión pronóstica en los pacientes sometidos a ablación, anteriormente expusimos como el volumen de la AI está directamente relacionado con la aparición de FA e ICC, si esta reducción de volumen se traduce en una prevención de estas patologías a largo plazo está aún por demostrar. Por otro lado el aumento de la función de la AI tendría también repercusión clínica, ya que la función de bomba de la AI tiene especialmente importancia en pacientes con deterioro de la función diastólica, especialmente los mayores. Un empeoramiento de esta función repercutiría negativamente en la capacidad de ejercicio y en la presencia de ICC, si la mejoría encontrada previene estos eventos tampoco se conoce.

Medidas de la función diastólica

En nuestro estudio la DD se presenta en un porcentaje alto de pacientes (42,7%), y se asocia a pacientes con mayor edad y mayor presencia de síntomas. Es conocida la alta prevalencia de FA (25-30%) en pacientes con DD, además la DD presenta un riesgo mayor de tener FA en el futuro, teniendo además un riesgo mayor de muerte y embolismos que los pacientes sin DD (120; 154; 155). Estudios epidemiológicos relacionan la presencia de DD a la HTA, diabetes y la edad igualmente (154). Estos estados provocan un deterioro

de la complianza debido a una mayor rigidez ventricular y un mayor grado de fibrosis de la AI. Por otro lado, como discutimos previamente, la FA conlleva unos cambios estructurales a nivel auricular, predominando la fibrosis y dilatación auricular, que contribuyen a la disfunción de la AI con presiones de llenado mayores. Todo esto relaciona íntimamente la presencia de DD con la FA a través de 3 mecanismos fisiopatológicos como el aumento de la poscarga, el estiramiento de la AI (precarga) y el aumento de estrés de la pared de AI debido a la dilatación (156). Kosiuk et al (157) en un trabajo reciente encuentran también una relación entre la presencia de DD basal y mayores síntomas medidos según la escala de la EHRA. Igualmente nosotros encontramos que los pacientes con DD presentan más síntomas de IC medidos con la escala de la NYHA (DD en 24% de pacientes sin síntomas y 53% de pacientes con síntomas, $p=0,015$), estos hallazgos refuerzan la relación entre DD y síntomas sobre todo en relación con el ejercicio y la taquicardización, situación donde habitualmente se ponen de relieve las alteraciones de la función diastólica.

Al final del seguimiento se aprecia como un porcentaje importante de los pacientes mejora en algún grado la función diastólica (30,6%). Cha et al (158) encontraron una relación entre los resultados de la ablación y la presencia basal de disfunción sistólica, diastólica aislada o función normal. Además demostraron que un 30 % de los pacientes con disfunción diastólica mejoraron al menos en un grado al año de seguimiento. Resultados similares se describen en el trabajo de Reant et al (136) y en series de ablación quirúrgica de la FA (159). Donal et al (160) en un trabajo con pacientes con FA paroxística sin cardiopatía estructural, compararon los datos de estructura y función

diastólica y sistólica de la AI a una población control de sujetos sanos. Al año tras la ablación encontraron una reducción de la AI del 20%, con una mejoría de los parámetros de función diastólica exceptuando los datos de strain de AI (medida de la complianza) concluyendo que al año de seguimiento hay datos claros de remodelado auricular inverso ciertamente comparables a los controles, excepto en valores de complianza, reflejando quizás el grado de fibrosis auricular irreversible.

Las presiones de llenado medidas a través del índice e/e' también se reducen al año de seguimiento, estos cambios son significativos en pacientes con FA persistente basal, con disfunción diastólica y en aquellos con éxito del procedimiento al año. Estos hallazgos se deben a que es más probable un cambio en pacientes con aturdimiento basal de AI y aquellos que tienen alteraciones de la función diastólica, no habiendo cambios en pacientes con función auricular normal basal. La relación con el éxito de la ablación es otro dato a favor del remodelado inverso auricular en relación con el mantenimiento del RS.

Solamente un porcentaje reducido de pacientes presenta empeoramiento de la función diastólica al final del seguimiento, siendo similar al descrito por Cha et al (158). Recientemente un análisis de una serie amplia de pacientes sometidos a ablación permitió la descripción de un nuevo cuadro clínico al seguimiento caracterizado por disnea e ICC en un porcentaje pequeño de enfermos (1,4%). Estos síntomas se relacionaron con un aumento de la presión pulmonar y de la onda V en la presión capilar enclavada (descartando estenosis de VVPP e insuficiencia mitral significativa), manteniendo la mayoría

de los enfermos una función sistólica auricular conservada. Los autores lo denominan “Stiff atrial syndrome” y lo relacionan con una AI con una pérdida importante de la complianza, encontrando relación con la presencia de AI pequeñas, pacientes diabéticos, fibrosis auricular, presión de AI basal alta y SAOS (134). En nuestra serie, al igual que en nuestra serie histórica, no se presentó ningún caso de este tipo.

Evolución de marcadores humorales

Niveles NT-proBNP

Basalmente los niveles de log.NT-proBNP presentan una relación moderada con las dimensiones de la AI y con parámetros de función diastólica (índice e/é, onda A) y FEVI. La secreción y aclaramiento de BNP y NT-proBNP son complejas y no totalmente conocidas. Se sabe que el estiramiento de la AI, como ocurre en AI dilatadas, es responsable de unos niveles mayores de BNP, que es secretado principalmente en la aurícula (79). Además el estrés parietal del VI causado por la disfunción diastólica puede ser una fuente de liberación de BNP desde el ventrículo (161). Los valores de NT-proBNP se han relacionado previamente con la identificación de disfunción tanto sistólica como diastólica, así Dong et al midieron los niveles de NT-proBNP en 191 pacientes ambulatorios estables y los relacionaron con los datos de la ecocardiografía, encontrando una relación inversa con la FEVI y directa con el índice E/é medido por doppler, sugiriendo la utilidad de esta determinación para el estudio de pacientes con síntomas de ICC (162). Por tanto el NT-proBNP se puede

considerar como un marcador combinado del estado hemodinámico, de la estructura cardíaca (tamaño auricular y DD) y del tipo de FA, todos ellos como se sabe, buenos indicadores de recidiva de la ablación de FA (163).

La evolución del NT-proBNP es distinta según el tipo de FA, así en pacientes con FA paroxística, donde los valores basales son relativamente bajos, la ablación provoca una liberación local de NT-proBNP que se traduce en un aumento de los valores en 24 h. Sin embargo en pacientes con FA persistente los valores de NT-proBNP son ciertamente mayores, y aunque la lesión miocárdica local es igual, el paso a RS tras el procedimiento provoca un descenso de los valores de mayor grado, implicando que a las 24 horas estos se reduzcan. Durante el seguimiento los valores de NT-proBNP mantienen una tendencia a la reducción, asociándose esta al éxito al año. Esta reducción es más marcada en los primeros meses y en pacientes con FA persistente, de modo que al año no existen diferencias entre ambos grupos de FA, teniendo relación directa con la ausencia de recidivas arrítmicas y con el grado de DD. Así una reducción mayor del 30% al año es un buen predictor del éxito del procedimiento. Hallazgos similares han sido descritos por otros grupos como Solheim et al (164) que en un seguimiento a largo plazo de 38 pacientes sometidos a ablación de VP, encuentran relación de los niveles de NT-proBNP con los volúmenes auriculares y los síntomas tanto basales como al fin de seguimiento (22 meses). Describen también que una reducción del NT-proBNP > del 25% es un buen marcador del éxito del procedimiento. Trabajos previos han demostrado que los valores basales de NT-proBNP aportan valor predictivo al tamaño de la AI y la presencia de DD previo a la realización de la

ablación de VP, e incluso que los valores basales se relacionan con el éxito a corto plazo tras la ablación (3 meses) (163). En nuestro trabajo no encontramos relación entre los niveles basales y el resultado de la ablación al año, aunque como comenta Hwang et al (163) en su trabajo, ellos sólo encuentran relación en un seguimiento de 3 meses. Parece ser que es la reducción del NT-proBNP al año la que mejor refleja el resultado de la ablación, siendo por tanto un marcador y no un predictor del éxito del procedimiento.

Al final del seguimiento los valores de NT-proBNP siguen influenciados por la función diastólica y el volumen de la AI, perdiéndose las diferencias según el tipo de FA basal. Estos datos van en consonancia con una población homogénea que basalmente se diferencia prácticamente sólo por el tipo de FA.

Marcadores inflamatorios

Actualmente hay gran interés científico en la relación entre la inflamación (local o sistémica) y la presencia y persistencia de FA. Principalmente hay tres grandes preguntas aún por resolver: el papel de la PCRu basal como predictor de recurrencia de FA, las recurrencias precoces y su relación con el proceso inflamatorio secundario a la ablación y la implicación de la persistencia de la inflamación en las recidivas tardías.

En nuestro trabajo basalmente los niveles de PCRu se asocian a HTA, tipo de FA, obesidad y SM, todos ellos factores relacionados con la presencia de FA y recidivas posteriores (89). Los niveles de fibrinógeno se asociaron igualmente a la presencia de HTA y SM. La inflamación local y sistémica puede jugar un

papel importante en el inicio y perpetuación de la FA (59). Sin embargo aún es controvertido si la inflamación es una causa o una consecuencia de la FA. La evidencia a favor de la inflamación como causa de la FA se basa en los episodios de FA tras la cirugía cardíaca o la pericarditis, y en diversos estudios que han demostrado que unos niveles basales de PCRu se asocian a un riesgo aumentado de presentar FA en el futuro (60; 83; 90). De otro lado la observación de un descenso de la PCRu tras el paso a RS en FA paroxística o persistente apoya la inflamación como una consecuencia de la FA (59; 165). Es posible que ambos procesos se retroalimenten en un círculo vicioso y que el tipo de FA también afecte a esta relación, como apuntan los datos de niveles mayores en pacientes con FA persistente. Así estudios histológicos iniciales demostraron un proceso inflamatorio en biopsias de pacientes con FA persistente de larga duración (166), sin embargo los estudios más recientes han demostrado que la inflamación local medida por la PCRu del tejido auricular, se relaciona más con la FA paroxística que persistente (167; 90). Esta disparidad de apreciaciones, refleja la complejidad del tema, y puede ser explicada por la heterogeneidad de las poblaciones y métodos de estudio o seguimiento.

La lesión de radiofrecuencia origina un daño en la AI expresado como elevación de marcadores inflamatorios y liberación de Tnt, como queda reflejado en el control de las primeras 24 horas tras la ablación. Estos valores no mantienen relación con el tiempo de radiofrecuencia, con la extensión de las lesiones realizadas ni con la realización de cardioversión externa. Haegeli et al (168), encuentran unos resultados similares en 60 pacientes sometidos a

ablación de VP sin cardiopatía, encontrando elevaciones 20 veces mayores que las basales de Tnt a las 4 h del procedimiento, sobrepasando los valores diagnósticos para infarto de miocardio. Sugieren que no serían útiles las determinaciones de Tnt en los primeros días tras una ablación para descartar el origen isquémico de un dolor torácico, aconsejando usar en estos casos la mioglobina, que se normalizaría en una horas. Por tanto, estos valores reflejan un daño agudo y se normalizan en el seguimiento al fin del blanqueo. Esta “agresión” a la AI origina un daño miocárdico cuantificable y puede asociarse a irritación pericárdica y a cambios del sistema autónomo, pudiendo originar un sustrato arrítmico favorable al modificar la refractariedad y conducción auricular (169). Estos datos son los que han sustentado el mantenimiento de un periodo de blanqueo, variable entre 1 y 3 meses según los autores, en el que a los episodios registrados se les ha dado escaso valor pronóstico (93). Aunque lo lógico es que el factor inflamatorio afecte a las recidivas más precoces tras la ablación y debido a su carácter transitorio no afecte a las recidivas tardías, esto no está aún del todo aclarado. Por un lado algún estudio ha demostrado que la inflamación postablación puede seguir siendo significativa 49 días tras esta (169). Por otro no todas las recidivas precoces se pueden achacar a la inflamación, pudiendo haber reconexiones precoces de la VP que justifiquen la fuerte asociación de estas con las recidivas tardías como se ha demostrado en otros trabajos (170). En la sección de resultados de la ablación se desarrolla el valor de las recidivas precoces en la evolución tras la ablación. Nuestros datos confirman que los marcadores inflamatorios se normalizan en los tres primeros meses de seguimiento,

seguramente en las primeras semanas, y que este sustrato arritmico, de estar implicado en las recidivas precoces, es por lo tanto transitorio.

En nuestro estudio la PCRu y otros marcadores inflamatorios disminuyen en el seguimiento sólo en pacientes que mantienen el RS, haciendo pensar que es la FA responsable en alguna medida de los valores de PCRu. En este sentido hay varios trabajos que obtienen resultados similares, Jais et al demuestran una reducción al año de la PCRu sólo en pacientes sin recidivas tras la ablación en un grupo de pacientes con FA persistente de larga duración. Además lo relaciona con el remodelado inverso auricular, atribuyendo a este y a la modificación del sistema inflamatorio el mantenimiento del RS (165). El remodelado inverso se ha relacionado con marcadores inflamatorios y con el sistema renina-angiotensina, habiéndose sugerido también que las metaloproteasas de la matriz colágena pueden estar implicadas (59). El mantenimiento del RS reduce el estrés parietal, disminuyendo la activación del sistema renina-angiotensina. Como consecuencia de esto la estimulación de la metaloproteasas y la inflamación se reducirán, de modo que se promoverá el remodelado inverso y el descenso de parámetros inflamatorios, explicándose así como el mantenimiento del RS puede tener una relación directa con la reducción de los parámetros inflamatorios (165).

Resultado de la ablación

La eficacia aguda y a largo plazo de la ablación con catéter para el tratamiento de la FA no es, en la actualidad, fácil de establecer (93). Con el fin de definir las

tasas de éxito de determinado procedimiento, debe haber un enfoque coherente en la técnica, un método bien aceptado de seguimiento, y una estricta definición de éxito. Desafortunadamente, la literatura disponible es bastante heterogénea en estos puntos (18). Aunque hay cierta convergencia en las técnicas de ablación, las tecnologías utilizadas, las variables exactas de la ablación, y la intensidad del seguimiento de los pacientes continúan difiriendo (93; 18). La mayoría de los centros informa de 12 meses de seguimiento, estableciendo la recurrencia basado en los informes del paciente, ECG de rutina y Holter ECG. El uso de métodos más minuciosos para detectar la FA (monitorización transtelefónica, Holter de eventos o Holter insertable) puede identificar más FA, existiendo cierto debate sobre la incidencia de recidiva asintomática en pacientes que estaban altamente sintomáticos. Por último, aunque la definición de éxito ha variado, la mayoría de los estudios utilizan la documentación de FA como el patrón oro, pero algunos no cuentan recurrencias breves de FA (<1 a 2 minutos). Las recurrencias que ocurren inmediatamente después de la intervención también se suelen descartar, aunque las duraciones de estos "períodos de blanqueo" varían de un trabajo a otro (2-6 meses). La literatura también se divide en si el éxito se debe definir en presencia o ausencia de agentes antiarrítmicos. Estas cuestiones siguen siendo retos importantes en la interpretación de la eficacia de la ablación de FA.

En nuestro trabajo, con una definición de éxito restrictiva a cualquier episodio de FA documentado > 30 segundos y con seguimiento convencional (clínico y Holter 24 h), la tasa de éxito al año es del 61%. Estos datos son similares a lo reportado en otros trabajos más recientes con seguimiento más estricto y a una

población de 35 pacientes con FA paroxística evaluados con Holter insertable en nuestro centro (éxito 57%) (171).

Aunque inicialmente parecía más alta, tras un seguimiento a largo plazo la tasa de éxito con un único procedimiento es alrededor del 50% incluso en los centros con mayor experiencia, habiéndose achacado a la dificultad para conseguir lesiones estables en el tiempo (172; 173). Así Weerasooriya et al (172) en un seguimiento a 5 años de 100 pacientes sometidos a ablación de VP por FA paroxística y persistente, con un seguimiento clínico y Holter 24h, encuentran que con un único procedimiento obtienen un éxito del 40, 37 y 29% a los 1, 2 y cinco años. Estos resultados mejoraron ostensiblemente al realizar reprocedimientos, con un éxito tras el último procedimiento del 87% a 1 año y 63% a 5. Al igual que en nuestra serie en esta no hay diferencias significativas entre el tipo de FA y la supervivencia, aunque la experiencia clínica señala que los casos de FA persistente son más complejos y con peores resultados (15). Esto es explicable por la selección de candidatos de FA persistente, con menor edad media, remodelado, comorbilidades y antigüedad de la arritmia, teniendo en nuestro caso menos de un 10% de pacientes con FA persistente de larga duración. Como vemos en los resultados, nuestra población es bastante homogénea no teniendo diferencias significativas en comorbilidades ni en otras características clínicas, esto unido a FA persistente de poca duración justifica la ausencia de diferencias a un año de seguimiento.

Recidivas precoces

Desde los primeros trabajos de ablación de VP se ha reconocido que las recurrencias precoces (RP), definidas como la recurrencia en los primeros meses tras la ablación, no siempre se relacionan con recidivas tras este periodo (RT) (93). Las RP son frecuentes, entre el 16-65% de los pacientes, con una media estimada del 38% (174). Nosotros encontramos una media de 28%, similar a lo documentado previamente. Alrededor del 50% de los pacientes con RP quedan libres de eventos en un seguimiento a largo plazo (174; 175). El mecanismo de las RP es heterogéneo y distinto a las RT, pudiendo ser debido a causas potencialmente reversibles relacionadas con la ablación, secundaria a la lesión tisular transitoria, pero también puede ser debido a reconexiones precoces de las VP. En este sentido diversos estudios que tratan de confirmar la persistencia del aislamiento de la VP con distintas técnicas (como adenosina i.v.), demuestran mejores resultados a corto y largo plazo. Sin embargo las RT son más atribuibles a reconexión o reactivación de sustratos proarrítmicos. Por tanto aunque se reconoce que las RP no siempre se relacionan con RT, la presencia de RP claramente aumenta el riesgo de RT. Así los hallazgos de otros estudios más recientes, incluidos los hallazgos de este estudio y otros de nuestro grupo, relacionan claramente la asociación de RP con RT, achacando estos episodios a reconexión precoz de las VP (171; 176). En nuestro trabajo la presencia de recidiva en blanqueo se asoció claramente a RT con un riesgo 7 veces mayor, solamente un 5% de los pacientes con RP no presentaron episodios detectados en seguimiento. Nuestro grupo ha estudiado una serie de pacientes con Holter insertable

sometidos a ablación de VP, en el seguimiento se encontró que todos los pacientes con recidiva precoz tuvieron episodios más allá del periodo de blanqueo. Esto se justifica por la intensidad del seguimiento, con un 100% de monitorización con Holter insertable frente al seguimiento convencional, donde episodios asintomáticos pueden pasar desapercibidos con registros de menor intensidad (171).

LIMITACIONES

Este estudio posee varias limitaciones. El ser un estudio observacional presenta limitaciones en cuanto a los resultados, no pudiendo establecer relaciones causales definitivas que sí se habrían aclarado con un estudio aleatorizado. Sin embargo hemos querido reflejar la práctica habitual de nuestro laboratorio y la selección de enfermos ha sido la que se usa normalmente en clínica, de modo consecutivo y prospectivo, intentando evitar sesgos de selección.

Al tratarse de un estudio de medidas repetidas puede haber limitaciones en cuanto a la exactitud de estas medidas. La ecografía se ha realizado solamente por un operador para eliminar la variabilidad interobservador, y la variabilidad intraobservador entra dentro de los límites previamente publicados, por lo que hemos podido tenerla en cuenta desde el diseño del estudio. Los valores de laboratorio pueden también verse influenciados por la técnica o por variables clínicas del paciente en el momento de la determinación. Todas las muestras se han analizado en el mismo laboratorio, evitando la variabilidad de centros y hemos intentado que el paciente no tuviera eventos agudos de otra patología (sobre todo infecciosa) a la hora de la determinación, retrasando la toma de analítica al menos 2 semanas si fue el caso.

Por último el seguimiento de los pacientes ha sido de modo convencional, con ECG en cada visita, entrevista clínica y monitorización con Holter ECG. Solamente en 3 casos se usó Holter insertable. Trabajos previos han demostrado que la detección de recidivas es proporcional a la intensidad del seguimiento, por lo que es posible que se hayan clasificado mal a pacientes

Limitaciones

con recidivas. Sin embargo, los resultados de nuestro centro han sido evaluados en otra serie de pacientes con FA paroxística con Holter insertable y lecturas mensuales, obteniendo un 57% de éxito al año, próximo a los datos de este estudio. El impacto de hacer un seguimiento convencional pensamos que es, por tanto, menor.

CONCLUSIONES

Las respuestas a los objetivos y los principales hallazgos del estudio son:

Objetivo principal

- ▶ Conocer los efectos del aislamiento circunferencial de las VP sobre la estructura y función auricular en pacientes con FA.
- ▶ Durante el primer año tras un procedimiento de aislamiento circunferencial de VP se produce una reducción media del volumen auricular del 13%.
- ▶ La función sistólica y diastólica auricular izquierda mejoran en el seguimiento.

Objetivos específicos

- ▶ Describir los cambios en el volumen y función diastólica auricular determinada por ETT tras el aislamiento circunferencial de VP en pacientes con FA paroxística y persistente, en un periodo de seguimiento de 12 meses.
- ▶ Describir los cambios en el NT-proBNP y PCRu en sangre periférica tras el aislamiento circunferencial de VP en pacientes con FA paroxística y persistente, en un periodo de seguimiento de 12 meses.
- ▶ Los cambios en la estructura y función auricular se producen sobre todo en los 3 primeros meses tras el procedimiento, en FA paroxística y persistente.

Conclusiones

- Los niveles de NT-proBNP, PCRU y fibrinógeno descienden significativamente al año de la ablación en ambos tipos de FA.
- Tanto los cambios estructurales como humorales son más marcados en pacientes con FA persistente.

Objetivos secundarios

- Definir predictores y marcadores clínicos, estructurales o biológicos que se asocien a un remodelado inverso auricular en el seguimiento.
- Definir predictores y marcadores que se asocien al éxito del procedimiento.
- Los cambios estructurales y funcionales son más acusados en pacientes con FA persistente y presentan una fuerte asociación con el éxito del procedimiento.
- El volumen auricular indexado basal y el IMC son los únicos predictores positivo y negativo de remodelado inverso.
- Los niveles de NT-proBNP descienden durante el seguimiento, actuando como marcador de éxito al año. Así una reducción del mayor del 30% respecto a la cifra basal es un marcador de éxito.
- Los niveles de NT-proBNP al año de seguimiento son independientes del tipo de FA basal, estando relacionados con el grado de disfunción diastólica al año.

Por tanto, la ablación de VP provoca cambios positivos en la AI y en marcadores analíticos en relación al mantenimiento del RS. Una reducción significativa de la carga de FA al año de seguimiento tras una ablación de VP se asocia a remodelado inverso auricular, mejoría de NT-proBNP y de marcadores inflamatorios. El IMC es el único factor clínico basal predictor negativo del remodelado inverso. Estos datos demuestran un efecto beneficioso a medio plazo en la estructura y función auriculares tras la ablación. La relación causal de estos cambios con el mantenimiento del RS debe establecerse en estudios aleatorizados.

ANEXOS

Anexo 1. Procedimiento de ablación

Introducción de catéteres:

- Catéter decapolar vía femoral derecha en seno coronario.
- Vaina de transeptal 8 F curva BRK(St Jude medical)
- Vaína 8,5 F (St Jude medical)

Sedación:

Bolo de Propofol 50% del peso e infusión i.v a 30-50 ml/h según efecto

Bolo inicial de fentanilo 0,5 mg i.v. y posteriormente bolos de 0,025 mg según efecto.

Punción transeptal

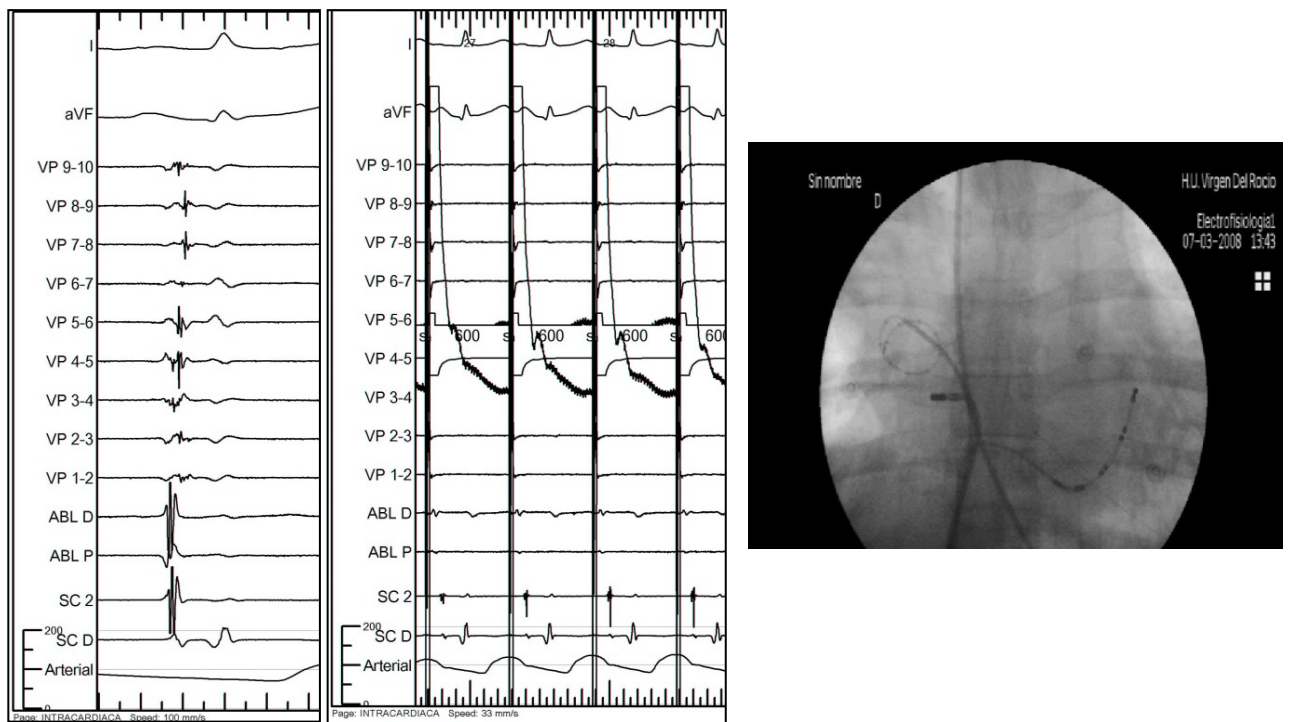


Punción transeptal guiada por escopia, proyecciones OAD, PA y OAI. Abajo imagen de punción guiada por ECI

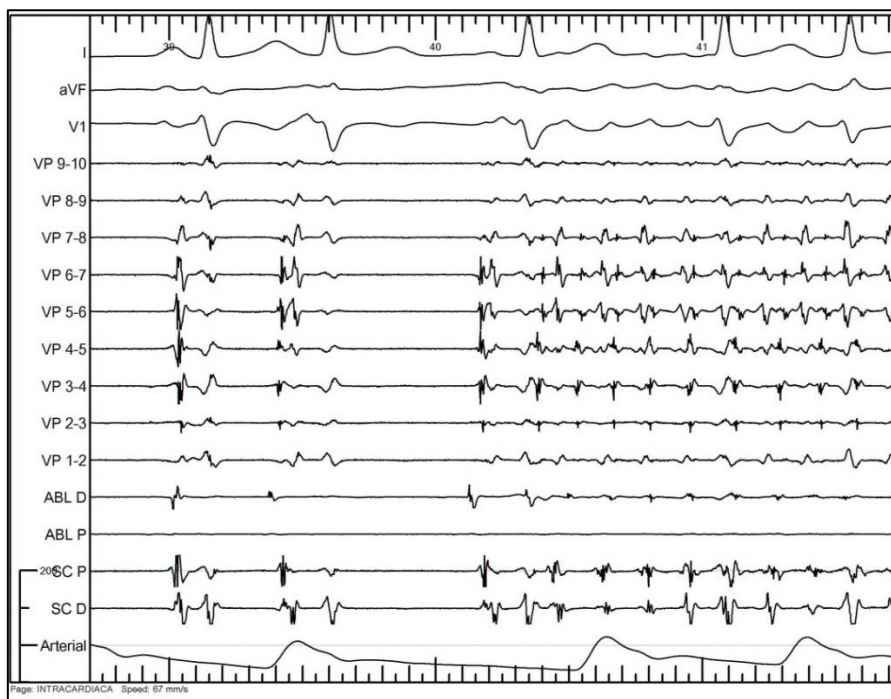
Tras punción se inicia anticoagulación con bolo de 5000 u de heparina sódica, manteniendo perfusión entre 10-20 ml/h con objetivo de ACT 250-350 seg. Se realizan controles de ACT cada 30 minutos y se ajusta dosis.

Introducción de catéteres y registro basal de potenciales

- Catéter de ablación con irrigación abierta (Navistar Thermocool, Biosense Webster)
- Catéter circular de registro de 10 polos (Lasso, Biosense Webster)

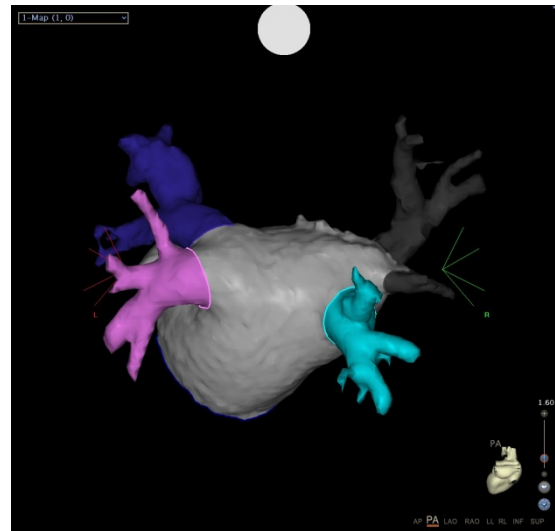
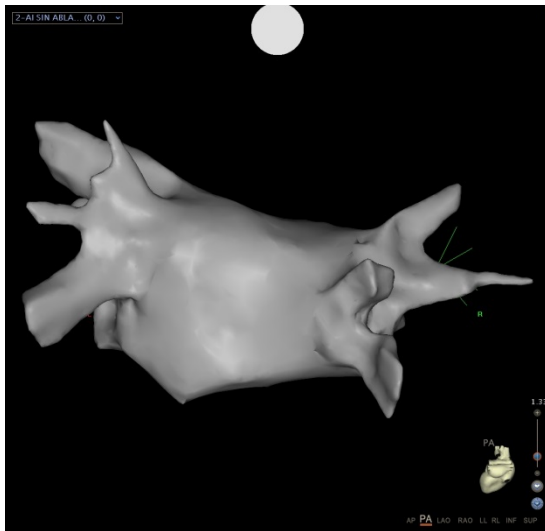


Registro de potenciales con catéter Lasso. Estimulación dentro de vena comprobando captura auricular.



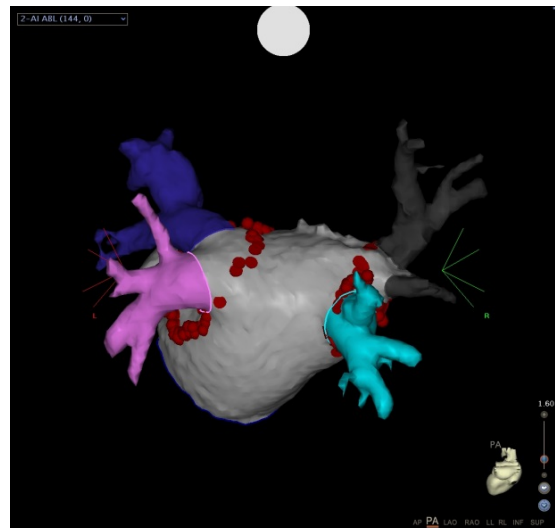
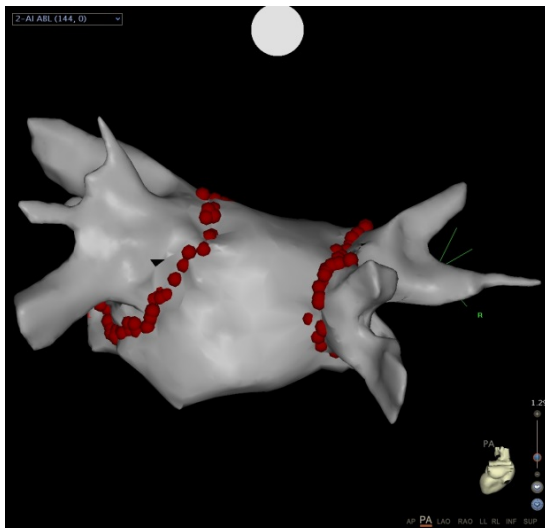
Identificación de vena arritmogénica. Disparador con inversión secuencia en Lasso e inicio de FA.

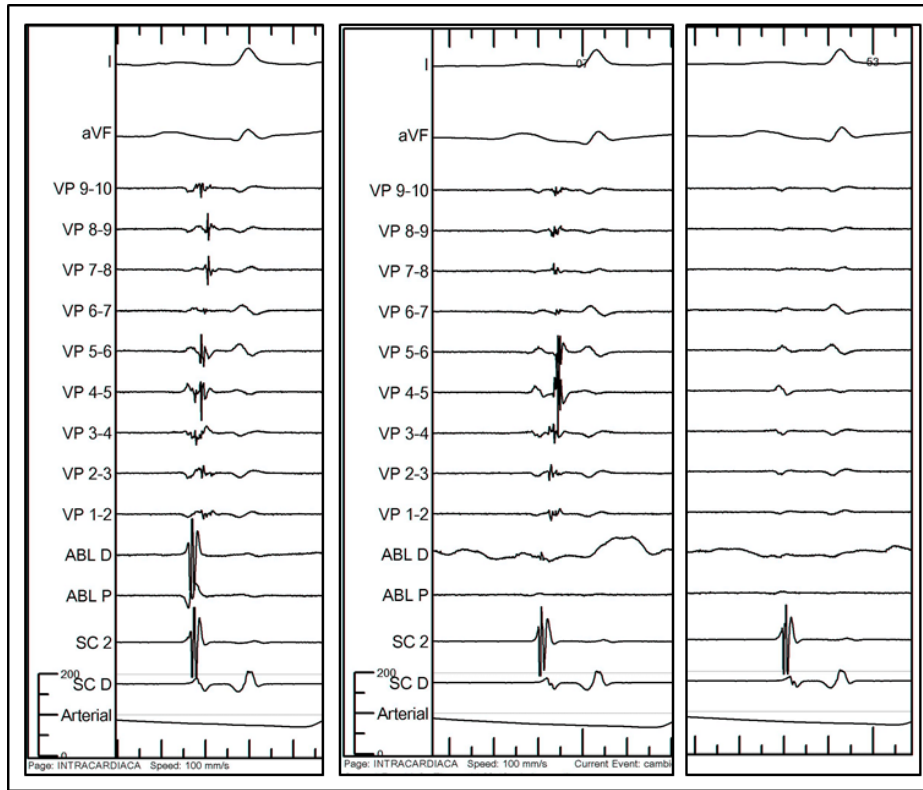
Reconstrucción 3D de la AI e integración con angioTAC



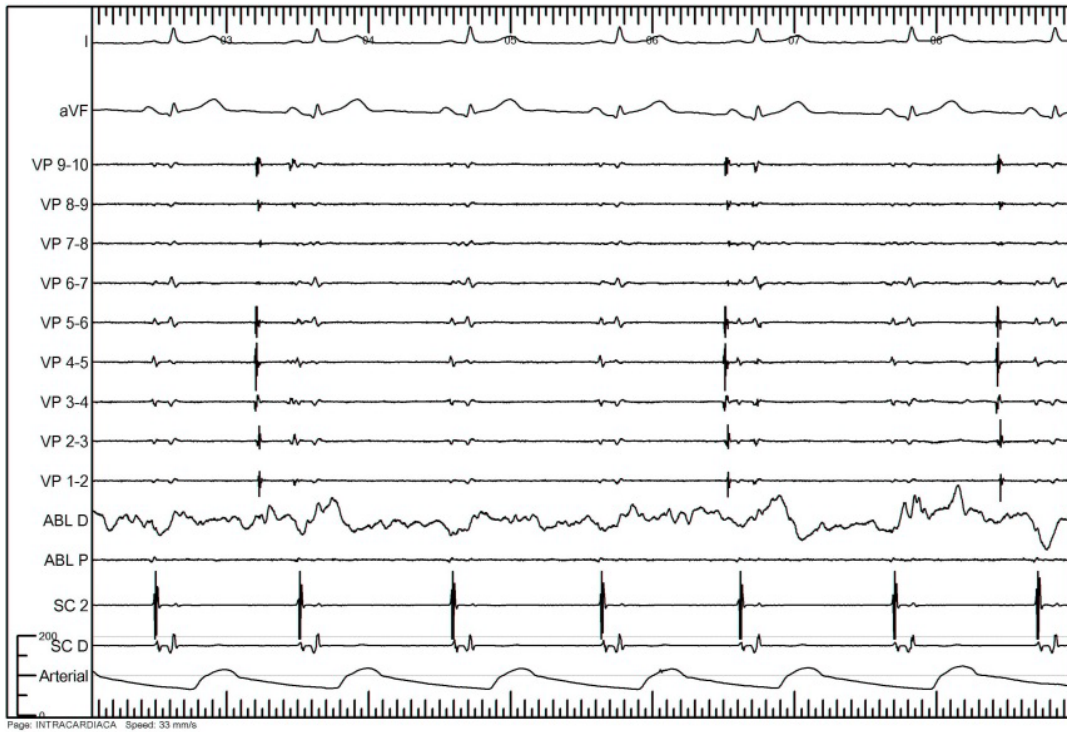
Ablación

Aplicaciones de 35W con irrigación a 30 ml/min, objetivo caída local de voltaje > 90% y desconexión de la VP.

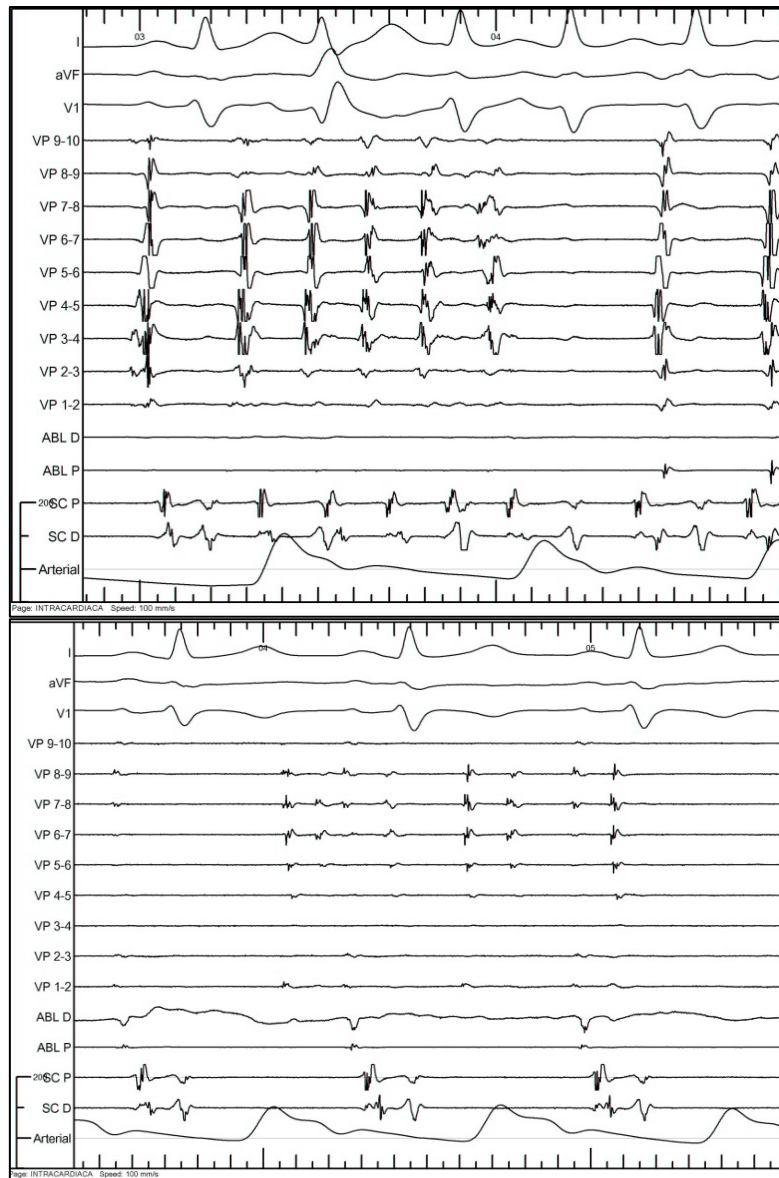




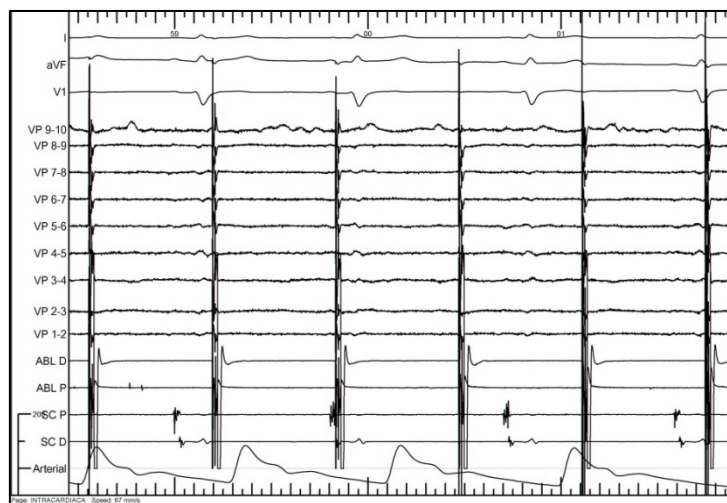
Secuencia de aislamiento de vena pulmonar registrada con catéter Lasso. De izquierda a derecha, potenciales basales, retraso con cambio de secuencia y finalmente aislamiento de la VP (bloqueo de entrada a vena).



Comprobación de bloqueo de salida. Potencial de vena disociado de la actividad auricular

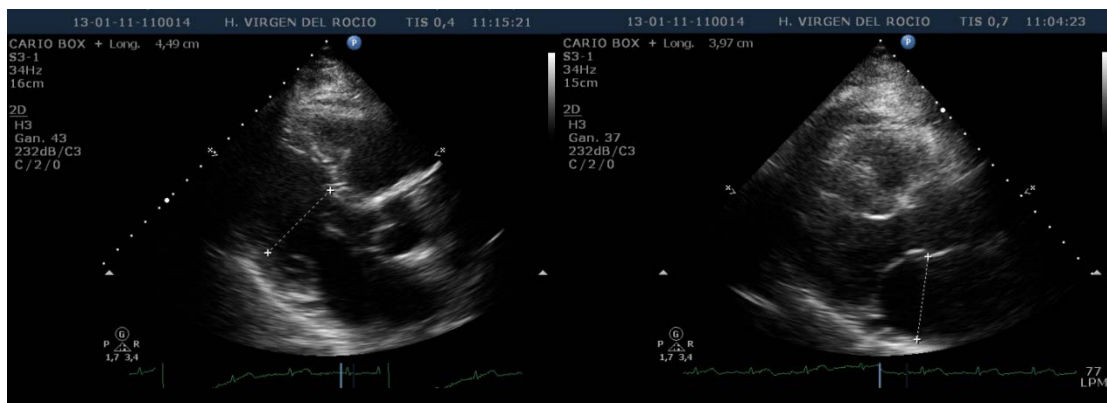


Comprobación bloqueo de salida. A la izquierda basalmente vena arritmogénica con disparadores conducidos a AI. A la derecha tras el bloqueo, disparadores de vena disociados del ritmo

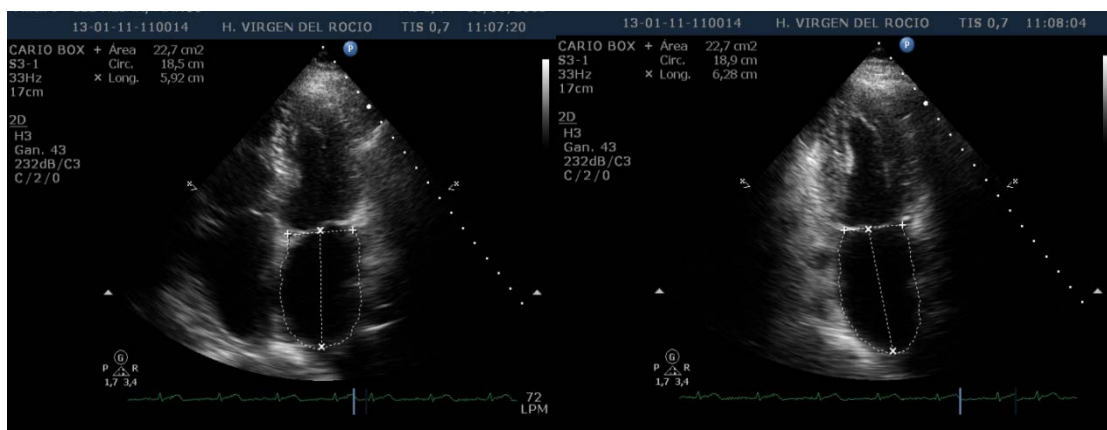


Comprobación de bloqueo de salida. Ausencia de captura auricular con estimulación en vena a 20 V.

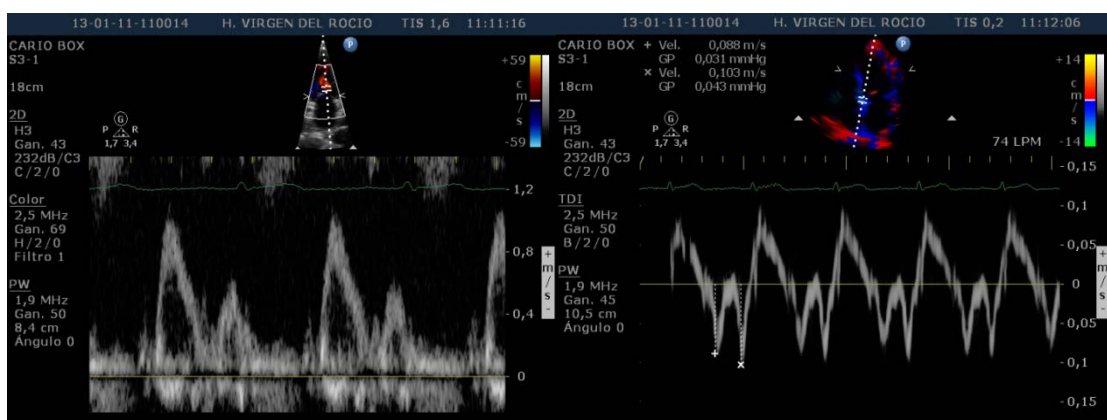
Anexo 2. Medidas ecocardiográficas



Medidas en Eje largo: Dimensiones de VI. Dimensión de AI en 2D



Medidas en 4 y 2 cámaras: Área y longitud auricular. Determinación volumen AI. Determinación de FEVI biplano.



Estudio doppler: Determinación patrón llenado mitral Estudio de doppler tisular anillo mitral.

Anexo 3. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO - INFORMACION PARA EL PACIENTE

Título del estudio: “Efectos estructurales, funcionales y humorales del aislamiento circunferencial de venas pulmonares.”

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

Su médico especialista le ha solicitado una ablación de venas pulmonares.

Le proponemos participar en un estudio en el que se valorarán los cambios producidos en el corazón y en parámetros analíticos tras el procedimiento de ablación de venas pulmonares para el que usted ya ha dado su consentimiento. Este estudio es observacional, por lo que no se modificará ninguna actitud médica sobre el seguimiento de su enfermedad. De forma resumida el procedimiento consiste en realizar una ecocardiografía y una extracción analítica cada visita durante un año de seguimiento..

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Se le solicita que participe en un estudio de investigación clínica titulado “Efectos estructurales, funcionales y humorales del aislamiento circunferencial de venas pulmonares.” En el que se analizará la evolución de las estructuras del corazón tras la ablación de venas pulmonares. Para ello los pacientes serán seguidos mediante ecografía cardiaca y test analíticos cada 3 meses durante un año, siendo un seguimiento similar al realizado habitualmente. Pretendemos evaluar los cambios en el corazón o la sangre que identifican a los pacientes con mejor evolución.

RIESGOS Y BENEFICIOS

Los riesgos son los derivados del procedimiento que se va a realizar (ablación de venas pulmonares) siguiéndose el protocolo habitual del centro y vienen reflejadas en el consentimiento específico adjunto a este. Por participar en el registro no se realizaran pruebas que no se realicen en un seguimiento habitual, añadiéndose únicamente un mayor control analítico. A parte del inconveniente de la punción venosa periférica, habrá otro riesgo posible por participar en el estudio. Usted se podrá beneficiar de un seguimiento analítico más estrecho del habitual pudiéndose identificar su evolución tras el procedimiento de manera más exacta.

PARTICIPACION EN EL ESTUDIO

Su participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La negativa a participar no supondrá la pérdida de beneficios o reducción de la calidad del cuidado médico. Se le comunicará si surge nueva información que pueda afectar a su deseo de continuar en esta investigación

No deberá pagar por ninguno de los procedimientos del estudio, ni se le pagará por formar parte del mismo.

RETIRADA DEL ESTUDIO

Usted tiene derecho a retirarse de este estudio en cualquier momento sin ninguna pérdida de beneficios a los que tiene derecho. Su médico puede pedirle que se realice exploraciones adicionales si las considera necesarias. Si usted decide continuar participando después de su inclusión en este estudio, se le pedirá que vuelva al hospital para realizar la visita de seguimiento. Si su médico cree que lo mejor para su interés es interrumpir su participación en este estudio, o si usted no cumple con sus instrucciones, se le retirará del estudio. Además, el promotor del estudio puede finalizar el estudio en cualquier momento. La retirada de este estudio, por cualquier razón, no afectará a la calidad del cuidado sanitario que recibirá en cualquier caso. Asimismo si se retira voluntariamente y ha de volver, será por su propia seguridad

En caso de problemas

En caso de daños provocados por su participación en el estudio, su médico le proporcionara el tratamiento médico adecuado.

Confidencialidad v protección de datos

Toda la información sobre usted recogida durante el estudio se mantendrá estrictamente confidencial. Todos sus datos del estudio estarán protegidos de acuerdo con las leyes de Protección de Datos Europea y la Ley Española de Protección de Datos (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre) Su identidad siempre permanecerá confidencial, se le identificará solo por las iniciales y por un código numérico individual del paciente. Su nombre y su dirección no figuraran en ninguna información que salga del hospital para preservar su anonimato.

Es responsabilidad del médico del estudio guardar una lista con los códigos que permiten asociar el numero asignado con su nombre. Esta lista se guardará en un lugar seguro para garantizar que, en caso de emergencia, se le pueda identificar y contactar

Todos los datos recogidos se tratarán y se mantendrán confidenciales por el equipo del estudio en su hospital y por el controlador de datos y el promotor del estudio. Los datos recogidos durante el estudio podrán ser transferidos de forma manual o electrónica, se adoptarán todas las medidas razonables para proteger su intimidad.

Si usted entra a formar parte del estudio, su historia clínica y los datos recogidos para el estudio serán revisados por personas autorizadas. También podrán ser revisados, por representantes de las autoridades sanitarias y por personas autorizadas del hospital para verificar la corrección del estudio. Todos ellos tendrán la obligación de mantener la confidencialidad de sus datos como persona participante en una investigación y no se revelará a ninguna persona externa al centro de investigación ningún dato que pueda revelar su identidad. Debe entender que al firmar este formulario de consentimiento informado está dando su permiso para que esto ocurra.

El promotor o sus representantes podrán inspeccionar realizar auditorías de los archivos y datos derivados de este estudio y podrán suspender el estudio si lo consideran oportuno.

Puede acceder a la información recogida sobre usted durante el estudio y corregirla. Si decide poner fin a su participación en el estudio no se añadirá nueva información a la base de datos y puede pedir que se eliminen las muestras identificables almacenadas para evitar que se realicen nuevos análisis.

Con su permiso, informaremos a su médico de cabecera y cuando proceda a otros profesionales sanitarios que puedan intervenir en su tratamiento de que está participando en este estudio.

Los resultados se publicarán, aunque su identidad no se mencionará en ningún informe o publicación. El médico del estudio recibirá una copia del informe o publicación al final del estudio.

Implicaciones para el paciente:

- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.
- La participación es totalmente voluntaria.
- El paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.

• La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el paciente:

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal Dr. Arana Rueda en el teléfono: 955012336 o en el correo electrónico: eduardo.arana.sspa@juntadeandalucia.es

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

Yo _____ (Nombre _____ y Apellidos):.....
.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con el investigador principal.
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.

Si No Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado “efectos estructurales, funcionales y humorales del aislamiento circunferencial de venas pulmonares”*.

Firma del paciente

(o representante legal en su caso)

Nombre y apellidos:..... Fecha:

Firma del profesional sanitario informador

Nombre y apellidos: Fecha:

JUNTA DE ANDALUCÍA**CONSEJERÍA DE SALUD****FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO**

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE
-------------------------	--------------------

1. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO CARDÍACO

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla. Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.

(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.

1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:**EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:**

La prueba consiste en introducir un catéter (cable fino y flexible) a través de una vena dirigida al interior del corazón. Es una prueba diagnóstica para pacientes con enfermedades del corazón, o sospecha de ellas, producidas por alteraciones del ritmo cardíaco (arritmia).

La prueba permite conocer el tipo de gravedad de las arritmias, el lugar del corazón donde se originan y los trastornos que producen. Sirve además para enfocar mejor el tratamiento que debe aplicarse.

CÓMO SE REALIZA:

Se realiza estando el paciente en ayunas, consciente aunque sedado y tumbado.

Se le aplica anestesia local en la zona de la piel donde se efectuará la punción, para que la exploración no resulte dolorosa. La zona puede ser la ingle, el brazo o el cuello.

A través de las venas o arterias de dichas zonas se introducen varios catéteres (cables muy finos, largos, flexibles), dirigiéndolos hasta el corazón mediante control por radioscopia. Los catéteres sirven para registrar permanentemente la actividad eléctrica del corazón desde su interior, pero también sirve como marcapasos cuando se conecta a un aparato estimulador externo. A veces es necesario administrar algún fármaco durante la prueba para precisar el diagnóstico de la arritmia.

Una vez finaliza la prueba, debe permanecer en cama varias horas.

QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

Una mejoría de los síntomas al corregir las alteraciones en el ritmo cardíaco.

001530

JUNTA DE ANDALUCÍA**CONSEJERÍA DE SALUD****EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:**

Fundamentalmente el saber por qué tiene esos trastornos del ritmo cardíaco, y la posibilidad de erradicar su problema.

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:

No existen otras alternativas. Esta prueba está indicada de forma preferente en su caso y se considera que es necesaria para asesorarle adecuadamente y tomar las decisiones oportunas con respecto al tratamiento.

En su caso:

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

- **LOS MÁS FRECUENTES:**

En general, son problemas leves. Es habitual que note:

- Palpitaciones en muchos momentos del estudio, ya que son provocadas por los catéteres o por la medicación administrada.
- La mayoría de las veces solo habrá una leve molestia en la zona de punción o la aparición de un hematoma que se reabsorberá casi siempre de forma espontánea.

- **LOS MÁS GRAVES:**

En general son poco frecuentes otras complicaciones relacionadas con el procedimiento:

- Flebitis.
- Trombosis venosa o arterial.
- Hemorragia que precise transfusión.
- Perforación cardíaca con taponamiento.
- Embolia pulmonar o sistémica.
- Si bien algunas de ellas son graves y requieren actuación urgente; es excepcional el riesgo de muerte(1 por 3000)
- En ocasiones puede suceder una alteración eléctrica del corazón que necesite una actuación inmediata para resolverla.

- **LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:**

SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

Embarazo, patologías de coagulación severas, disección aórtica, insuficiencia cardíaca grave.

001530

Pueden existir circunstancias que aumenten la frecuencia y gravedad de riesgos y complicaciones a causa de enfermedades que usted ya padece. Para ser valoradas debe informar a su médico de sus posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia.

OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.

- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.

- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

001530

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE CARDIOLOGÍA
-------------------------	--------------------------------

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

(En el caso de INCAPACIDAD DEL/DE LA PACIENTE será necesario el consentimiento del/de la representante legal)

(En el caso del MENOR DE EDAD, cuando se considere que carece de madurez suficiente, el consentimiento lo darán sus representantes legales, aunque el menor siempre será informado de acuerdo a su grado de entendimiento y, si tiene más de 12 años, se escuchará su opinión. Si el paciente está emancipado o tiene 16 años cumplidos será el quien otorgue el consentimiento. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los representantes legales también serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la decisión.)

2.1 DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)

APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE	DNI / NIE
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL	DNI / NIE

2.2 PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA

2.3 CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña _____, manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

___SI ___NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.

___SI ___NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.

___SI ___NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.

___SI ___NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.

(NOTA: Márquese con una cruz.)

001530

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.: _____ Fdo.: _____

JUNTA DE ANDALUCIA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE CARDIOLOGÍA
-------------------------	------------------------------------

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN

Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.: _____ Fdo.: _____

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña. _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.: _____ Fdo.: _____

001530

Anexo 4. Definiciones

DEFINICIONES GENERALES

Síndrome de apnea del sueño (SAOS)

Trastornos respiratorios del sueño caracterizado por pausas en la respiración diagnosticado por especialista o con tratamiento con dispositivo.

Diabetes:

Uno de los siguientes

- ✦ Hemoglobina glicada > 6,5%
- ✦ Glucosa sanguínea en ayunas de al menos 8h. >126 mg/dl
- ✦ Glucosa plasmática a las 2 h de sobrecarga de glucosa > 200 mg/dl
- ✦ En un paciente con síntomas de hiperglucemia, una glucosa plasmática > 200 mg/dl
- ✦ Tratamiento hipoglucemiante

Dislipemia:

Colesterol total en ayunas >240 mg/dl o LDL > 160 mg/dl o tratamiento con fármacos reductores de colesterol, sin otras condiciones que aumenten colesterol como hipotiroidismo o embarazo.

Enfermedad cardiaca valvular

La presencia de cualquier grado de regurgitación o gradiente en una válvula con significación hemodinámica y / o síntomas relacionados.

Enfermedad vascular periférica

Cualquiera de los siguientes:

Claudicación intermitente, cirugía previa o intervención percutánea en la aorta abdominal o de los vasos, cirugía abdominal o torácica, trombosis arterial o venosa.

Hipertensión:

Presencia de tensión arterial en reposo mayor de 140 mmHg de sistólica o 90 mmHg de diastólica en al menos 2 ocasiones o en tratamiento antihipertensivo actual.

Hipertiroidismo

Signos clínicos y síntomas de hipertiroidismo con niveles altos de tiroxina y cantidades bajas o inexistentes de TSH.

Hipotiroidismo

Signos clínicos y síntomas de hipotiroidismo con bajo nivel de tiroxina y nivel anormalmente elevado de TSH.

Síndrome metabólico (National Cholesterol Education Program)

 Obesidad abdominal (perímetro cintura)

Hombres: >102 cm.


Mujeres: >88 cm.

 Triglicéridos

Hombres: ≥ 150 mg/dl

Mujeres: ≥ 150 mg/dl

o tratamiento farmacológico para los TG

 cHDL

Hombres: < 40 mg/dl

Mujeres: < 50 mg/dl

o tratamiento farmacológico

 Presión arterial

Hombres: $\geq 130/ \geq 85$ mmHg

Mujeres: $\geq 130/ \geq 85$ mmHg

o tratamiento con fármacos para la HTA

 Nivel de glucosa en ayunas

Hombres: ≥ 100 mg/dl

Mujeres: ≥ 100 mg/dl

o tratamiento farmacológico para la hiperglucemia

Infarto de miocardio (definición universal de infarto 2007)

El término infarto de miocardio debería usarse cuando hay evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico de isquemia miocárdica. Bajo estas condiciones cualquiera de los siguientes criterios establece el diagnóstico.

Detección de elevación y descenso de marcadores cardiacos (preferiblemente troponinas) con al menos una determinación por encima del percentil 99 del límite superior de referencia, junto con evidencia de isquemia miocárdica con al menos uno de los siguientes

- ▶ Síntomas de isquemia
- ▶ Cambios en ECG indicativo de isquemia nueva (Cambios de ST-T o bloqueo de rama izquierda (BRI) nuevo)
- ▶ Desarrollo de ondas Q patológicas en ECG
- ▶ Evidencia en técnica de imagen de pérdida de miocardio viable o alteración segmentaria de contractilidad.
- ▶ Muerte súbita, incluyendo parada cardiaca, a veces acompañada de síntomas de isquemia miocárdica y acompañado de elevación de ST nueva o BRI nuevo, y/o evidencia de trombo fresco en coronariografía y/o autopsia. La muerte puede ocurrir antes de obtener muestra sanguínea o de que aparezcan cambios en marcadores miocárdicos.
- ▶ En intervencionismo coronario en pacientes con valores basales normales de troponina, la elevación de marcadores por encima del percentil 99 es un indicador de necrosis miocárdica periprocedimiento. Por acuerdo, se precisa una elevación 3 veces por encima del límite superior para considerar infarto secundario a intervencionismo.

- ▶ Para cirugía de Bypass en pacientes con troponinas basales normales, la elevación de marcadores por encima del percentil 99 del límite superior es indicativo de infarto periprocedimiento. Por acuerdo se necesita una elevación de 5 veces este límite, junto con aparición de nuevas ondas Q o BRI, o oclusión de injertos en coronariografía o documentación con prueba de imagen de pérdida de miocardio viable para definir infarto periprocedimiento.
- ▶ Hallazgos patológicos de infarto agudo de miocardio

Infarto previo de miocardio

Cualquiera de los siguientes criterios establece el diagnóstico

- ▶ Desarrollo de nuevas ondas Q con o sin síntomas.
- ▶ Evidencia en pruebas de imagen de una pérdida de miocardio viable con adelgazamiento y aquinesia, en ausencia de causas no isquémicas.
- ▶ Hallazgos patológicos de cicatriz de infarto.

INSUFICIENCIA CARDIACA: (Guías de la ESC 2008)

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico donde los pacientes tienen las siguientes características:

- ▶ Los síntomas típicos de la insuficiencia cardíaca (falta de aire en reposo o en ejercicio, fatiga, cansancio, hinchazón en tobillos) más

- ▶ Los signos típicos de la insuficiencia cardíaca (taquicardia, taquipnea, estertores pulmonares, derrame pleural, presión venosa yugular, edema periférico, hepatomegalia). Más
- ▶ La evidencia objetiva de una alteración estructural o funcional del corazón en reposo (cardiomegalia, tercer ruido, soplos cardíacos, anomalías en el ecocardiograma, elevación de la concentración de péptido natriurético).

MIOCARDIOPATÍAS (Cardiomyopathy definitions P Elliott EHJ 2008)

Miocardiópatía hipertrófica

Presencia de hipertrofia miocárdica en ausencia de una alteración hemodinámica suficiente que justifique el grado de hipertrofia y enfermedades sistémicas tales como la amiloidosis y la enfermedad de almacenamiento de glucógeno.

Miocardiópatía dilatada

Presencia de dilatación del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica ventricular izquierda en ausencia de condiciones de carga anormales (hipertensión, enfermedad valvular) o enfermedad coronaria suficiente para provocar un deterioro sistólica global. La dilatación del ventrículo derecho y la disfunción pueden estar presentes, pero no son necesarios para el diagnóstico.

Miocardopatía restrictiva

Fisiología ventricular restrictiva, en presencia de volúmenes diastólica normales o reducidos (de uno o ambos ventrículos), volúmenes sistólicos normales o reducidos, y espesor de la pared ventricular normal.

FIBRILACIÓN AURICULAR

Definición de FA:

Arritmia cardíaca con las siguientes características:

- ✦ El ECG de superficie muestra intervalos RR “absolutamente” irregulares (se conoce como arritmia absoluta), es decir, los intervalos RR que no siguen un patrón repetitivo.
- ✦ No hay ondas P distinguible en el ECG de superficie. Alguna actividad eléctrica auricular aparentemente normal se podrá ver en algunas derivaciones del ECG, con mayor frecuencia en la derivación V1. La longitud del ciclo auricular (cuando es visible), es decir, el intervalo entre dos activaciones atriales, por lo general es variable y 200 ms (> 300 latidos por minuto).

Primer diagnóstico de FA:

Primer episodio documentado en un paciente sin historia de esta arritmia, independientemente de la duración y de los síntomas clínicos.

Anexos

FA Paroxística:

Autolimitada, generalmente de menos de 48 horas.

FA Persistente:

Episodio que dura más de 7 días o requiere cardioversión eléctrica o farmacológica.

FA persistente de larga duración:

Tiene una duración mayor de un año cuando se decide adoptar estrategia de control del ritmo.

FA permanente:

Cuando se ha asumido una estrategia de control de frecuencia, por el clínico y el paciente.

FA solitaria

Ausencia de signos clínicos o ecocardiográficos de otras enfermedades cardiovasculares (incluyendo la hipertensión), enfermedad pulmonar relacionada, hipertiroidismo oculto o anomalías cardíacas como el aumento de la AI, y edad menor de 60 años.

FA familiar

Inicio de la FA antes de la edad de 60 años en familiares individuales, de primer grado.

FA postoperatoria

La FA que se desarrolla durante o después de una operación

RESULTADOS DE LA ABLACIÓN:

Objetivo del procedimiento de ablación de VP:

Aislamiento eléctrico de las 4 VP con bloqueo bidireccional demostrado.

FA tras la ablación (recidiva en seguimiento):

La recurrencia de FA o flutter post ablación.

Éxito de la ablación:

RS estable sin episodios de FA sostenida (al menos 30 segundos de duración), flutter auricular sostenido o taquicardia auricular.

Éxito final de la ablación:

Pacientes que mantienen RS estable sin recidivas con la ayuda de fármacos, se hayan hecho reprocedimiento o no.

Mejoría tras la ablación:

Reducción mayor del 70% de los episodios al final del seguimiento, con o sin fármacos.

Curación:

Paciente que mantiene ritmo sinusal estable sin fármacos tras uno o más reprocedimientos.

Remodelado auricular inverso:

Medido al año de la ablación, una reducción mínima de un 10% del volumen auricular basal, siempre que la diferencia absoluta sea mayor de 5 ml.

ESCALAS DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO EN FA NO VALVULAR

CHADS₂	
ICC insuficiencia Cardíaca	1
Hipertensión	1
EdAd < 75años	1
Diabetes	1
IctuS/embolismo	2
Máxima puntuación	6

CHADS₂-Vasc	
ICC insuficiencia Cardíaca	1
Hipertensión	1
EdAd < 75años	1
Diabetes	1
IctuS/embolismo	2
Enfermedad Vasculares	1
EdAd 65-74 años	1
Sexo mujer	1
Máxima puntuación	9

CARACTERÍSTICAS ECG




Duración del QRS:

Desde principio de Q hasta el punto J.




Intervalo PQ:

Intervalo de inicio de la onda P al inicio del QRS.

Bloqueo de rama derecha

-  -QRS ancho, más de 120 ms
-  -Onda R' secundaria en V1
-  Otras características incluyen onda S lenta en las derivaciones laterales y cambios de la onda T en las derivaciones septales

Bloqueo de rama izquierda

-  -QRS ancho, más de 120 ms
-  Ondas terminales S en V1 indicando fuerzas posteriores finales –
-  Ondas terminales R en derivación I, aVL y V6, indicando fuerzas finales hacia la izquierda, con por lo general ondas R grandes y monofásicas, además es común escasa progresión de R de V1 a V3.

Taquicardia ventricular sostenida

Taquicardia ventricular: duración > 30 segundos o sincopal.

COMPLICACIONES

Accidente vascular cerebral

La presencia de déficit neurológico agudo con posible origen vascular con signos o síntomas de más de 24 horas o que se interrumpe con la muerte en 24 horas. La hemorragia subaracnoidea puede no tener déficit focal.

Ataque isquémico transitorio (AIT)

Síndrome de síntomas relacionados a ACV que se resuelven completamente en 24 horas.

Fístula arteriovenosa

Comunicación anómala entre una vena y una arteria.

Hemorragia mayor

Sangrado que requiere hospitalización, hemorragia que requiere intervención / cirugía, hemorragia que resulta en daño a los órganos permanentes y / o causa una caída de nivel de Hb de > 2 g / L y / o que requiere transfusión de sangre.

Intra-articular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental o fatal (criterios ISTH).

Pseudoaneurisma

Lesión vascular caracterizada por una cavidad en comunicación con la luz, que no contiene las capas normales de la pared arterial. Son lesiones caracterizadas por la presencia de un hematoma organizado y fibrosis, fuera de la luz arterial.

Tromboembolismo pulmonar (TEP)

Destrucción total o parcial de la red arterial pulmonar por uno o varios coágulos sanguíneos. Estos coágulos a menudo provienen de los miembros inferiores de venas que presentan una flebitis (trombosis venosa).

Puntuación de Wells para el diagnóstico de TEP:

Signos y síntomas clínicos	3.0
Diagnóstico alternativo poco probable	3.0
Frecuencia cardíaca >100 latidos/min	1.5
Inmovilización/cirugía	1.5
Trombosis venosa o TEP previo	1.5
Hemoptisis	1.0
Cáncer	1.0

Puntuación > 6 alta probabilidad de TEP

Puntuación 2-6 leve a moderada probabilidad de TEP

Puntuación <2 baja probabilidad de TEP

MUERTE CARDIOVASCULAR

Todas las muertes serán asumidas cardiovasculares a menos que una causa no cardiovascular se muestra claramente, por ejemplo la muerte por cáncer o la muerte accidental.

MODO DE LA MUERTE

Muerte cardiovascular súbita

Muerte natural debida a causas cardiovasculares, precedida de pérdida brusca de conciencia dentro de una hora del inicio de los síntomas agudos. La enfermedad cardíaca puede estar presente previamente, pero el tiempo y el modo de la muerte son inesperados. Todas las muertes súbitas se clasificarán como cardiovascular a menos que haya una causa clara no cardiovascular (como la muerte accidental).

Muerte cardiovascular no súbita

Muerte, esperada o no esperada, que no se incluyen en las categorías anteriores.

CAUSAS CARDÍACAS DE MUERTE

Infarto de miocardio (IAM):

Muerte dentro de los 7 días de la aparición de los hallazgos documentados de IAM o hallazgos post mortem sin evidencia de otra causa para explicar el evento.

Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ICC):

La muerte por insuficiencia cardíaca crónica de nueva aparición o por empeoramiento, incluso si el evento terminal era una arritmia. La muerte generalmente será precedida por síntomas persistentes o recurrentes, con necesidad creciente para la terapia de apoyo o documentación de la congestión pulmonar en RX. Los pacientes con shock cardiogénico o edema pulmonar resistente a la terapia deben ser incluidos en esta definición.

Tras intervenciones invasivas cardiovasculares:

Muerte asociada con la intervención, dentro de los 30 días de la cirugía cardiovascular (incluyendo la cirugía carotídea, reparación de aneurisma aórtico, trasplante de corazón), o dentro de los 7 días de cateterismo cardíaco o la angioplastia, aterectomía, despliegue del stent u otro intervención coronaria, vasculares carotídea o periférica.

Muerte arrítmica (documentada o supuesta):

Muerte documentada (o supuesta) por arritmia o muerte súbita sin otra causa definida.

CAUSAS VASCULARES DE LA MUERTE

AVC:

Muerte por accidente cerebrovascular dentro de los 7 días de los signos y síntomas de un derrame cerebral. El diagnóstico de accidente cerebrovascular debe ocurrir dentro de menos de 24 horas del déficit neurológico agudo.

Embolia pulmonar:

La muerte por embolia pulmonar

Anexo 5. Publicaciones propias sobre el tema

Pedrote A, Arana-Rueda E, García-Riesco L, Sánchez-Brotóns JA, Durán-Guerrero JM, Gómez-Pulido F et al. Paroxysmal atrial fibrillation burden before and after pulmonary veins isolation: an observational study through a subcutaneous leadless cardiac monitor. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013, Vol 24, 1075-82.

Frutos-López M, Pedrote A, Arana-Rueda E, Sánchez-Brotóns JA, García-Riesco L, Campos Pareja A. Cuantificación de electrogramas auriculares complejos eliminados tras una ablación circunferencial de la aurícula izquierda en la fibrilación auricular persistente. *Cardiocre.* 2012, Vol. 47, pp. 25-29.

Pedrote A, Arana-Rueda E, Frutos-López M. Circumferential isolation of a common ostium of the left and right inferior pulmonary veins. *Europace.* 2011, Vol. 13, p. 604.

Arana-Rueda E, Frutos-López M, Pedrote A. ¿Cuáles son las indicaciones actuales y los resultados de la ablación de la fibrilación auricular? *Cardiocre.* 2010, Vol. 45, pp. 103-106.

Arana-Rueda E, Pedrote A, Frutos-López M, García-Riesco L, Jiménez-Velasco A, Sánchez-Brotóns JA et al. Cartografía electroanatómica del esófago en el aislamiento circunferencial de venas pulmonares. *Rev Esp Cardiol.* 2009, Vol. 62, pp. 1189-92.

Pedrote A, Arana-Rueda E, García-Riesco L, Jiménez-Velasco A, Sánchez-Brotóns J, Arizón-Muñoz JM et al. Mapas tridimensionales de impedancia para guiar el aislamiento circunferencial de las venas pulmonares en la fibrilación auricular paroxística. *Rev Esp Cardiol.* 2009, Vol. 62, pp. 315-9.

Sánchez-Brotons JA, Pedrote A, Arana-Rueda E, Frutos-López M, García Riesco L et al. Características anatómicas de las venas pulmonares en pacientes con FA sometidos a aislamiento circunferencial. *Rev And Cardiol.*2008 Vol. 43, pp. 169-172.

Perez-Yglesia R, Arana-Rueda E, Pedrote A, Romero N, Perez J, Errazquin F. Can the early analysis of the peak A wave velocity after atrial fibrillation electric cardioversión predict relapse? *Europace*,2007. Vol. 9, pp. S3, iii23.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. **Lip G, Beevers G.** ABC of atrial fibrillation: history, epidemiology and importance of atral fibrillation. *BMJ*. 1995, Vol. 311, p. 1361.
2. **McMichael, J.** History of atrial fibrillation 1628-1819, Harvey-deSenac-Laennec. *Br Heart J*. 1982, Vol. 48, 3, pp. 193-7.
3. **Flegel, KM.** From delirium cordis to atrial fibrillation: historical development of a disease concept. *Ann Intern Med*. 1995, Vol. 122, pp. 867-873.
4. **Lippi, D, Mascia, G and Padeletti, L.** Sir James Mackenzie: from auricular paralysis and nodal rhythm to auricular fibrillation. 2011, Vol. 31, pp. 263-66.
5. **Mckenzie, J.** The Schorstein lectures on auricular fibrillation: Delivered at the London Hospital. *BMJ*. 1911, pp. 869-874.
6. **Fye, WB.** Tracing atrial fibrillation- 100 years. *N Engl J Med*. 2006, Vol. 355, 14, pp. 1412-4.
7. **Khasnis A, Kthakur R.** Atrial fibrillation: A historical Perspective. *Cardiol Clin*. 2009, Vol. 27, pp. 1-12.
8. **Lewis, T.** The auricular fibrillation: a common clinical condition. 1909, Vol. 2, p. 1528.
9. **Prytowsky, E.** The history of atrial fibrillation: The last 100 years. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008, Vol. 19, pp. 572-582.
10. **Luderitz, B.** *History of the disorders of cardiac rhythm*. s.l.: Futura publishing, 2002. ISBN: 0 879936061.

11. **Scheinmann MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R** Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA*. 1982, Vol. 248, pp. 851-5.
12. **Haïssaguerre, M, Gencel L, Fischer B, Le Métayer P, Poquet F, Marcus FI, Clémenty J.** Successful catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994, Vol. 5, pp. 1045-52.
13. **Haissaguerre M, Jais P, Sah DC, Takahasi A, Hocini KM, Quinou G et al.** Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J med*. 1998, Vol. 339, pp. 659-666.
14. **Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D.** *Braunwald's Heart Disease a textbook of heart disease*. s.l. : Saunders, 2007. 1-4160-4106-0.
15. **Camm J, Kirchhof P, Lip G, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al.** ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2010, Vol. 12, pp. 1360-1420.
16. **Lubitz S, Benjamin EJ, Ruskin J, Fuster V, Ellinor P.** Challenges in the classification of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2010, Vol. 7, pp. 451-60.
17. **Wann S, Curtis A, Januery CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes M y otros.** ACCF/AHA/HRS Focused update on management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline). *Heart Rhythm*. 2011, Vol. 8, pp. 157-176.
18. **Natale A, Raviele A, Arentz T, Calkins H, Chen S-A, Haissaguerre M et al.** Venice Chart International Consensus Document on Atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007, Vol. 18, pp. 560-580.

19. **de Vos C, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman R, Coelen RJ y otros.** Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010, Vol. 55, pp. 725-31.
20. **Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA.** Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995, Vol. 92, pp. 1954-68.
21. **Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, Mc Carthy EA, Pritchett EL.** Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation.* 1994, Vol. 89, pp. 224-227.
22. **Camm J, Corbucci G, Padeletti L.** Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012, Vol. 110, pp. 270-6.
23. **Moro Serrano C, Hernandez-Madrid A.** Fibrilación auricular: ¿Estamos ante una epidemia? *Rev Esp Cardiol.* 2009, Vol. 62, pp. 10-4.
24. **Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D.** Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82(8A):2N. 1998, Vol. 82, 8A, pp. 2N-9N.
25. **Misayaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP et al.** Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted county, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 2006, Vol. 114, pp. 119-25.
26. **García Acuña JM, Gonzalez Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Gonzalez Maqueda I, Listerri JL.** La fibrilación auricular permanente en la enfermedades

cardiovasculares en España CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol.* 2002, Vol. 55, pp. 943-52.

27. **Grupo Barbanza para el estudio de las enfermedades cardiovasculares.** Características de los pacientes con cardiopatías en un área sanitaria de la provincia de A coruña. *Rev Clin Esp.* 2003, Vol. 203, pp. 570-6.

28. **Vázquez Ruiz de Castroviejo E, Muñoz Bellido J, Lozano Cabezas, Ramírez Moreno A, Guzmán Herrera M, Tarabini Castellani A et al.** Análisis de la frecuencia de las arritmias cardíacas y de los trastornos de conducción desde una perspectiva asistencial. *Rev Esp cardiol.* 2005, Vol. 58, pp. 657-65.

29. **Cea Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, González-Esteban J, et al.** Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. *Rev Esp Cardiol.* 2007, Vol. 60, pp. 616-24.

30. **Mazón P, Cordero A, Gonzalez Juanatey JR, Galve E, Lekouna I, Facila L, Bertomeu V.** Impacto de la hipertensión arterial en las cardiopatías en España: evolución en la última década. *Rev Esp Cardiol.* 2010, Vol. Supl 3, p. 53 (A427).

31. **Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A.** Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation.* 1999, Vol. 99, 23, pp. 3028-35.

32. **Vidaillet H, Granada JF, Chyou PH, Maassen K, Ortiz M, Pulido JN, Sharma P, Smith PN, Hayes J.** A population-based study of mortality among

patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med* . 2002, Vol. 113, 5, pp. 365-70.

33. **Allessie M, Ausma J, Schotten U.** Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* . 2002, Vol. 54, 2, pp. 230-46.

34. **Kannel, W and Benjamin, E.** Current Perceptions of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Cardiol Clin.* 2007, Vol. 27, pp. 13-24.

35. **Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, Stewart S, Kirkpatrick M, Chalmers J, MacIntyre K, McMurray JJ.** A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart* 2007. 2007, Vol. 93, 5, pp. 606-12.

36. **Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L.** Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* . 1998, Vol. 32, 1, pp. 197-204.

37. **Wang TJ, Parise H, Levy, D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ.** Obesity and the risk of new onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004, Vol. 292, pp. 2471-7.

38. **Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ.** A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002, Vol. 113, pp. 359-64.

39. **Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M et al.** Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with

chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers. *Eur Heart J*. 2005, Vol. 26, pp. 1303-08.

40. **Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, et al.** Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J*. . 2005, Vol. 149, pp. 1-10.

41. **Atrial Fibrillation Investigators.** Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic treatment in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled studies. *Arch Intern Med*. . 1994, Vol. 154, pp. 1449-57.

42. **Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kléber AG, Lab MJ, Legato MJ et al.** Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001, Vol. 103, pp. 769-777.

43. **Jalife, J.** ¿Por qué es la aurícula izquierda tan importante en el mecanismo de la fibrilación auricular crónica? *revista iberoamericana de arritmología*. 2009, Vol. 1, pp. 3-24.

44. **Coumel, P.** Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1993, Vol. 4, pp. 338-355.

45. **Ho, AE, Becker, SY.** Anatomy of Electrophysiology. [book auth.] O'Rourke, Walsh, Poole-Wilson Fuster. *Hurst: The heart*. s.l. : Mc Graw Hill, 2008.

46. **Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Fuertes B, Murillo M, Sánchez-Quintana D.** Morphological evidence of muscular connections between contiguous pulmonary venous orifices: relevance of the interpulmonary isthmus for catheter ablation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009, Vol. 6, pp. 1192-98.

47. **Nattel, S.** Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 1999, Vol. 42, pp. 298-308.
48. **Stiles MK, John B, Wong CX, Kuklik P, Brooks AG, Lau DH et al.** Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate. Characterizing the "Second Factor". *J Am Coll Cardiol.* 2009, Vol. 53, pp. 1182-91.
49. **Allesie, M.** The "Second factor": A first step toward diagnosing the substrate of atrial fibrillation? *J Am Coll Cardiol.* 2009, Vol. 53, pp. 1192-3.
50. **Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S y Alfieri O.** Structural remodeling in atrial fibrillation. . *Nature.* 2008, 5, pp. 782-96.
51. **Sun H, Gaspo R, Leblanc y Nattel S.** Cellular mechanism of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation.* 1998, Vol. 98, pp. 719-27.
52. **Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kühlkamp V.** Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 1999, Vol. 44, pp. 121-31.
53. **Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Power J, Allesie MA.** Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, high rate of electrical activatio. *Circulation.* 1997, Vol. 96, pp. 3710-20.
54. **Everett TH 4th, Olgin JE.** Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2007, Vol. 4, pp. S24-27.

55. **Kostin S, Klein G, Szalay Z, Hein S, Bauer EP, Schaper J.** Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res.* 2002, Vol. 54, pp. 361-9.
56. **Serra JL, Bendersky M.** Atrial fibrillation and renin-angiotensin system. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2008, Vol. 2, pp. 215-23.
57. **Van Wagoner, DR.** Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: role in pathogenesis and potential as a therapeutic target. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008, Vol. 52, pp. 306-13.
58. **Adamsson ES, Smith JG, Melander O, Hedblad B, Engström G.** Inflammation-sensitive proteins and risk of atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2011, Vol. 19.
59. **Issac T, Dokainish M, Lakkis L.** Role of Inflammation in Initiation and Perpetuation of Atrial Fibrillation A Systematic Review of the Published Data. . *J Am Coll Cardiol.* 2007, Vol. 50, pp. 2021-8.
60. **Patel, P, Dokainish, H and Tsai, P.** Update on the Association of Inflammation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010, Vol. 21, pp. 1064-70.
61. **Ravelli F, Allesie M.** Effects of atrial fibrillation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation.* 1997, Vol. 96, pp. 1686-95.
62. **Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J et al.** Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation.* 2003, Vol. 108, pp. 668-71.

63. **Garrey, W.** The nature of fibrillary contraction of the heart: its relation to tissue mass and form. *Am J Physiol.* 1914, Vol. 33, pp. 397-414.
64. **Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, Epstein SE.** Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation.* 1976, Vol. 53, pp. 273-279.
65. **Logan WF, Rowlands DJ, Howitt G, Holmes AM.** Left atrial activity following cardioversion. *Lancet.* 1965, Vol. 2, pp. 471-3.
66. **Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM et al.** Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1994, Vol. 23, pp. 1535-40.
67. **Manning WJ, Silverman DI.** Atrial anatomy and function postcardioversion: insights from transthoracic and transesophageal echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis.* 1996, Vol. 39, pp. 33-46.
68. **Bosch R, Nattel S.** Cellular electrophysiology of atrial fibrillation. *Cardiovascular Research.* 2002, Vol. 54, pp. 259-69.
69. **Avital B, Urbonas A, Urboniene D, Millard S, Helms R.** Time course of left atrial mechanical recovery after linear lesions: normal sinus rhythm versus a chronic atrial fibrillation dog model. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000, Vol. 11, pp. 1397-406.
70. **Thejus J, Francis J.** N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide And Atrial Fibrillation. 2009, Vol. *, pp. 1-4.
71. **Goetze JP, Friis-Hansen L, Rehfeld JF.** Atrial secretion of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J.* 2006, Vol. 27, p. 1648.

72. **de Lemos JA, McGu D, Drazner MH.** B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet.* 2003, Vol. 362, p. 316.
73. **Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak RM.** Rapid measurement of B-type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure: Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *N Eng J Med.* 2002, Vol. 347.
74. **Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AH, Duc P, et al.** Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol.* 2005, Vol. 46, p. 838.
75. **Wieczorek SJ, Wu AH, Christenson R, Krishnaswamy P, Gottlieb S, Rosano T et al.** A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002; 144:834. 2002, Vol. 144, p. 834.
76. **Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC JR.** Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002, Vol. 40, p. 976.
77. **Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM et al.** Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation.* 2005, Vol. 112, p. 2163.
78. **Wu AH.** Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J .* 2006, Vol. 152, p. 828.

79. **Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T.** Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail.* 2000, Vol. 6, pp. 92-96.
80. **Asselbergs FW.** N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels predict newly detected atrial fibrillation in a population-based cohort. *Neth Heart J.* 2008, 16, pp. 73-80.
81. **Mollmann H.** NT-ProBNP predicts rhythm stability after cardioversion of lone atrial fibrillation. *Circ J.* 2008, 72, pp. 921-5.
82. **Danicek V.** Sinus rhythm restoration after atrial fibrillation: the clinical value of N-terminal pro-BNP measurements. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008, Vol. 31, pp. 955-60.
83. **Smit MD, Van Gelder I.** Is inflammation a risk factor for recurrent atrial fibrillation? *Europace.* 2009, Vol. 11, pp. 138-9.
84. **Letsas KP, Weber R, Bürkle G, Mihas CC, Minners J, Kalusche D et al.** Pre-ablative predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace.* 2009, Vol. 11, pp. 158-63.
85. **Volanakis JE.** Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol.* 2001, Vol. 38, pp. 183-6.
86. **Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW.** C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999, Vol. 19, p. 972.

87. **Woloshin S, Schwartz LM.** Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med* . 2005, Vol. 352, p. 1611.
88. **Smith S, Anderson J, Cannon III R.O, Fadi YY, Koenig W, Libby P, Lipshultz SE et al.** CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to clinical and public health practice: report from the clinical practice discussion group. *Circulation*. 2004, Vol. 110, pp. e550-3.
89. **Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA et al.** C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001, Vol. 104, p. 2886.
90. **Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA et al.** Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003, Vol. 108, p. 3006-10.
91. **Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY.** Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004, Vol. 84, p. 508.
92. **Malouf JF, Kanagala R, Al Atawi FO, Rosales AG, Davison DE, Murali NS et al.** High sensitivity C-reactive protein: a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol*. 2005, Vol. 46, p. 1284-7.
93. **Calkins H, Brugada J, Packer D, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, et al.** HRS/EHRA/ECAS Expert consensus statement on catheter and surgical

ablation of atrial fibrillation: Recommendations for personnel, policy, procedures and follow up. *Heart Rhythm*. 2007, Vol. 4, pp. 816-61.

94. **Wyse DG, Waldo JP, DiMarco JM, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB et al.** A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002, Vol. 347, pp. 1825-33.

95. **Van Gelder I, Hagens V, Bosker H, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al.** A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002, Vol. 347, pp. 1834-40.

96. **Arana-Rueda E, Frutos-López M, Pedrote A.** ¿Cuáles son las indicaciones actuales y los resultados de la ablación de la fibrilación auricular? *Cardiocre*. 2010, Vol. 45, pp. 103-106.

97. **Naccarelli GV, Wolbrette DL, Bhatta L, Khan M, Hynes J, Samii S, Luck J.** A review of clinical trials assessing the efficacy and safety of newer antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2003, Vol. 9, pp. 215-222.

98. **Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahé I, Bergmann JF.** Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2006, Vol. 166, pp. 719-28.

99. **Le Heuzey J, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM.** A short term, randomized, double-blind parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with atrial fibrillation: the DYONISOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010, Vol. 21, pp. 597-605.

100. **Kober L, Torp-Pedersen C, Mc Murray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H et al.** Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med.* 2008, Vol. 358, pp. 2678-87.
101. **Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J et al.** Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010, Vol. 3, pp. 32-8.
102. **Terasawa T, Balk EM, Chung M, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Lau J, Ip S.** Systematic review: Comparative effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009, 2009, Vol. 151, pp. 191-202.
103. **Verma, A.** The techniques for catheter ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a systematic review. *Current Opinion in Cardiology.* 2011, Vol. 26, pp. 17-24.
104. **Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, et al.** Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. . *Circulation.* 1999, Vol. 100, pp. 1203-8.
105. **Satomi K, Ouyang F, Kuck KH.** How to determine and assess endpoints for left atrial ablation. *Heart Rhythm.* 2007, Vol. 4, pp. 374-80.
106. **Scholten, MF, Thornton AS, Mekel JM, Jordaens LJ.** Targets and endpoints in ablation therapy for atrial fibrillation in the light of pathophysiological mechanisms. *J Interv Card Electrophysiol.* 2006, Vol. 15, pp. 27-33.
107. **Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsanee-Witayakul B, Vasavakul T et al.** A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation:

mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol.* 2004, Vol. 43, pp. 2044-53.

108. **Frutos-López M, Pedrote A, Arana-Rueda E, Sánchez-Brotons JA, García-Riesco L, Campos Pareja A.** Cuantificación de electrogramas auriculares complejos eliminados tras una ablación circunferencial de la aurícula izquierda en la fibrilación auricular persistente. *Cardiocre.* 2012, Vol. 47, pp. 25-29.

109. **Tanner H, Makowski K, Roten L, Seiler J, Schwick N, Müller C et al.** Catheter ablation of atrial fibrillation as first-line therapy--a single-centre experience. *Europace.* 2011, Vol. 13, pp. 646-53.

110. **Crandall MA, Bradley DJ, Packer DL, Asirvatham SA.** Contemporary Management of Atrial Fibrillation: Update on Anticoagulation and Invasive Management Strategies. *Mayo Clin Proc.* 2009, Vol. 84, pp. 643-662.

111. **Hunter RJ, Schilling RJ.** Long-term outcome after catheter ablation for atrial fibrillation: safety, efficacy and impact on prognosis. *Heart.* 2010, Vol. 96, pp. 1259-63.

112. **Parikh S, Jons Ch, Mcnitt S, Daubert JP, Schwarz KQ, Hall B et al.** Predictive capability of left atria lsize measured by CT, TEE and TTE for recurrence of atrial fibrillation following radiofrecuency catheter ablation . *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010, Vol. 33, pp. 532-40.

113. **Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C et al.** Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation.* 2005, Vol. 112, pp. 307-13.

114. **Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J, Cheng A, Spragg D, Lamiy SZ et al.** Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006, Vol. 17, pp. 134-39.
115. **Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, Donnici G, De Simone A, Zoppo F et al.** Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2005, Vol. 45, pp. 873–876.
116. **Shapira , A and Wilber, DJ.** Complications and Definition of Success. [book auth.] Jalife J. Natale A. *Atrial fibrillation: from bench to bedside.* s.l. : Human press, 2008.
117. **Lemery, R.** Left atrial anatomy, energy delivery, and esophageal complications associated with ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010, Vol. 21, pp. 845-48.
118. **Arana-Rueda E, Pedrote A, Frutos-López M, García-Riesco L, Jiménez-Velasco A, Sánchez-Brotóns JA et al.** Cartografía electroanatómica del esófago en el aislamiento circunferencial de venas pulmonares. *Rev Esp Cardiol.* 2009, Vol. 62, pp. 1189-92.
119. **Pedrote A, Arana-Rueda E, García-Riesco L, Jiménez-Velasco A, Sánchez-Brotóns J, Arizón-Muñoz JM et al.** Mapas tridimensionales de impedancia para guiar el aislamiento circunferencial de las venas pulmonares en la fibrilación auricular paroxística. *Rev Esp Cardiol.* 2009, Vol. 62, pp. 315-9.
120. **Anne W, Tavernier R y Duytschaever M.** Four types of complications in paroxysmal atrial fibrillation ablation. *Europace.* 2010, pp. 303-04.

121. **Corradi D, Maestri R, Macchi E, Callegari S.** The atria: From morphology to function. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011, Vol. 22, pp. 223-235.
122. **Leung D, Boyd A, Chi C, Thomas L.** Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: Current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *Am Heart J.* 2008, Vol. 156, pp. 1056-64.
123. **Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ et al.** Left atrial size: Physiologic Determinants and Clinical Applications. *J Am Coll Cardiol.* 2006, Vol. 47, pp. 2357-63.
124. **Khoo ChW, Krishnamoorthy S, Lim HS y Lip GH.** Assessment of left atrial volume: a focus on echocardiographic methods and clinical implications. *Clin Res Cardiol.* 2011, Vol. 100, pp. 97-105.
125. **Members of the Chamber Quantification Writing Group.** Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005, Vol. 18, pp. 1440-63.
126. **Pedrote A, Arana-Rueda E, Frutos-López M.** Circumferential isolation of a common ostium of the left and right inferior pulmonary veins. *Europace.* 2011, Vol. 13, p. 604.
127. **Thomas, L.** Assessment of atrial function. *Heart, Lung and Circulation.* 2007, Vol. 16, pp. 234-242.
128. **Nagueh S, Appleton Ch, Gillebert T, Marino P, Oh J, Smisth et al.** Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009, Vol. 22, pp. 107-33.

129. **Perez-Yglesia R, Arana-Rueda E, Pedrote A, Romero N, Perez J, Errazquin F.** Can the early analysis of the peak A wave velocity after atrial fibrillation electric cardioversión predict relapse? *Europace*,2007. Vol. 9, pp. S3, iii23.
130. **Donal E, Yamada H, Leclercq C, Herpin D.** The left atrial appendage, a small, blind ended structure: a review of its echocardiographic evaluation and clinical role. *Chest*. 2005, Vol. 128, pp. 1853-62.
131. **Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A et al.:** Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006, Vol. 355, pp. 260-9.
132. **Otto, K.** *Assessment of Diastolic Function by Echocardiography, en The practice of clinical echocardiography.* 4. s.l. : Elsevier, 2012.
133. **Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH et al.:** Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. 30:474. *J Am Coll Cardiol*. 1997, Vol. 30, pp. 474-80.
134. **Gibson DN, Di Biase L, Mohanty P, Patel JD, Bai R, Sanchez J et al.** Stiff left atrial Stiff atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm*. 2011, Vol. 8, pp. 1364-71.
135. **Gonzalez M, Otomo K, Shah N, Arruda M, Beckman K, Lazzara R , Jackman W.** Transseptal left heart catheterization for cardiac ablation procedures. *J Interv Card Electrophysiol*. 2001, Vol. 5, pp. 89-95.

136. **Reant P, Lafitte S, Jaïs P, Serri K, Weerasooriya R, Hocini M et al.** Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation*. 2005, Vol. 112, pp. 2896-2903.
137. **Calkins, H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al.** Treatment of Atrial Fibrillation With Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency Ablation: Two Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses. *Circulation AE*. 2009, Vol. 2, pp. 349-61.
138. **Roux, J-F, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, et al.** Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). *Circulation*. 2009, Vol. 120, pp. 1036-40.
139. **Jais, P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al.** Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation: The A4. *Circulation*. 2008, Vol. 108, pp. 2498-2505.
140. **Wilber, D, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al.** Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2010, Vol. 303, pp. 333-40.
141. **Chao TF, Chen Ch, Lin W, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, et al.** Associations among the CHADS2 score, atrial substrate properties, and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2011, Vol. 8, p. 1155.
142. **Maehama T, Okura H, Imai K, Yamada R, Obase K, Saito K et al.** Usefulness of CHADS2 score to predict C-reactive protein, left atrial blood

stasis, and prognosis in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2010, Vol. 106, pp. 535-8.

143. **Chao TF, Ambrose K, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al.** Relationship between the CHADS2 score and risk of very late recurrences after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2012, Vol. 9, p. 1185.

144. **Tsang, TS, Barnes ME, Miyasaka Y, Cha SS, Bailey KR, et al.** Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J.* 2008, Vol. 29, pp. 2227-33.

145. **Guglin, M, Maradia K, Chen R, Curtis AB.** Relation of obesity to recurrence rate and burden of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011, Vol. 107, pp. 579-82.

146. **Tedrow, UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE et al.** The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation: the WHS (Women's Health Study). *J Am Coll Cardiol.* 2010, Vol. 55, pp. 2319-27.

147. **Cha MJ, Oh S.** The Relationship Between Pericardial Fat and Atrial Fibrillation. *JAFib.* 2013, Vol. 5, p. 99.

148. **Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, et al.** Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: The framingham heart study. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology.* 2010, Vol. 3, p. 345.

149. **Sánchez-Brotos JA, Pedrote A, Arana-Rueda E, Frutos-López M, García Riesco L et al.** Características anatómicas de las venas pulmonares en

pacientes con FA sometidos a aislamiento circunferencial. *Rev And Cardiol.* 2008 Vol. 43, pp. 169-172.

150. **Jeevanantham V, Ntim W, Navaneetham S, Shah S, Johnson A, Hall B et al.** Meta-analysis of the effect of radiofrequency catheter ablation on left atrial size, volumes and function in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2010, Vol. 105, pp. 1317-1326.

151. **Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, Kissinger KV, Botnar RM, Essebag V y otros.** Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with 3D navigator-gated delayed enhancement MR imaging: initial experience. *Radiology.* 2007, Vol. 243, pp. 690-5.

152. **Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, Nezafat R, Han Y, Woo JJ.** Recurrence of atrial fibrillation correlates with the extent of post-procedural late gadolinium enhancement: a pilot study. *JACC cardiovascular imaging.* 2009, 2, pp. 308-16.

153. **Wylie JV Jr, Peters DC, Essebag V, Manning WJ, Josephson ME, Hauser TH.** Left atrial function and scar after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2008, Vol. 5, pp. 656-62.

154. **Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR et al.** Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2002, Vol. 40, pp. 1636-42.

155. **Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, Haass M, Little WC, Miller AB et al.** IPreserve Investigators: Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: Results from the irbesartan in heart failure with

preserved ejection fraction study (I-Preserve) trial. *Circulation*. 2010, Vol. 121, pp. 1393-1405.

156. **Rosenberg MA, Manning WJ.** Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation a mechanistic appraisal. *Circulation*. 2012, Vol. 126, pp. 2353-62.

157. **Kosiuk J, Van Belle Y, Bode K, Kornej J, Arya A, Rolf S, et al.** Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Atrial Fibrillation: Predictors and Relation with Symptom Severity. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012, pp. 1073-77.

158. **Cha YM, Wokhlu A, Asirvatham SJ, Shen WK, Friedman PA, Munger TM.** Success of ablation for atrial fibrillation in isolated left ventricular diastolic dysfunction: A comparison to systolic dysfunction and normal ventricular function. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011, Vol. 4, pp. 724-32.

159. **Onorati F, Bilotta M, Borrello F, Vatrano M, di Virgilio A, Comi MC et al.** Successful radiofrequency ablation determines atrio-ventricular remodelling and improves systo-diastolic function at tissue Doppler-imaging. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007, Vol. 31, pp. 414-21.

160. **Donal D, Ollivier R, Veillard D, Hamonic S, Pavin D, Daudert JC et al.** left atrial function assessed by transthoracic echocardiography in patients treated by ablation for a lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr*. 2010, Vol. 10, pp. 845-52.

161. **Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y et al.** B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *JACC* . 2006, Vol. 47, pp. 742-48.

162. **Dong SJ, de las Fuentes L, Brown AL, Waggoner AD, Ewald GA, Dávila-Román VG.** N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels: correlation with echocardiographically determined left ventricular diastolic function in an ambulatory cohort. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006, Vol. 19, pp. 1017-25.
163. **Hwang HJ, Son JW, Nam BH, Joung B, Lee B, Kim JB et al.** Incremental predictive value of pre-procedural N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for short-term recurrence in atrial fibrillation ablation. *Clin Res Cardiol .* 2009, Vol. 98, pp. 213-18.
164. **Solheim E, Off MK, Hoff PI, De Bortoli A, Schuster P, Ohm OJ, Chen J.** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level at long-term follow-up after atrial fibrillation ablation: a marker of reverse atrial remodelling and successful ablation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012, Vol. 34, pp. 129-36.
165. **Jais P, Vergnes MC, Nurden P, Nurden P, Takahashi Y, Sanders P, et al.** Decline in C-Reactive Protein After Successful Ablation of Long-Lasting Persistent Atrial Fibrillation. *JACC.* 2006, Vol. 47, pp. 1231-33.
166. **Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A.** Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997, Vol. 96, pp. 1180-4.
167. **Narducci ML, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Biasucci LM, La Torre G, et al.** Role of tissue C-reactive protein in atrial cardiomyocytes of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: pathogenetic implications. *Europace.* 2011, Vol. 13, pp. 1133-8.

168. **Haegeli LM, Kotschet E, Byrne J, Adam DC, Lockwood EE, Leather RA et al.** Cardiac injury after percutaneous catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2008, Vol. 10, pp. 273-5.

169. **Mc Cabe J, Smith L, Tseng Z, Badhwar N, Lee BK, Lee RJ et al.** Protracted CRP Elevation after Atrial fibrillation ablation. *PACE* . 2008, Vol. 31, pp. 1146-51.

170. **Kumar P, Monsey JP.** Early Recurrences Are Not Always Benign After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Do We Need to Reassess the Need for a Blanking Period? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012, Vol. 23, pp. 1302-3.

171. **Pedrote A, Arana-Rueda E, García-Riesco L, Sánchez-Brotons JA, Durán-Guerrero JM, Gómez-Pulido F et al.** Paroxysmal atrial fibrillation burden before and after pulmonary veins isolation: an observational study through a subcutaneous leadless cardiac monitor. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013, Vol. en prensa doi: 10.1111/jce.12190.

172. **Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F et al.** Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Are Results Maintained at 5 Years of Follow-Up? *Am Coll Cardiol*. 2011, Vol. 57, pp. 160-6.

173. **Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T et al.** Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: Lessons for a 5 years follow up. *Circulation*. 2010, Vol. 122, pp. 2368-77.

174. **Choi JI, Pak HN, Park JS, Kwak JJ, Nagamoto Y, Lim HE et al.** Clinical significance of early recurrences of atrial tachycardia after atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010, Vol. 21, pp. 1331-7.

175. **Themistoclakis S, Schweikert RA, Saliba WI, Bonso A, Rossillo A, Bader G et al.** Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation. *Heart Rhythm*. 2008, Vol. 5, pp. 679-85.
176. **Andrade J, Macle L, Khairy P, Mantovan R, De Martino G, Chen J et al.** Incidence and Significance of Early Recurrences Associated with Different Ablation Strategies for AF:A STAR-AF Substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012, Vol. 23, pp. 1295-1301.
177. **Prytowsky, E, Camm J, Lip GY, Allessie M, Bergmann JF, Breithardt G et al.** The impact of new and emerging clinical data on treatment strategies for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010, Vol. 21, pp. 946-58.
178. **Hwang HJ, Son JW, Nam BH, Joung B, Lee B, Kim JB et al.** Incremental predictive value of pre-procedural N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for short-term recurrence in atrial fibrillation ablation. *Clin Res Cardiol*. 2009, Vol. 98, pp. 213-8.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no habría sido posible sin el compromiso desinteresado de muchas personas a las que quiero expresar mi agradecimiento.

En primer lugar a mi director de tesis, Dr. Alonso Pedrote, no sólo por su amistad y por animarme a realizar esta tesis, sino por ser un estímulo continuo tanto para el desarrollo profesional como investigador de la unidad de arritmias del H. U. Virgen del Rocío. Por haberme transmitido la pasión por la electrofisiología y por la excelencia clínica, a pesar de las dificultades y de la apatía del sistema sanitario actual.

Al Dr. Villar, tutor de la tesis, por su orientación en el desarrollo de la misma.

A mis compañeros de la unidad de arritmias, Dres. Frutos, Sánchez-Brotons, García-Riesco, Durán y Gómez-Pulido, por su apoyo incondicional en el desarrollo del estudio.

Al personal de enfermería, especialmente a D. José María Fernández, Dña. Felisa Cotán, Dña. Inmaculada Paneque y Dña. Carmen Pinilla, sin los que no podría haberse realizado el seguimiento.

A mi familia por todo, en especial a Mayca por su ayuda y ánimo a la hora de buscar tiempo para el trabajo.

