



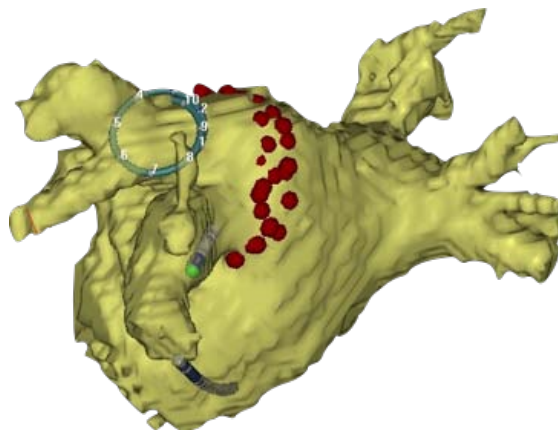
Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Caracterización de las relaciones electro-anatómicas de las venas pulmonares durante la ablación circunferencial de la fibrilación auricular



Tesis presentada por Concepción Alonso Martín para la obtención del grado de Doctor

Director: Jose Maria Guerra Ramos

Tutor: Joan Cinca Cuscullola

Año 2016

Programa de doctorado en Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona



D. José María Guerra Ramos, doctor en Medicina y profesor asociado en el departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona,

Certifica que, la tesis titulada “Caracterización de las relaciones electro-anatómicas de las venas pulmonares durante la ablación circunferencial de la fibrilación auricular” ha sido realizada bajo su dirección, por Dña. Concepción Alonso Martín, licenciada en Medicina y Cirugía.

Considera que, la tesis se encuentra terminada y reúne los requisitos necesarios para que la interesada pueda optar al título de Doctora por la Universidad Autónoma de Barcelona.

En Barcelona, Septiembre de 2016

Doctoranda

Director

Concepción Alonso Martín

José María Guerra Ramos

Agradecimientos

Este trabajo no hubiera sido posible sin el apoyo de todos mis compañeros de la unidad de arritmias del Hospital de Sant Pau. Mi agradecimiento más sincero a todos y en especial a Enrique y Jose que son los que más horas han pasado conmigo explorando las venas pulmonares y cuyas ideas, comentarios y observaciones han sido fundamentales para culminar esta tesis.

Mi gratitud al director José Guerra y al tutor Juan Cinca cuya dedicación y espíritu crítico han contribuido a mejorar este trabajo.

A mis amigos por compartir conmigo los buenos momentos y, sobre todo, algunos no tan buenos.

A mis padres Concha y Pelayo, a mi hermana Marga y a mis sobrinos Fran y Daniel que siempre están en mi corazón.

“La experiencia dará esto a entender, que quien no la tuviere no me espanto le parezca muy oscuro esto y cosa no necesaria; mas ya he dicho, que con poca que haya, lo entenderá y se podrá aprovechar de ello”

Teresa de Jesús
Camino de Perfección

Acrónimos

FA: Fibrilación auricular

AI: Aurícula izquierda

Indice

INTRODUCCIÓN	15
1. MECANISMOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA FA.....	19
2. DE LA ELECTROFISIOLOGÍA A LA ANATOMÍA	21
2.1 Anatomía de las venas pulmonares en pacientes con fibrilación auricular	24
2.2 Otros factores anatómicos relevantes en el desarrollo y mantenimiento de la FA	25
2.2.1. Papel de la innervación de la AI y las venas pulmonares	25
2.2.2 Generación de focos ectópicos en otras regiones de la aurícula.....	26
3. APLICACIÓN DEL CONOCIMIENTO ELECTROFISIOLÓGICO Y ANATÓMICO A LA ABLACIÓN DE LA FA	28
3.1 Eliminación del trigger	28
3.2 Modificación del sustrato.....	30
3.3. Otras estrategias de ablación	32
3.3.1 Ablación de triggers fuera de las venas pulmonares.....	32
3.3.2 Ablación de plexos ganglionares	32
3.3.3 Creación de líneas de ablación en la AI.....	33
3.3.4 Ablación de potenciales auriculares fraccionados	33
3.3.5 Ablación de zonas de frecuencias dominantes.....	34
3.3.6 Ablación de áreas de bajo voltaje con patrones de activación específicos	35
3.3.7 Ablación de rotores	35
3.3.8 Estrategia de ablación escalonada.....	37
4. RESULTADOS DE LA ABLACIÓN CON CATÉTER	39
4.1 Eficacia frente al tratamiento antiarrítmico	39
4.2 Debilidades de la ablación con catéter.....	40
4.2.1 Eficacia limitada	40
4.2.2 Complicaciones.....	42
4.2.3 Curva de aprendizaje.....	42
5. AISLAMIENTO ELÉCTRICO DE LAS VENAS PULMONARES: EL “GOLD STANDARD”	45
5.1 La importancia del bloqueo bidireccional.....	48

5.2 Identificación de conexiones eléctricas entre las venas ipsilaterales.....	51
HIPÓTESIS.....	53
OBJETIVOS.....	57
<i>Objetivo general</i>	59
<i>Objetivos específicos</i>	59
MÉTODOS.....	61
1. <i>Diseño del estudio</i>	63
2. <i>Población de estudio</i>	63
3. <i>Procedimiento de ablación de la fibrilación auricular</i>	63
3.1 Estudio anatómico mediante técnicas de imagen de la AI y las venas pulmonares.....	63
3.2 Estudio electrofisiológico.....	64
3.3 Ablación de las venas pulmonares.....	65
3.4 Evaluación de la existencia de conexión eléctrica entre las venas pulmonares ipsilaterales después del aislamiento circunferencial.....	67
4. <i>Seguimiento</i>	72
5. <i>Variables del estudio</i>	72
5.1 Datos demográficos y clínicos.....	72
5.2 Datos del procedimiento.....	73
5.3 Datos del seguimiento:.....	73
6. <i>Análisis estadístico</i>	74
RESULTADOS.....	75
1. <i>Características clínicas de la población del estudio</i>	77
2. <i>Caracterización anatómica de la AI y venas pulmonares</i>	78
3. <i>Consideraciones para el análisis de resultados</i>	79
RESULTADOS DE LA ABLACIÓN DE LAS VENAS PULMONARES.....	81
1. <i>Pacientes con un primer procedimiento de ablación</i>	81
Demostración del aislamiento eléctrico.....	81
Demostración de conexión eléctrica entre venas ipsilaterales.....	82
Eliminación de la conexión eléctrica entre venas ipsilaterales con actividad arritmogénica espontánea.....	85

Conexiones eléctricas y variantes anatómicas	85
Complicaciones.....	86
Seguimiento	86
2. <i>Pacientes con procedimiento de ablación previo</i>	91
DISCUSIÓN	93
<i>Hallazgos más relevantes</i>	95
<i>Evidencia de conexiones eléctricas entre las venas ipsilaterales</i>	95
<i>Distribución de las conexiones eléctricas en relación a las variantes anatómicas de las venas pulmonares</i>	97
<i>Impacto de las conexiones eléctrica en el resultado del procedimiento</i>	99
<i>Papel arritmogénico del istmo entre las venas</i>	101
<i>Impacto de la presencia de conexiones eléctricas en el resultado clínico</i>	104
<i>Limitaciones del trabajo</i>	108
CONCLUSIÓN	111
BIBLIOGRAFÍA	115
APÉNDICE.....	131
<i>Artículo</i>	133

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente y constituye un importante problema de salud pública por su impacto negativo sobre la mortalidad y morbilidad. Varios estudios epidemiológicos han mostrado que la FA es un fenómeno epidemiológico creciente que puede ser explicado en parte, por el progresivo envejecimiento de la población (1-3). Sin embargo, también puede ser reflejo del aumento de factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades e incluso, de variaciones en el estilo de vida de la población (4). Aunque las razones del aumento en la prevalencia de la FA pueden ser múltiples, lo cierto es que representa un problema sanitario de primera magnitud cuyo coste más importante viene dado por las hospitalizaciones, el elevado riesgo embólico y la incapacidad laboral que genera.

La evidencia derivada de múltiples estudios sugiere que la patogénesis de la FA es multifactorial pudiendo acompañar a patologías cardíacas y no cardíacas (valvulopatías, cardiopatía isquémica, pericarditis, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, hipertensión, diabetes, enfermedades respiratorias, etc...). En estas situaciones, la FA se produce como consecuencia del continuo remodelado de la aurícula debido a cambios estructurales, eléctricos, metabólicos y autonómicos. Sin embargo, la FA también ocurre en pacientes sin evidencia de patología cardíaca o sistémica, lo que se ha dado en llamar “FA solitaria”. Se ha demostrado que para que se produzca la FA es necesario un “trigger” o iniciador de la arritmia y un “sustrato” vulnerable, anatómico o eléctrico, capaz de mantenerla. Actualmente, no hay duda de que las venas pulmonares son la principal fuente de focos arritmogénicos (triggers) capaz de desencadenar la arritmia. Sin embargo, la relación entre la presencia de los triggers y el sustrato arritmogénico no es bien conocida.

El primer paso en el tratamiento de la FA es la utilización de fármacos antiarrítmicos, cuyo efecto se basa en la modificación de las propiedades eléctricas de la célula cardíaca. Sin embargo, su eficacia dista de ser ideal con tasas de mantenimiento del ritmo sinusal del 50%

en un año, excepto para la amiodarona que es el fármaco más eficaz con una tasa de mantenimiento de ritmo sinusal al año del 65% (5-9). Por otra parte, los fármacos antiarrítmicos no actúan selectivamente sobre la actividad eléctrica auricular y su efecto sobre la actividad eléctrica ventricular puede dar lugar a arritmias ventriculares potencialmente letales (10). Por tanto, su eficacia limitada y su potencial efecto proarrítmogénico son una importante limitación para el tratamiento de la FA.

En la última década hemos asistido a la consolidación de la ablación con catéter como nueva alternativa de tratamiento, con resultados que superan los de los fármacos antiarrítmicos. Pero, además, el uso de la ablación ha propiciado un avance muy importante en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos y de las bases anatómicas de la FA. En este sentido, ha quedado plenamente demostrado el papel de las venas pulmonares como principales iniciadoras de la arritmia a partir de focos ectópicos localizados en las prolongaciones de tejido auricular que se proyectan hacia su interior. Ello las ha situado como el principal objetivo de la ablación con catéter, y es ampliamente aceptado por la comunidad científica, que la ablación de la FA debe tener como principal objetivo el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares del resto de la AI.

La prolongación de tejido auricular excitable al interior de las venas puede conformar el sustrato anatómico capaz de mantener la conducción eléctrica entre las propias venas pulmonares, a pesar de su aislamiento de la AI. Este trabajo se centra en el estudio de las conexiones eléctricas entre las venas pulmonares al objeto de: a) describir la prevalencia de dichas conexiones eléctricas, b) determinar su relación con las diferentes variantes anatómicas de las venas pulmonares y c) evaluar su influencia en el resultado final de la ablación.

1. Mecanismos electrofisiológicos de la FA

En los inicios del siglo XX los mecanismos electrofisiológicos que se postularon como base de la FA, fueron la presencia de focos ectópicos auriculares y la existencia de circuitos de reentrada, únicos o múltiples. Posteriormente, a partir de los trabajos de Moe y Allesie la teoría de múltiples circuitos de reentrada, se convirtió en el modelo electrofisiológico principal para explicar el mantenimiento de la FA (11-13). Sin embargo, estudios posteriores en corazón de oveja con la utilización de mapeo óptico, señalaron la existencia de un “generador” principal de la FA, consistente en un único circuito de reentrada o un foco ectópico, al que se conoce actualmente como “rotor”(14, 15). En estos estudios ya se destaca el importante papel de la aurícula izquierda (AI) como origen de los rotores capaces de mantener la FA. Posteriormente, estudios experimentales han mostrado que el papel predominante de la AI en el inicio y mantenimiento de la FA está en relación con diferencias a nivel iónico entre la aurícula izquierda y la derecha. Así, se ha observado que la densidad de corrientes rectificadoras de K^+ (I_{Kr}) es mayor en la AI, dando lugar a un acortamiento en la duración del potencial de acción y en el periodo refractario efectivo, que favorece fenómenos locales de reentrada más rápidos y estables (16). Por tanto, la evidencia actual vuelve a poner en valor las teorías de principios de siglo XX y sugiere que tanto la presencia de focos ectópicos como la existencia de circuitos de reentrada, únicos o múltiples están involucrados en la génesis de la FA.

Un paso importante para comprender los mecanismos fisiopatológicos de la FA ha sido el reconocimiento de que la FA produce una alteración en las propiedades eléctricas de la aurícula que favorece que la arritmia sea más fácil de inducirse y de perpetuarse. Es lo que se conoce como “remodelado eléctrico”. El remodelado eléctrico, junto con otras alteraciones en el número y función de los canales iónicos, han sido los mecanismos invocados para

explicar el carácter progresivo de la enfermedad y el hecho de que la FA produzca más FA (“AF begets AF”) (17). Pero además, existen complejos factores moleculares que se han relacionado con la muerte celular y la aparición de fibrosis que podrían conformar un sustrato estructural pro-fibrilatorio (18-20). Finalmente, factores genéticos explicarían la mayor susceptibilidad de algunos individuos o familias a padecer la arritmia (21, 22).

Sin duda, un avance muy importante en el conocimiento de la fisiopatología de la FA ha sido la demostración por parte de Haissaguerre y colaboradores de que la mayoría de los episodios espontáneos de FA se inician a partir de focos ectópicos localizados en las venas pulmonares, y que estos focos pueden ser suprimidos mediante ablación con radiofrecuencia (23). Este hallazgo ha supuesto las bases para el tratamiento de la FA mediante ablación con catéter, pero, aún más importante, ha abierto una línea de investigación que ha permitido avanzar en el conocimiento de las características electrofisiológicas y anatómicas de la AI y de las venas pulmonares.

Estudios con mapeo óptico de alta resolución han demostrado que la conducción en las venas pulmonares es anisotrópica y que la repolarización es heterogénea, sobre todo en la región más cercana a su desembocadura en la aurícula (24). Ello genera el sustrato electrofisiológico adecuado para que se produzcan fenómenos de microreentrada. Sin embargo, también se ha observado que esta zona más proximal de las venas puede presentar actividad focal secundaria a automatismo o actividad desencadenada. La frecuencia de descarga de esa actividad focal es más lenta que la generada por las reentradas en la parte distal de la vena, por lo que sería concebible que un foco ectópico proximal generara microreentradas rápidas en el resto de la vena. Esto explicaría la rápida actividad focal observada en la clínica por Haissaguerre y colaboradores.

2. De la electrofisiología a la anatomía

El primer trabajo sobre la anatomía de la unión entre AI y venas pulmonares en corazones humanos fue realizado por Nathan y Eliakim en 1966 (25). En él se describe el complejo patrón de distribución y orientación de las fibras miocárdicas en la AI. A nivel de las venas pulmonares existe una capa de tejido miocárdico circular que rodea su porción proximal y a la que se atribuyó inicialmente el papel de esfínter para evitar el reflujo de sangre de la AI al interior de la vena. El tejido miocárdico se prolonga a modo de lengüetas hacia su interior con una extensión variable entre 13 y 25 mm. Dichas lengüetas son más evidentes y extensas a nivel de las venas pulmonares superiores que en las inferiores. Existen, además, otras fibras que presentan una disposición oblicua desde la pared posterior de la AI hacia las venas, y otras con disposición transversal a lo largo de la pared posterior auricular y entre las venas pulmonares superior e inferior, tal como se muestra en la figura 1.

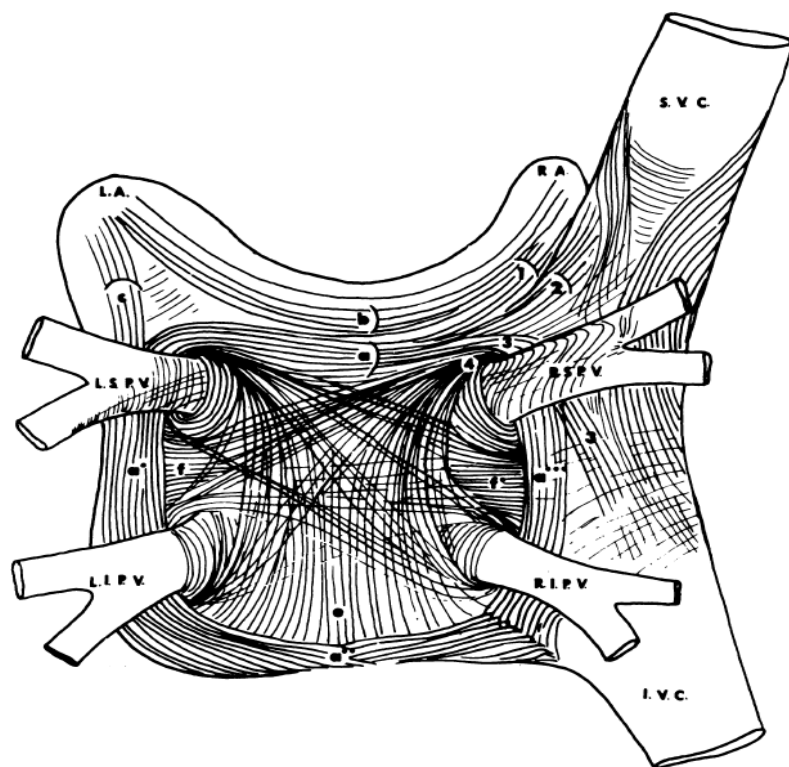


Figura 1. Imagen anatómica de la unión veno-atrial extraída de Nathan and Eliakim 1966 (25)

Estudios anatómicos más recientes han confirmado la variabilidad en la distribución de las lengüetas de tejido miocárdico dentro de las venas pulmonares (26, 27). Las lengüetas que presentan extensiones más profundas hacia el interior de la vena son las de las venas superiores izquierdas. Además, el grosor de las lengüetas varía a lo largo de su trayecto intravenoso. Es interesante remarcar que el grosor de estas fibras musculares es máximo a nivel de la unión entre la vena y la AI y en la región del istmo entre las venas pulmonares ipsilaterales.

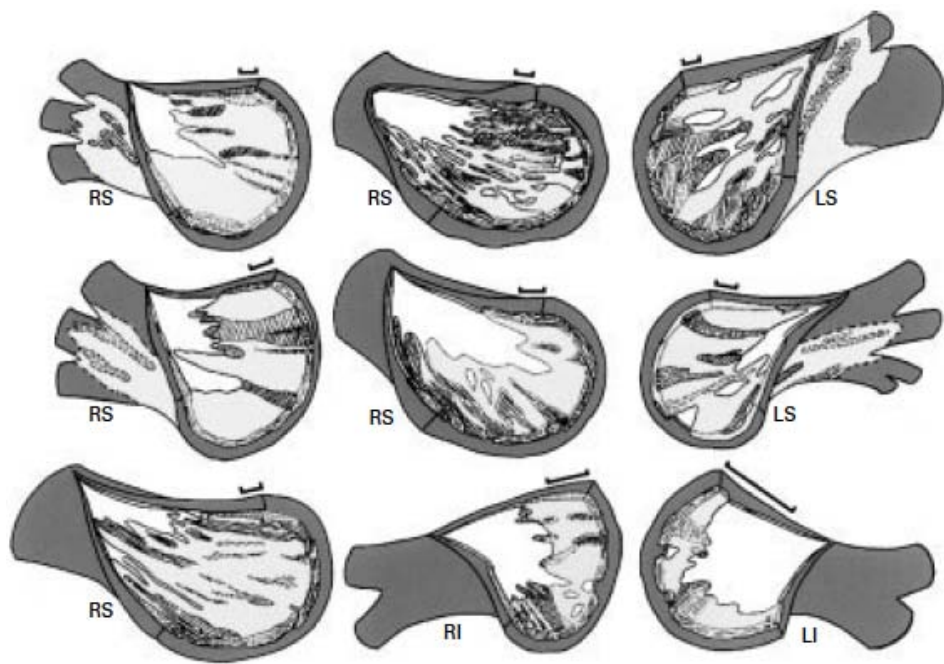


Figura 2. Imagen extraída de Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation (27), en la que se muestra la diferente extensión de las lengüetas musculares en el interior de las venas pulmonares. RS corresponde a la vena superior derecha, LS a la vena superior izquierda, RI a la vena inferior derecha y LI a la vena inferior izquierda. Obsérvese como la extensión de las lengüetas es mayor en las venas superiores que en las inferiores.

El estudio histológico muestra que la transición entre el miocardio auricular y la pared venosa se hace de forma gradual, de modo que las lengüetas musculares se solapan con la capa de músculo liso de las venas pulmonares. Además, la disposición de las bandas de miocitos dentro de las lengüetas musculares es muy compleja, observándose fibras que presentan una orientación circular interconectando con otras que presentan una orientación más longitudinal. Un hallazgo de gran importancia es que algunas lengüetas presentan islotes de tejido fibroso que provocan discontinuidad entre grupos de miocitos. Así pues, tanto la compleja distribución de las bandas musculares como la presencia de islotes fibrosos, explicaría el anisotropismo en la conducción entre los miocitos, favoreciendo fenómenos de microreentrada capaces de iniciar la FA.

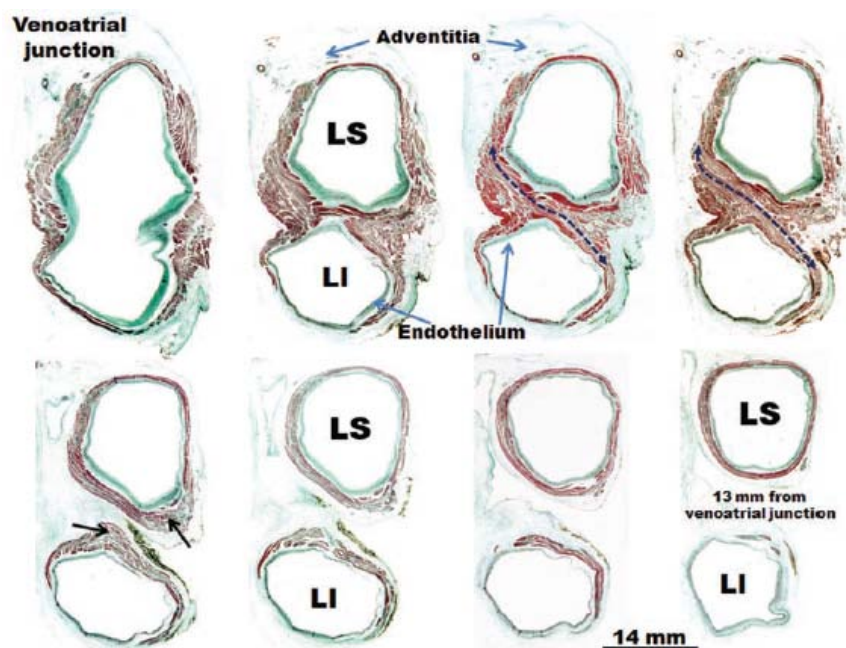


Figura 3. Imagen extraída de Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation (27). En ella se muestra el distinto grosor que las fibras musculares que se proyectan al interior de las venas pulmonares presentan en las venas superiores o inferiores así como en la unión veno-atrial. LS se refiere a la vena superior izquierda y LI a la vena inferior izquierda.

Por otra parte, se ha descrito la presencia de células con actividad de tipo marcapasos dentro de las venas pulmonares que podrían explicar su potencial arritmogénico. Pérez-Lugones et al. describieron la existencia de células similares a las del nodo sinusal, así como células transicionales y células de Purkinje en los pacientes con FA (28). Otros autores han demostrado la presencia de células intersticiales, similares a las descritas por Cajal, en la musculatura de las venas pulmonares. Más recientemente, Levin et al han descrito una población de células con características similares a los melanocitos (29, 30). No obstante, la contribución de estos grupos celulares a la FA está aún por confirmar.

2.1 Anatomía de las venas pulmonares en pacientes con fibrilación auricular

Una cuestión lógica a plantear es si existen diferencias desde el punto de vista anatómico entre los pacientes con y sin FA. Estudios diseñados con este objetivo han mostrado resultados variables. Saito y colaboradores compararon los corazones de 22 pacientes con historia de FA paroxística con los de 17 sin historia de FA, sin encontrar diferencias macroscópicas o histológicas entre los dos grupos (31). Tagawa demostró que las lengüetas musculares de las venas pulmonares inferiores eran más largas en los pacientes con FA, mientras en otro estudio de Kholova se reporta que los pacientes con FA presentan una mayor longitud y grosor de las lengüetas musculares a nivel de la vena pulmonar superior izquierda (32, 33). Hassink y colaboradores encontraron que la extensión de las lengüetas musculares así como el grado de hipertrofia y fibrosis, es mayor en los pacientes con FA que en los pacientes sin la arritmia (34).

Por otra parte, se ha observado la existencia de depósitos de amiloide en las lengüetas de tejido muscular que se introducen en las venas pulmonares, especialmente en las venas superiores y en las derechas (35). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con FA y los que no presentaron la arritmia.

En cuanto al papel de la fibrosis, se ha reportado que los pacientes con FA presentan un mayor componente de fibrosis, principalmente localizado en la periferia de las lengüetas musculares de las venas pulmonares. Esta localización puede deberse a que la parte más periférica de estas lengüetas está peor irrigada por la circulación coronaria y por tanto, sometida a una continua situación de hipoxia que provocaría la progresiva degeneración del miocardio y la aparición de fibrosis. Sin embargo, otra hipótesis plantea que la fibrosis no obedece a un mecanismo necrótico sino degenerativo, con el desarrollo de áreas de colágeno en las que el impulso eléctrico no se propaga de forma uniforme (36). Esto favorecería el fenómeno electrofisiológico de la reentrada y explicaría la mayor frecuencia de arritmias auriculares en la población de mayor edad.

2.2 Otros factores anatómicos relevantes en el desarrollo y mantenimiento de la FA

2.2.1. Papel de la inervación de la AI y las venas pulmonares

El sistema nervioso autónomo ha sido claramente relacionado con el inicio y mantenimiento de la FA. Tanto la AI como las venas pulmonares y la unión veno-atrial, están ricamente inervadas por fibras adrenérgicas y colinérgicas procedentes de grupos ganglionares localizados en la pared posterior de la AI, entre las venas superiores. De hecho,

en estudios experimentales se han utilizado de forma sistemática maniobras de estimulación adrenérgica o colinérgica para inducir FA.

El desequilibrio simpático-vagal altera la duración de la repolarización de los miocitos favoreciendo mecanismos de reentrada que dan lugar a la aparición y mantenimiento de la FA (37). Por otro lado, el influjo autonómico ejerce un papel sobre el remodelado auricular que ha quedado demostrado en diferentes modelos experimentales. Así, por ejemplo, en modelos de insuficiencia cardiaca, se ha observado un aumento de las fibras simpáticas y parasimpáticas sobre la pared posterior de la AI y de las venas pulmonares que favorecen el mantenimiento de la FA. En modelos de ejercicio físico de alta resistencia, se ha observado aumento del tono parasimpático y mayor sensibilidad de los miocitos a la estimulación colinérgica; y finalmente en modelos de apnea obstructiva del sueño se ha identificado un aumento de la activación vagal que produce un acortamiento de los periodos refractarios y predispone a la FA. Por otra parte, también se ha observado en estudios experimentales que el remodelado auricular puede ser en parte reversible cuando se utilizan métodos de modulación del sistema nervioso autonómico (38). La influencia de la inervación autonómica en el desarrollo de la FA ha sido también demostrada recientemente en estudios clínicos. Concretamente, se ha observado que la ablación alrededor de las venas pulmonares disminuye el riesgo de recurrencia de la FA, mediante la abolición de reflejos vagales (39).

2.2.2 Generación de focos ectópicos en otras regiones de la aurícula

Además de las venas pulmonares, se han identificado otros focos ectópicos iniciadores de la FA hasta en el 28% de los casos de FA. Los lugares de origen de dichos focos son la vena cava superior, la pared posterior de la AI, la cresta terminalis, el seno coronario, el ligamento de Marshall, el septo interauricular y la orejuela izquierda (40-45). En estas localizaciones, el mecanismo de inicio y perpetuación de la FA está generalmente

relacionado con la presencia de despolarizaciones tardías (“triggered activity”). Sin embargo, en alrededor de un 4% de pacientes hemos observado que la FA puede ser desencadenada por arritmias supraventriculares reentrantes como la taquicardia intranodal o la taquicardia ortodrómica a través de una vía accesoria(46, 47). En estos casos, el tratamiento de la arritmia supraventricular exclusivamente, puede conseguir el control de la FA.

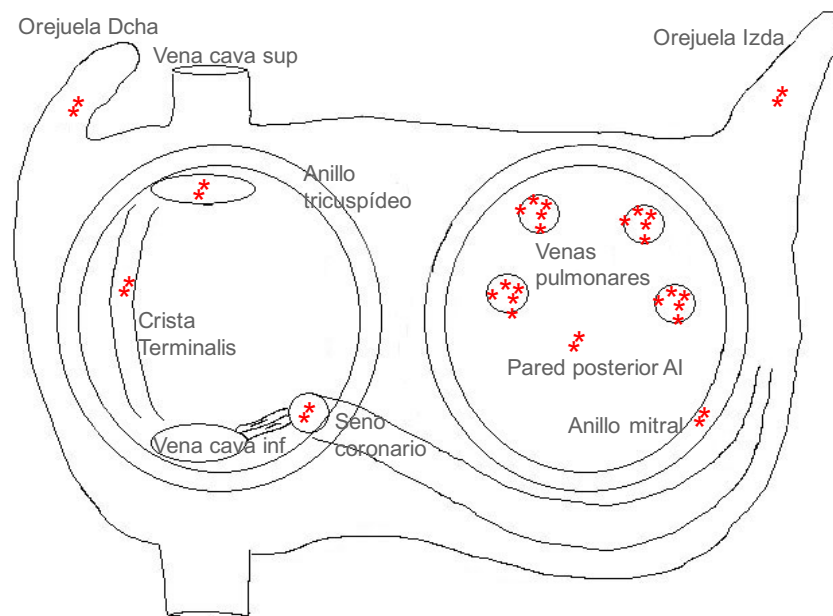


Figura 4. Imagen esquemática de las dos aurículas derecha e izquierda en la que se muestra las diferentes localizaciones anatómicas en las que se han identificado focos ectópicos iniciadores de FA. Obsérvese la mayor cantidad de focos en el interior de las venas pulmonares.

3. Aplicación del conocimiento electrofisiológico y anatómico a la ablación de la FA

La historia de la ablación como tratamiento de la FA se inició en los años ochenta. Cox y colaboradores fueron los primeros en desarrollar y demostrar la eficacia de la ablación quirúrgica (48). Su estrategia de ablación consistía en la realización de varias incisiones en la aurícula con la finalidad de compartimentalizarla en áreas más pequeñas en las que los circuitos de reentrada no pudieran generarse ni perpetuarse. El elevado porcentaje de pacientes que recuperaban el ritmo sinusal (77%) llevó a algunos electrofisiólogos a intentar replicar esta técnica por vía percutánea con catéteres de radiofrecuencia. Sin embargo, no se consiguió reproducir ni la eficacia ni la seguridad del modelo quirúrgico. Posteriormente, la identificación de las venas pulmonares como principal fuente de los focos ectópicos iniciadores de la arritmia supuso el despegue de la ablación como terapia alternativa en el tratamiento de la FA.

El reconocimiento de que la FA es resultado de la interacción entre el trigger y el sustrato arritmogénico ha promovido el desarrollo de dos estrategias de ablación con objetivos claramente diferenciados: 1) la eliminación del “trigger” que inicia la FA y 2) la modificación del sustrato arritmogénico capaz de mantenerla (47, 49).

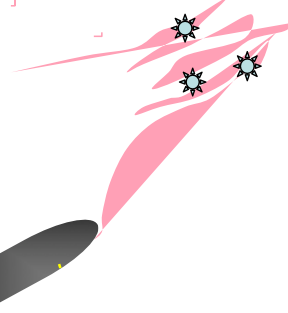
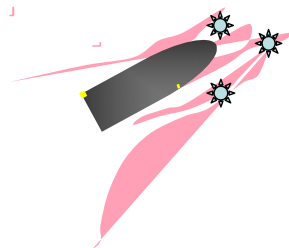
3.1 Eliminación del trigger

El objetivo de esta estrategia era, inicialmente, la ablación directa de los focos ectópicos en el interior de la vena pulmonar (figura 5), pero dicha técnica tiene varias limitaciones. Por un lado, el número indeterminado de focos que pueden existir en una o varias venas y, por otro, la dificultad en reproducir la FA a partir de dichos focos. Debido a

estas circunstancias el procedimiento se prolongaba excesivamente con el riesgo añadido de provocar estenosis de la luz de la vena en el lugar de la ablación. Como consecuencia, la ablación focal en el interior de las venas pulmonares quedó abandonada.

Posteriormente, se propuso una técnica alternativa para la eliminación del trigger consistente en el aislamiento eléctrico de la vena pulmonar mediante aplicaciones en el ostium de la misma (50). Este procedimiento requiere la identificación precisa de los segmentos del ostium de la vena en los que se produce la entrada del frente de activación procedente de la aurícula. Así, la ablación dirigida a estos segmentos daba como resultado la desconexión eléctrica entre la vena pulmonar y la AI.

Ablación directa del foco en el interior de la VP



Ablación ostial de la VP

Figura 5. Evolución de la técnica de ablación propuesta por Haissaguerre. Representación de una vena pulmonar con las prolongaciones musculares y distintos focos ectópicos (triggers) en su interior. De la ablación del trigger en el interior de las venas pulmonares (panel izquierdo) se pasó a la ablación en el ostium de la vena, con la finalidad de conseguir el aislamiento eléctrico de todos los focos presentes en su interior, del resto de la AI (panel derecho).

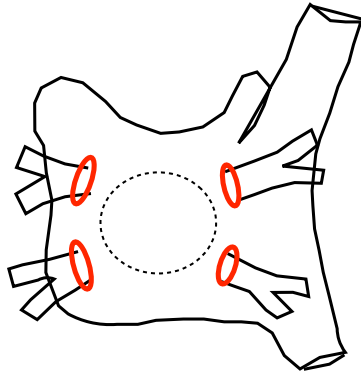
3.2 Modificación del sustrato

De forma paralela al desarrollo de la ablación del trigger, otros autores llamaron la atención sobre la importancia del sustrato arritmogénico. Ndrepepa y colaboradores observaron que, durante la FA, la longitud de ciclo de la actividad auricular era más corta en la pared posterior de la AI que en las venas pulmonares. Además, cuando la FA era sostenida las venas pulmonares se activaban pasivamente a partir de impulsos originados en la pared posterior de la AI (51). De esta forma quedaba patente el importante papel de la pared posterior de la AI como sustrato capaz de mantener la FA. Este concepto ha sido indirectamente validado en estudios clínicos en los que la ablación de la pared posterior cercana a las venas pulmonares ha mostrado mejor resultado clínico.

La técnica para modificar el sustrato (figura 6) consiste en la realización de las siguientes líneas de ablación: a) dos líneas de ablación circunferencial sobre el tejido auricular englobando de forma conjunta las venas pulmonares ipsilaterales, b) ablación lineal uniendo ambas circunferencias en su porción superior y c) ablación lineal entre la circunferencia de las venas izquierdas y el anillo mitral (47). Se acepta como modificación apropiada del sustrato una reducción superior al 75% en el voltaje de los electrogramas locales de la zona de ablación. Con esta técnica se reportó una eficacia clínica superior a la conseguida con la ablación ostial de las venas pulmonares (52). El mecanismo por el cual la modificación del sustrato consiguió un mejor resultado clínico no es bien conocido. Se ha postulado que la mayor extensión de las lesiones de ablación englobaría mayor cantidad de focos ectópicos. Por otro lado, dada la proximidad de los plexos ganglionares, las lesiones de ablación podrían modificar el influjo autonómico a la AI, favoreciendo un mayor control de la arritmia a largo plazo (39, 53).

Eliminación del “trigger”

Ablación ostial



Modificación del “sustrato”

Ablación circunferencial

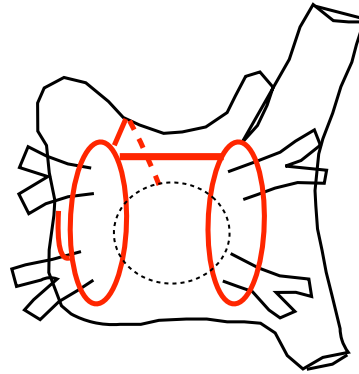


Figura 6. Representación esquemática de las dos estrategias iniciales de ablación de la FA sobre una vista posterior de la AI. La ablación ostial de cada una de las venas pulmonares preconizada por Haisaguerre se dirigía a eliminar los “triggers” y tenía como objetivo el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares de la AI, mientras que la ablación circunferencial desarrollada por Paponne tenía como objetivo la modificación del sustrato anatómico mediante la realización de líneas de ablación amplias alrededor de las venas pulmonares que se conectaban entre sí y al anillo mitral.

Los resultados comparativos de ambas técnicas han sido contradictorios (54, 55). Sin embargo, un estudio randomizado ha demostrado que los resultados más efectivos se obtienen con la ablación circunferencial alrededor de ambas venas ipsilaterales, siempre y cuando se compruebe que se ha conseguido su aislamiento eléctrico (56). Actualmente, esta es la estrategia de elección en la ablación de la FA.

3.3. Otras estrategias de ablación

La elevada tasa de recurrencias, especialmente en pacientes con FA persistente o de larga duración, ha motivado el desarrollo de otras estrategias de ablación con el fin de mejorar los resultados. Algunas de estas técnicas se dirigen a eliminar triggers localizados fuera de las venas pulmonares, aunque la mayoría tienen por objetivo la modificación del sustrato arritmogénico.

3.3.1 Ablación de triggers fuera de las venas pulmonares

Para la identificación de otros focos ectópicos fuera de las venas pulmonares se han utilizado protocolos de estimulación eléctrica, maniobras de estimulación farmacológica (ej. altas dosis isoproterenol) o, incluso, cardioversión eléctrica. Sin embargo, solo en el 20% de los casos se han encontrado focos ectópicos fuera de las venas pulmonares (57). Los sitios de origen de estos focos son la pared posterior de la AI, la vena cava superior, la crista terminalis, el seno coronario, el ligamento de Marshall, la orejuela izquierda y los anillos valvulares, tal como se muestra en la figura 4. En algunos de estos pacientes, la ablación de estos focos ha conseguido la eliminación de la FA.

3.3.2 Ablación de plexos ganglionares

Existen 4 plexos ganglionares en la AI (superior izquierdo, inferior izquierdo, anterior derecho e inferior derecho) que se localizan en la grasa epicárdica próxima al antro de las venas. Para la localización de los plexos ganglionares se utiliza estimulación local de alta frecuencia que provoca una respuesta vagal (58, 59). La aplicación de radiofrecuencia se realiza desde el endocardio y tiene como objetivo la eliminación de la respuesta vagal. Algunos estudios han reportado que la ablación de los plexos ganglionares añadida a otras técnicas puede mejorar el resultado de la ablación (39, 60, 61). Sin embargo, es importante

resaltar que la ablación de los plexos ganglionares desde el endocardio conlleva también la destrucción de miocardio auricular y, por tanto, cierta modificación del sustrato.

3.3.3 Creación de líneas de ablación en la AI

La creación de líneas de ablación en la AI simula el procedimiento quirúrgico de Cox para compartimentalizar la aurícula, y tiene la finalidad de disminuir la masa crítica de tejido necesaria para sostener la FA. Actualmente, el papel de estas líneas de ablación es controvertido y se desconoce cuál debe ser la distribución ideal de las mismas. Sin embargo, las más frecuentes son las realizadas en el techo de la AI entre las venas superiores, entre la línea del techo y la porción anterior del anillo mitral y entre el anillo mitral y la vena inferior izquierda (figura 6). El resultado de los estudios realizados ha mostrado que no aportan un beneficio superior al aislamiento de las venas pulmonares (62). La limitación más importante de esta técnica es la dificultad para conseguir el bloqueo completo de la conducción a través de las líneas, siendo frecuente que queden gaps de conducción que pueden favorecer el desarrollo de otras arritmias auriculares reentrantes. Es por ello que esta estrategia se ha asociado a una mayor tasa de taquicardia o flutter auricular en el seguimiento (63-65).

3.3.4 Ablación de potenciales auriculares fraccionados

En el tejido auricular normal la rápida propagación del impulso eléctrico genera electrogramas de corta duración. Sin embargo, en los pacientes con FA, existen zonas en las que la propagación eléctrica se realiza de forma anormal dando lugar al registro de electrogramas con componentes fraccionados y de larga duración acuñados de forma universal como CFAEs (complex fractionated atrial electrograms). Estas zonas de conducción anormal pueden servir como puntos de anclaje alrededor de los cuales se producen fenómenos de reentrada. La técnica de ablación dirigida a la eliminación de estas

zonas, fue descrita inicialmente por Nademanee quien, con la ablación exclusiva de los CFAEs, reportó un control de la arritmia en el 70 % de los pacientes con FA persistente (66). Sin embargo, estos resultados no han podido ser reproducidos, probablemente debido a la subjetividad que entraña el reconocimiento e interpretación de los CFAEs. Aunque para paliar este problema se han desarrollado y validado algoritmos más refinados, se ha observado que no todos los tipos de fraccionamiento auricular tienen la misma influencia en el mantenimiento de la FA. Otra limitación es que se desconoce la extensión de sustrato que es necesario ablacionar.

El objetivo de la ablación dirigida por la identificación de CFAEs varía en función del tipo de FA que se trate. Así, en los pacientes con FA paroxística el objetivo final ha sido la no-inducibilidad de la arritmia con maniobras de provocación mientras que, en la forma persistente, el objetivo final es la interrupción de la FA durante la aplicación de radiofrecuencia. Esta última se ha relacionado con un mejor resultado clínico en algunos estudios (67-71). En el momento actual, un meta-análisis de 1415 pacientes ha mostrado que la ablación de CFAEs no aporta beneficio sobre el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares en ningún tipo de FA (72).

3.3.5 Ablación de zonas de frecuencias dominantes

La frecuencia dominante obtenida en el análisis espectral de los electrogramas auriculares en un punto concreto de la aurícula, durante la FA, identifica los lugares donde se generan los rotores capaces de sostener la arritmia (73). En base a este concepto, se ha propuesto que la ablación dirigida a los puntos con frecuencias dominantes puede interrumpir la FA (73, 74). Sin embargo, una limitación de esta estrategia radica en la dificultad de identificar con suficiente precisión las zonas de altas frecuencias dominantes y separarlas del resto del sustrato circundante. Un hallazgo interesante es que en pacientes con FA paroxística

las frecuencias dominantes se localizan en las venas pulmonares, mientras en los pacientes con FA persistente se localizan en la aurícula. Los resultados de la ablación, sin embargo, no ha mostrado un beneficio añadido al aislamiento eléctrico de las venas pulmonares (75-77).

3.3.6 Ablación de áreas de bajo voltaje con patrones de activación específicos

Recientemente se ha descrito una nueva estrategia de ablación de la FA basada en la identificación de zonas de fibrosis por criterios de bajo voltaje de los electrogramas locales, que además presentan patrones de activación específicos (78). Los autores reportan que esta estrategia añadida al aislamiento de las venas pulmonares consigue mayor porcentaje de éxito. Sin embargo, la nueva estrategia se evalúa en un estudio observacional que incluye pocos pacientes y se compara con una cohorte histórica. Será importante ver si estos resultados son reproducibles en otros estudios.

3.3.7 Ablación de rotores

La ablación guiada por la identificación de “rotores” es una nueva estrategia evaluada por primera vez en humanos en el estudio CONFIRM (79). El mapeo de los rotores se realiza mediante catéteres de 64 polos y un software específico (FIRM: focal impulse and rotor modulation mapping). La ablación de rotores añadida al aislamiento eléctrico de las venas pulmonares consiguió un porcentaje de éxito mayor (82,4% frente al 44,9%) que parece mantenerse a lo largo del tiempo, según datos de un registro del estudio (80, 81). Sin embargo, a largo plazo, la experiencia de otros centros con esta técnica muestra pobres resultados con solo un 37% de pacientes libres de FA (82). Recientemente se ha reportado que la estrategia dirigida exclusivamente a la ablación de los rotores no es suficiente para reducir la carga de FA tanto en las formas paroxísticas como persistentes (83, 84).

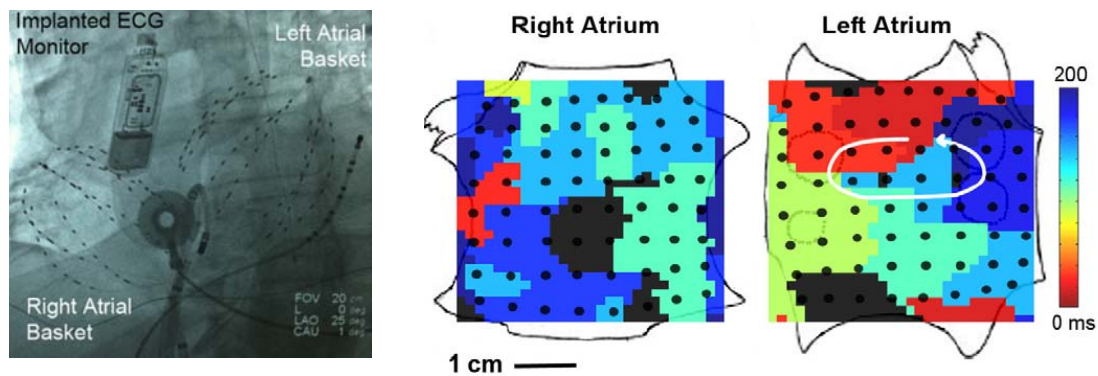


Figura 7. Imagen extraída del estudio CONFIRM (78). Izquierda: Imagen fluoroscópica del mapeo de rotores mediante el posicionamiento de catéteres tipo básquet en ambas aurículas. Derecha: localización de un rotor en la AI.

Haissaguerre y colaboradores han reportado la experiencia en ablación de FA persistente guiada por la identificación de rotores de forma no invasiva. Para ello utilizan mapeo de electrogramas unipolares registrados con 252 electrodos aplicados sobre la superficie torácica. Los patrones de activación obtenidos se proyectan sobre la reconstrucción anatómica por tomografía computarizada de las dos aurículas (figura 8) (85, 86). Los autores reportaron que el 85% de los pacientes se encontraron libres de recurrencia de la FA en un seguimiento de 12 meses. Aunque los resultados son prometedores, esta tecnología está aún en fase de desarrollo.

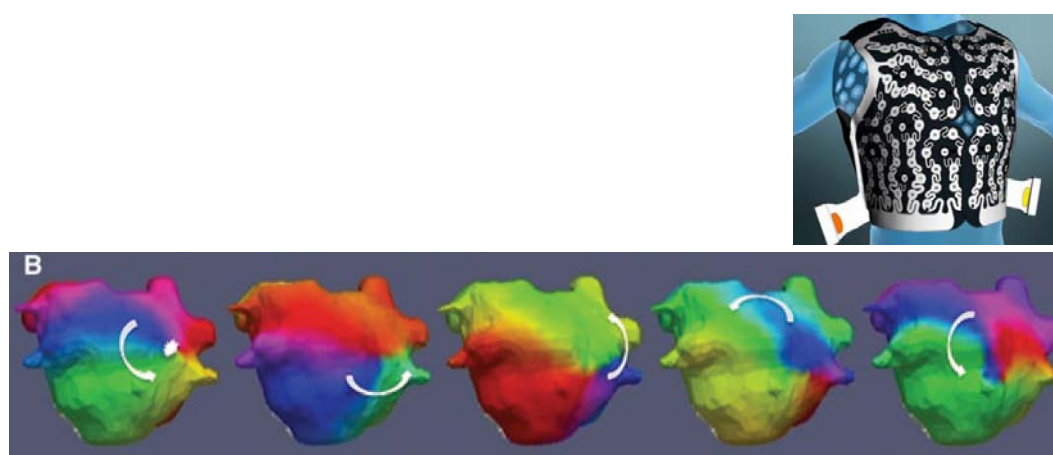


Figura 8. Mapeo no invasivo de la FA mediante la utilización de un chaleco con 252 electrodos aplicados sobre la superficie corporal. Representación de un rotor localizado próximo al ostium de las venas pulmonares derechas sobre la reconstrucción anatómica realizada por tomografía computarizada (81)

3.3.8 Estrategia de ablación escalonada

La estrategia de ablación escalonada consiste en realizar de forma combinada el aislamiento de las venas pulmonares, la realización de líneas de ablación y la ablación de CFAEs (Figura 9). Esta estrategia se ha aplicado sobre todo a pacientes con FA persistente o persistente de larga duración en los que se presupone un mayor sustrato arritmogénico en la AI. El objetivo del procedimiento es la interrupción de la FA durante la ablación y en el caso de que esto no se produzca, se realiza cardioversión eléctrica. En una revisión de la literatura, la ablación escalonada consigue tasas de éxito en pacientes con FA persistente o de larga duración que oscilan entre el 38% y el 62% después de la realización de un solo procedimiento (87). Sin embargo, es un procedimiento complejo y largo que comporta, además, una destrucción extensa de tejido auricular con consecuencias adversas. Entre ellas se ha descrito el aislamiento eléctrico de la orejuela izquierda, que aumenta el riesgo de formación de trombos en su interior.

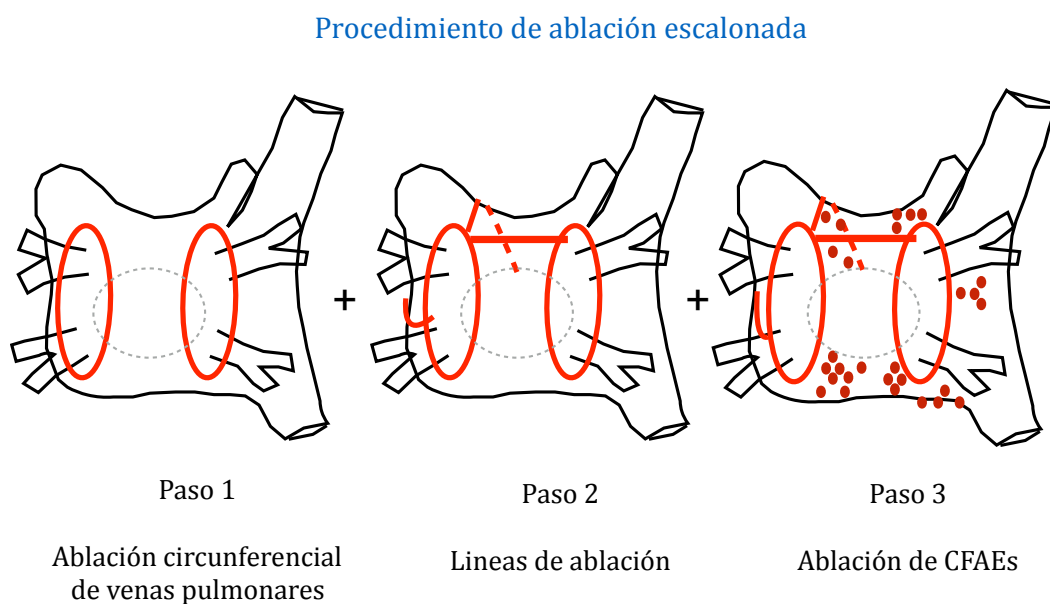


Figura 9. Representación esquemática del procedimiento de ablación escalonada

La revisión sistemática de varios estudios no randomizados en FA persistente o persistente de larga duración muestra que las técnicas de ablación de sustrato entre las que se incluyen la ablación circunferencial de las venas pulmonares, la realización de líneas en la AI y la ablación de CFAEs, aportan resultados muy similares, con tasas de éxito alrededor del 47% (87). Recientemente, se han realizado estudios randomizados que comparan algunas estrategias entre sí (88, 89). De ellos se desprende que el hecho de añadir lesiones en la AI no aporta mayor beneficio clínico al obtenido sólo con el aislamiento circunferencial de las venas pulmonares.

4. Resultados de la ablación con catéter

4.1 Eficacia frente al tratamiento antiarrítmico

Los resultados de la ablación de FA pueden estar influenciados por múltiples factores. Algunos se relacionan con la población de estudio como el tipo de FA, la presencia de comorbilidades, la existencia de cardiopatía asociada o el tamaño de la AI. Otros son relativos a la técnica de ablación empleada, ya que como se ha visto anteriormente hay diferentes estrategias que se utilizan en diferentes laboratorios. Y otros, se refieren al seguimiento de los pacientes e incluyen cómo se definen las recurrencias, cómo se realiza la monitorización de la recurrencia, el uso de fármacos antiarrítmicos o la frecuencia y temporalidad de las re-ablaciones. Todo ello hace que sea difícil la valoración de los resultados y ha llevado a las sociedades científicas a realizar algunas recomendaciones sobre lo que debería ser el seguimiento y la monitorización adecuada de los pacientes, con la finalidad de homogeneizar los resultados (90).

La eficacia y seguridad de la ablación de la FA se ha evaluado en varios estudios randomizados. En ellos se muestra de forma consistente una mayor eficacia de la ablación con catéter, con un seguimiento de más de 12 meses en la mayoría de los estudios (91-98). Es importante resaltar que estos estudios incluyen mayoritariamente pacientes con FA paroxística y sin cardiopatía estructural.

En un meta-análisis que evalúa el resultado de 63 estudios randomizados y no randomizados, la proporción de pacientes libres de FA tras la realización de un único procedimiento se cifra en 57%, y cuando se realizan varios procedimientos en 71% (99). En todos los estudios se demuestra que la ablación es superior al tratamiento antiarrítmico.

El primer estudio randomizado en pacientes con FA persistente tuvo como objetivo primario la ausencia de FA o flutter de más de 24 horas de duración (100). En él se demostró la superioridad de la ablación con catéter sobre el tratamiento antiarrítmico con una diferencia de riesgo absoluta del 26% a favor de la ablación (tasa de éxito del 70% versus 44%), en un seguimiento de 12 meses.

Finalmente, la ablación como primera línea de tratamiento ha sido también evaluada frente al tratamiento antiarrítmico en 2 estudios que incluyeron pacientes con FA paroxística. En ambos se ha observado un resultado favorable a la ablación, que obtiene mayor número de pacientes en ritmo sinusal en el seguimiento, así como mejoría significativa en la calidad de vida (101, 102).

Para evaluar el impacto de la ablación con catéter en la supervivencia y en la tasa de embolismo cerebral se está llevando a cabo el estudio CABANA (Clinical Trials.gov.NCT00911508). Paralelamente, se está realizando el estudio EAST (Clinical Trials.gov.NCT01288352) con el objetivo de comprobar si una estrategia de control de ritmo instaurada de forma precoz, ya sea con ablación o fármacos antiarrítmicos, puede tener un efecto beneficioso sobre el embolismo y la mortalidad cardiovascular.

4.2 Debilidades de la ablación con catéter

4.2.1 Eficacia limitada

La eficacia de un único procedimiento de ablación en el paciente con FA paroxística se estima entre el 60-80%, y en pacientes con FA persistente en el 50-70%. Sin embargo, estos resultados son difíciles de mantener a largo plazo. Después de 5 años de seguimiento, la

tasa de mantenimiento del ritmo sinusal baja hasta el 47% en pacientes con FA paroxística y hasta 20-45% en los pacientes con FA persistente de larga duración (103, 104).

Los mecanismos implicados en la recurrencia de la FA después de la ablación no son bien conocidos y pueden ser múltiples. Sin embargo, el hallazgo comúnmente encontrado en los pacientes sometidos a un segundo procedimiento de ablación es la reconexión eléctrica de las venas pulmonares a la AI. En un estudio randomizado publicado recientemente en el que tras el procedimiento inicial se realizó un nuevo procedimiento a los 3 meses, se observó reconexión de las venas en el 70% de los pacientes que tenían aislamiento completo de las 4 venas pulmonares en el procedimiento inicial (105). El re-aislamiento de las venas reconectadas en un segundo procedimiento de ablación se ha asociado con mayor probabilidad de mantenimiento del ritmo sinusal (106). Ello sugiere que la reconexión de las venas pulmonares es sustrato arritmico suficiente para la recurrencia de la FA y, por otro lado, indica la dificultad para crear una lesión de ablación duradera con la aplicación de radiofrecuencia.

Otros mecanismos que pueden intervenir en las recurrencias de la FA son: la presencia de focos arritmogénicos en otras localizaciones, la modulación autonómica inducida por la ablación previa sobre la AI y las venas pulmonares y el progresivo remodelado eléctrico y estructural de la aurícula como consecuencia de la edad y de otras comorbilidades asociadas. En este sentido, se ha descrito que los pacientes con hipertensión arterial, apnea del sueño o hipercolesterolemia tienen un mayor riesgo de recurrencias tardías de la FA (107, 108).

4.2.2 Complicaciones

La ablación de la FA es uno de los procedimientos más complejos de cuantos se realizan en los laboratorios de electrofisiología y comporta un riesgo no despreciable de complicaciones graves como el taponamiento cardiaco, el embolismo cerebral, la estenosis de las venas pulmonares, la fístula atrio-esofágica e incluso la muerte. La incidencia de complicaciones mayores se ha ido reduciendo con la experiencia de los centros y las mejoras tecnológicas que se han ido incorporando. En el registro europeo realizado en 2005 se reportó una tasa de complicaciones mayores del 6% (109). La experiencia de un centro en 1192 ablaciones de FA mostró una reducción de la tasa de complicaciones mayores al 3,3% con la utilización de ecocardiografía intracardiaca (110). Probablemente, la tasa real de complicaciones mayores pueda situarse entre el 1-5%. Los datos del registro Español de ablación referidos al año 2014 muestran una tasa global de complicaciones mayores y menores del 4,5%, similar a la de años anteriores (111).

4.2.3 Curva de aprendizaje

El aislamiento eléctrico de las venas pulmonares se realiza comúnmente mediante la aplicación de radiofrecuencia punto a punto alrededor de ambas venas ipsilaterales. Esta técnica requiere una importante curva de aprendizaje y la habilidad del operador para crear una lesión estable y continua que garantice la durabilidad del aislamiento eléctrico. Por tanto, es una técnica cuya efectividad es considerada operador-dependiente. Con el fin de simplificar el procedimiento, se han diseñado nuevas tecnologías que pretenden conseguir el aislamiento de las venas pulmonares con una sola aplicación de energía. Estas técnicas incluyen el desarrollo de nuevos catéteres y nuevas fuentes de energía. Actualmente existen catéteres circulares que permiten la aplicación de radiofrecuencia a través de todos sus polos. Entre las nuevas fuentes de energía destacan la crioterapia y el láser cuya aplicación se

realiza a través de catéteres con un balón en la punta que se introduce en el interior de la vena pulmonar (figura 10). La utilización de estas nuevas tecnologías es significativamente menor que la de la radiofrecuencia punto a punto, pero va aumentando progresivamente. En un registro Europeo publicado en 2014 solo un 4% de los laboratorios utilizaban balones de crioterapia y un 0,3% el balón de laser(112). Según los datos del último registro nacional de ablación con catéter, el 27% de las ablaciones de FA en España se realizan con balones de crioterapia (111).

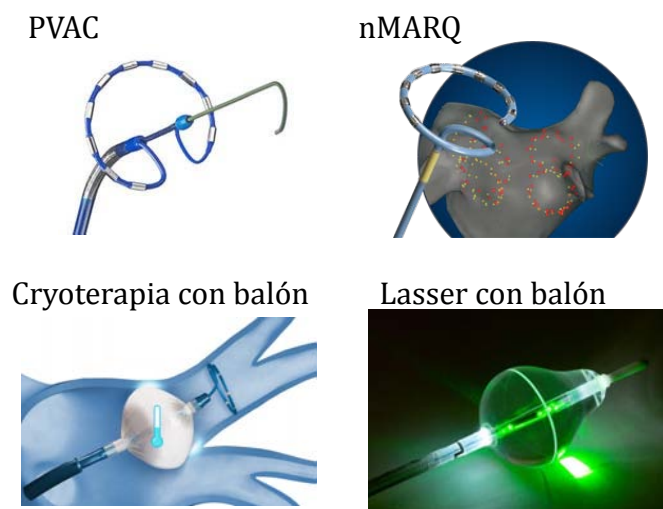


Figura 10: Nuevas tecnologías para la ablación de la FA. Arriba se muestran catéteres con posibilidad de aplicar radiofrecuencia desde todos los polos. Abajo las nuevas fuentes de energía que se liberan a través de catéteres balón.

En resumen, en el momento actual hay evidencia suficiente de la superioridad de la ablación sobre el tratamiento antiarrítmico, sobre todo en pacientes con FA paroxística y corazón estructuralmente normal. Respecto a la estrategia de ablación, existe un amplio consenso en la importancia del aislamiento eléctrico de las venas pulmonares, que se ha convertido en el objetivo principal de la ablación en todos los tipos de FA.

5. Aislamiento eléctrico de las venas pulmonares: el “Gold Standard”

El aislamiento eléctrico de las venas pulmonares incluye idealmente la demostración del bloqueo de la conducción eléctrica desde la AI al interior de la vena (bloqueo de entrada) y desde el interior de la vena a la AI (bloqueo de salida). Para comprobar el aislamiento eléctrico, se utiliza un catéter multipolar circular con el que se registra el potencial eléctrico de la vena pulmonar, y se monitoriza la desaparición o disociación del potencial de la vena durante la ablación (Figuras 11 y 12) (113). Una vez comprobado el bloqueo de entrada, la estimulación desde el catéter circular, en el interior de la vena, permite comprobar el bloqueo de salida de la conducción desde la vena a la AI (Figura 12b). Para demostrar el aislamiento eléctrico en ambas direcciones es imprescindible que el paciente esté en ritmo sinusal.

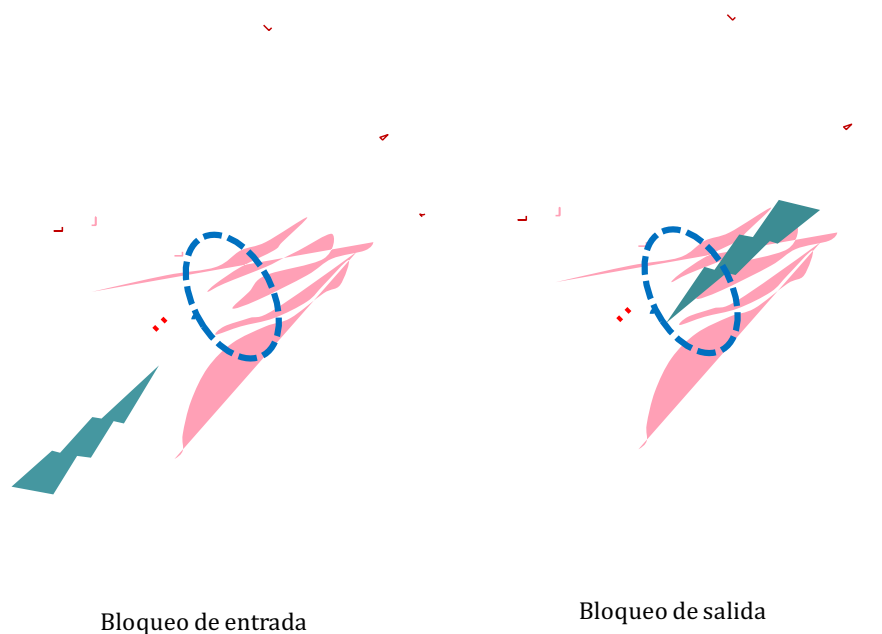


Figura 11. Representación esquemática de los conceptos de bloqueo de entrada y bloqueo de salida con el catéter circular representado en azul en el interior de la VP.

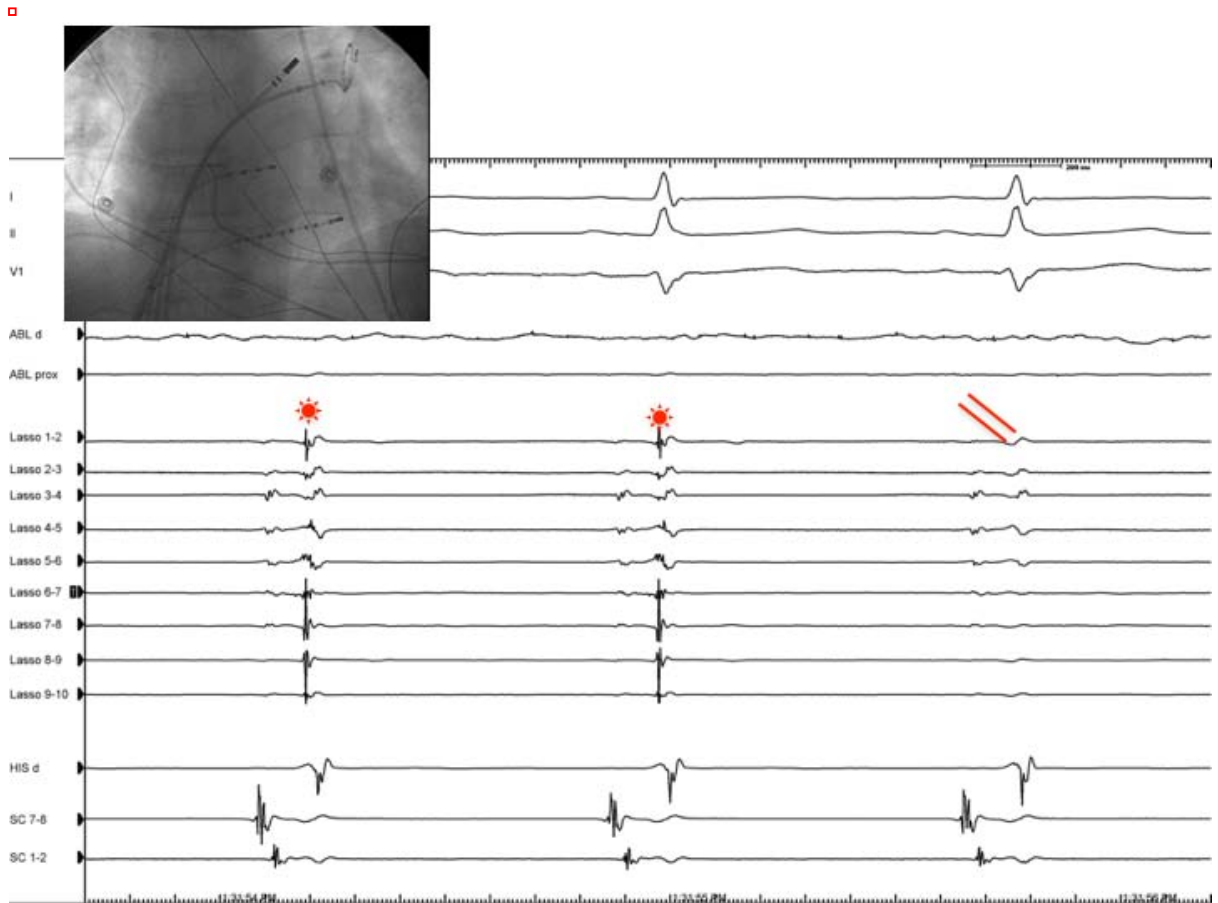


Figura 12a: Demostración de bloqueo de la conducción eléctrica al interior de la vena pulmonar superior izquierda durante la aplicación de radiofrecuencia a nivel de la región superior del antro. El asterisco muestra el potencial de la vena pulmonar que en el tercer latido desaparece confirmándose así el bloqueo de entrada. Se muestra la imagen de fluoroscopia en una vista antero-posterior, con el catéter circular en el interior de la vena pulmonar superior izquierda y el de ablación a nivel de la porción superior del antro de la vena.

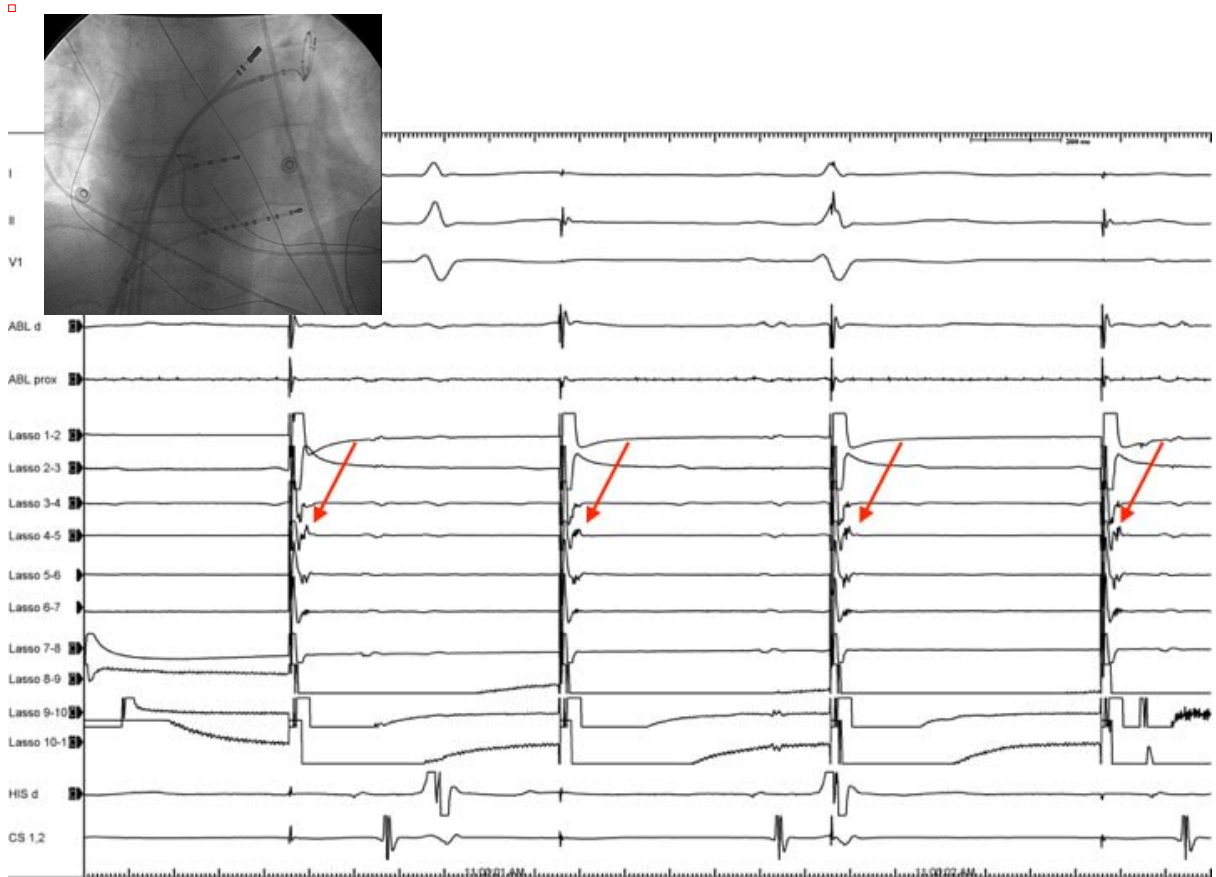


Figura 12b: Demostración de bloqueo de salida de la conducción eléctrica desde la vena pulmonar superior izquierda a la AI. La estimulación desde el catéter circular muestra el electrograma correspondiente a la captura del miocardio local en la vena (flechas) que no es conducida a la AI. La imagen de fluoroscopia en una vista antero-posterior muestra el catéter circular en el interior de la vena pulmonar superior izquierda y el de ablación a nivel de la porción superior del antro de la vena.

5.1 La importancia del bloqueo bidireccional

El bloqueo de entrada ha sido el objetivo comúnmente utilizado para el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares, y es el objetivo recomendado actualmente en las guías de práctica clínica (90). Sin embargo, la demostración de bloqueo de entrada no siempre implica que también exista bloqueo de salida. En un estudio se ha reportado que solo un 58% de las venas en las que se documentó bloqueo de entrada presentaron también bloqueo de salida (114). Otros autores han observado que el bloqueo de entrada no es suficiente para garantizar el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares y que la demostración del bloqueo de salida aumenta la eficacia clínica de la ablación (115). Por tanto, la confirmación del bloqueo bidireccional es importante para asegurar el aislamiento eléctrico y obtener mejores resultados.

Una de las limitaciones de la técnica para comprobar el aislamiento eléctrico es la imposibilidad de colocar el catéter circular de forma estable en alguna de las venas pulmonares. Esto ocurre más frecuentemente en las venas inferiores debido a su menor tamaño y, especialmente, en la vena pulmonar inferior derecha dada su localización anatómica cercana al lugar de la punción transeptal, lo que hace más difícil la manipulación del catéter. En estas situaciones, hemos demostrado que la exploración simultánea de ambas venas ipsilaterales, posicionando el catéter circular en una vena y el de ablación en la otra vena ipsilateral, puede ayudar a confirmar el aislamiento en la vena no accesible (116) (apéndice). Esta confirmación se obtiene si durante la estimulación desde el catéter circular se observa captura del miocardio local de ambas venas, no conducida a la AI. De igual forma, la estimulación en sentido inverso desde el catéter de ablación debe mostrar la captura local en ambas venas y por tanto su aislamiento eléctrico (Figura 13).

La visualización de la captura local puede ser difícil, ya que depende de la extensión y la cantidad de lengüetas musculares en el interior de la vena y del contacto del catéter con dichas lengüetas. Además, el propio artefacto eléctrico de estimulación puede impedir la visualización del electrograma correspondiente a la captura del miocardio de la vena. Sin embargo, el retardo fisiológico de conducción de una vena a la otra facilita la visualización de los electrogramas locales durante la exploración simultánea de las venas superior e inferior (figura 13).

Una información adicional, derivada de la estimulación simultánea de ambas venas ipsilaterales tras su aislamiento de la aurícula, es que cuando la estimulación desde una de las venas captura el miocardio de la otra vena, significa que el impulso eléctrico se propaga de una vena a la otra directamente y, por tanto, implica la existencia de conexión eléctrica entre las dos. Por tanto, la realización de esta maniobra permite identificar la presencia de tejido excitable que conecta eléctricamente ambas venas ipsilaterales.

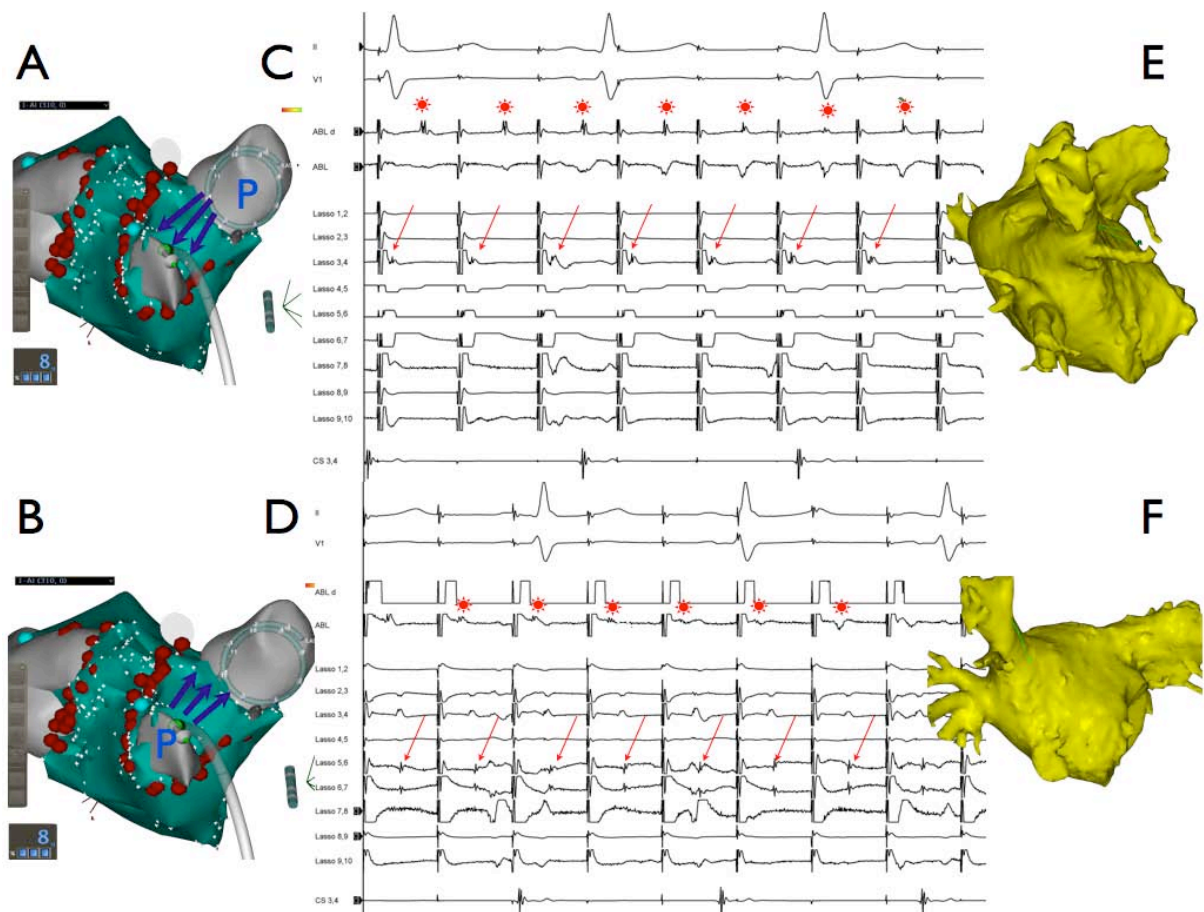


Figura 13: A y B: Reconstrucción anatómica de la AI y venas pulmonares con sistema de navegación CARTO3. C: La estimulación desde el catéter circular situado en la vena pulmonar superior derecha demuestra la presencia de captura local (flechas y asteriscos) en ambos catéteres circular y de ablación situado en la vena inferior derecha. D: La estimulación en sentido inverso, desde el catéter de ablación en la vena pulmonar inferior derecha, muestra igualmente la captura local en ambas venas. Obsérvese el retraso de la conducción de una vena a la otra. E y F muestran la imagen anatómica previamente obtenida con resonancia magnética en la que se observa el reducido diámetro anteroposterior de la vena pulmonar inferior derecha así como su rápida ramificación que hicieron muy difícil la colocación del catéter circular en su interior. P: sitio de estimulación (114)

5.2 Identificación de conexiones eléctricas entre las venas ipsilaterales

La existencia de conexión eléctrica entre las venas pulmonares ipsilaterales fue descrita por primera vez en humanos en un caso clínico (117). En él se describe la dificultad para aislar la vena pulmonar inferior izquierda mediante ablación ostial, debido a la presencia de conexión eléctrica entre las dos venas izquierdas. El aislamiento eléctrico de la vena inferior izquierda solo fue posible mediante la aplicación de radiofrecuencia en la vena superior izquierda.

La observación anterior despertó el interés por identificar las conexiones eléctricas y su influencia en el aislamiento de las venas pulmonares (118, 119). No obstante, la prevalencia de conexiones eléctricas reportadas ha sido baja (14% entre las venas izquierdas y 5,6% entre las venas derechas) debido, probablemente, a la falta de una metodología específica para detectar dichas conexiones. Sin embargo, esta baja prevalencia contrasta con un estudio anatómico que demuestra la presencia de conexiones musculares entre las venas ipsilaterales en más del 80% de los corazones estudiados (120). En él se describe la presencia de bandas musculares que cruzan la región del istmo entre las venas pulmonares ipsilaterales. Su localización es subendocárdica en el 53% de los casos, subepicárdica en el 27% o mixta en el 20%. Otras bandas musculares transcurren longitudinalmente a lo largo de la parte anterior o posterior de las venas en el 40% de los casos. El estudio histológico revela además que las fibras musculares que cruzan el istmo entre las venas, corresponden a tejido muscular ordinario y sugiere que pueden ser el sustrato anatómico de las conexiones eléctricas entre las venas pulmonares.

Partiendo de este conocimiento anatómico, se puede plantear que la ablación circunferencial alrededor de ambas venas ipsilaterales, en la que no se realizan aplicaciones de radiofrecuencia sobre la zona del istmo entre las venas, preservará la conexión eléctrica entre ellas. La identificación de dichas conexiones mediante la maniobra de estimulación previamente descrita permitirá, además, establecer el papel de la zona del istmo como potencial vía de conducción eléctrica entre la vena superior y la inferior. Por otro lado, es posible postular que la presencia de conexiones eléctricas entre las venas pulmonares probablemente traduce la presencia de bandas musculares de mayor entidad y, por tanto, fisiopatología más compleja. En este contexto, los pacientes que presentan conexiones podrían tener una fibrilación auricular más dependiente de fenómenos eléctricos exclusivamente circunscritos a la masa muscular presente en las venas pulmonares. Por el contrario, en los pacientes sin conexiones y, por tanto, con menor masa muscular en la región de las venas, el papel predominante en la fisiopatología de la FA podría estar localizado a nivel extrapulmonar. Por tanto, sería esperable que, en los pacientes con focos predominantemente pulmonares, el procedimiento de ablación circunferencial fuera más efectivo que en los pacientes que presentan focos extrapulmonares. Hasta el momento actual, no existen datos sobre la relación entre la presencia de conexiones eléctricas y la fisiopatología de la FA ni sobre su posible papel en el resultado clínico a largo plazo de los pacientes sometidos al procedimiento de ablación.

Hipótesis

Existen conexiones eléctricas entre las venas pulmonares ipsilaterales que se pueden identificar eficazmente mediante técnicas de estimulación eléctrica local y cuya presencia influye en el resultado clínico del procedimiento de ablación.

Objetivos

Objetivo general

Describir las conexiones eléctricas entre las venas pulmonares ipsilaterales durante la ablación circunferencial de la fibrilación auricular.

Objetivos específicos

1. Conocer la prevalencia de las conexiones eléctricas entre las venas pulmonares ipsilaterales.
2. Describir los diferentes patrones de distribución de las conexiones eléctricas y su relación con las variantes anatómicas de las venas pulmonares.
3. Valorar el impacto de la presencia de conexiones eléctricas entre las venas ipsilaterales en el resultado agudo de la ablación y en la evolución clínica de los pacientes.

Métodos

1. Diseño del estudio

Estudio observacional, de cohortes, prospectivo, en el que se incluyeron de forma consecutiva pacientes sometidos a ablación por radiofrecuencia de las venas pulmonares en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau entre enero de 2013 y enero de 2016. Se recogieron datos demográficos, clínicos y ecocardiográficos, del procedimiento de ablación y del seguimiento clínico en los meses 1,3, 6 y posteriormente cada 6 meses.

2. Población de estudio

La población del estudio está formada por 104 pacientes con historia previa de FA paroxística o persistente, refractaria al menos a un fármaco antiarrítmico de la clase I o III de Vaughan Williams, que fueron referidos a nuestro centro para un procedimiento de ablación de FA. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes antes del procedimiento.

3. Procedimiento de ablación de la fibrilación auricular

3.1 Estudio anatómico mediante técnicas de imagen de la AI y las venas pulmonares

Antes del procedimiento, se realizó un estudio anatómico de la aurícula izquierda y las venas pulmonares con cardioresonancia magnética (RMN) o tomografía computerizada (TAC), en todos los pacientes. Las variantes anatómicas encontradas se definieron como:

- Variante normal: cuatro venas pulmonares con drenaje independiente en la AI.

- Antro común izquierdo: fusión de la vena superior e inferior izquierdas en un orificio común antes de su desembocadura en la AI.
- Antro común derecho: fusión de la vena superior e inferior derecha en un orificio común antes de su desembocadura en la AI.
- Venas accesorias: otras venas generalmente de menor tamaño que la superior e inferior, pero con drenaje independiente en la AI.

3.2 Estudio electrofisiológico

En los pacientes con tratamiento anticoagulante, se interrumpió la anticoagulación oral 3 días antes del procedimiento, iniciándose anticoagulación con Bemiparina sódica o Heparina de bajo peso molecular. En los pacientes sin tratamiento anticoagulante previo, se administró Bemiparina sódica durante dos semanas antes del procedimiento.

El estudio electrofisiológico se realizó en todos los casos con sedación bajo control por un anesthesiólogo.

Se realizó acceso venoso a través de ambas venas femorales. La vena femoral izquierda se utilizó para la introducción de un catéter tetrapolar que se situó en la región del His y un catéter decapolar en el interior del seno coronario. A través de la vena femoral derecha se introdujeron el catéter de ablación y una vaina larga para realización de la punción transeptal. El acceso a la AI se realizó previa punción transeptal utilizando la técnica standard con aguja de Brokenbrough. Una vez realizada la punción transeptal, se introdujo una guía en el interior de una vena pulmonar izquierda, preferentemente en la vena superior izquierda, y se retiró el sistema de punción transeptal hacia la aurícula derecha. Se avanzó el catéter de ablación de punta irrigada (NaviStar-Thermocool Smart-Touch, Biosense Webster

Inc. Diamond, Bar, CA) al interior de la AI a través del orificio de la punción transeptal. Posteriormente se avanzó nuevamente la vaina del transeptal sobre la guía al interior de la AI. A través de dicha vaina se introdujo un catéter de mapeo circular (Biosense Webster Inc. Diamond, Bar, CA) con diámetro variable entre 15 y 25 mm. La vaina se mantuvo perfundida con suero y heparina sódica, si bien se retiró a la aurícula derecha una vez introducido el catéter circular en la AI. Seguidamente, se administró una única dosis de heparina sódica en bolus (100 UI/ Kg).

En los pacientes que presentaron FA, se realizó cardioversión eléctrica externa, una vez obtenido el acceso a la aurícula izquierda, en un intento por realizar el procedimiento durante ritmo sinusal. En aquellos pacientes en los que no se pudo obtener ritmo sinusal, la ablación se llevó a cabo durante FA y se realizó la cardioversión eléctrica una vez realizado el aislamiento circunferencial al final del procedimiento, con el fin de evaluar y verificar el aislamiento de las venas pulmonares durante ritmo sinusal.

3.3 Ablación de las venas pulmonares

El registro de los electrogramas intracavitarios se realizó utilizando el sistema Pruka Cardiolab (General Electric Medical systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) con un filtrado de señales entre 30-500 Hz.

Se realizó reconstrucción de la aurícula izquierda y las venas pulmonares utilizando el sistema de mapeo electroanatómico CARTO3 (Biosense Webster, Inc. Diamond, Bar, CA). La imagen anatómica obtenida previamente por RMN o TAC se fusionó con el mapa electroanatómico. Para conseguir una reconstrucción lo más exacta posible y una buena definición de la región del antro de las venas, se eligieron como puntos anatómicos de referencia para dicha fusión, dos puntos en la pared

posterior de la AI y uno en la pared anterior, todos ellos adyacentes a las venas pulmonares.

La ablación consistió en la aplicación de radiofrecuencia de forma circunferencial englobando ambas venas superior e inferior en cada lado. De forma sistemática el procedimiento se inició con la ablación de las venas izquierdas, excepto en los casos en los que se objetivó extrasistolia frecuente, salvo de taquicardia auricular o inicios de FA con origen en las venas derechas. En ese caso se abordaron antes las venas derechas con la finalidad de disponer de un mayor tiempo de observación desde la ablación hasta la finalización del procedimiento. Durante el abordaje de las venas izquierdas la aplicación de radiofrecuencia se inició a nivel de la pared posterior de la vena inferior izquierda siguiendo una dirección en sentido caudocraneal a lo largo de la pared posterior de la AI y craneocaudal a lo largo de la región anterior de ambas venas pulmonares. Para el abordaje de las venas derechas, la aplicación de radiofrecuencia se inició en la región anterior de la vena superior derecha, siguiendo una dirección en sentido craneocaudal a lo largo de la pared anterior de ambas venas derechas y en sentido caudocraneal a lo largo de la pared posterior (figura 14).

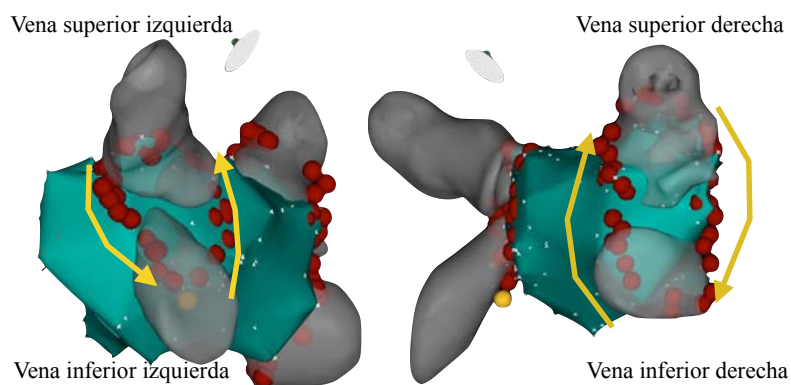


Figura 14. Izquierda. Vista lateral de las venas izquierdas. Derecha. Vista lateral de las venas derechas. Las flechas muestran el sentido en que se realiza la circunferencia de lesión (puntos rojos) alrededor de ambas venas en cada lado.

Los parámetros utilizados para la aplicación de radiofrecuencia fueron 30 W con temperatura límite de 43°C. Durante la aplicación de radiofrecuencia el catéter de mapeo circular se mantuvo, generalmente, en las venas pulmonares superiores.

El objetivo final del procedimiento de ablación fue el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares, con la demostración de bloqueo de entrada de la conducción eléctrica desde la AI hacia el interior de la vena pulmonar y de bloqueo de salida de la conducción eléctrica del interior de la vena pulmonar hacia la AI.

El bloqueo de entrada se definió como la desaparición o disociación de los electrogramas locales de la vena pulmonar en el catéter de mapeo circular, durante ritmo sinusal o durante maniobras de estimulación auricular (Figura 11a). El bloqueo de salida se definió por la ausencia conducción eléctrica hacia la AI durante la estimulación en el interior de la vena pulmonar (Figura 11b). La estimulación en el interior de la vena se realizó a través de cada uno de los dipolos del catéter circular con pulsos de 12 mA de amplitud y 2 mseg de duración.

3.4 Evaluación de la existencia de conexión eléctrica entre las venas pulmonares ipsilaterales después del aislamiento circunferencial

La existencia de posible conexión eléctrica residual entre las venas pulmonares ipsilaterales se evaluó después de comprobar el bloqueo bidireccional de la conducción entre las venas pulmonares y la AI. Es importante aclarar que cuando se menciona el “aislamiento de la vena pulmonar” o se habla de “vena pulmonar aislada” se hace referencia a la conexión eléctrica entre la vena y la AI y no a la conexión eléctrica entre ambas venas ipsilaterales.

La existencia de conexión eléctrica entre las venas pulmonares superior e inferior de cada lado se evaluó mediante la exploración simultánea de ambas venas tal

como se ilustra en la figura 15 (116). Para ello se posicionaba el catéter circular en una de las venas pulmonares y el de ablación en la vena pulmonar ipsilateral, como se muestra en la imagen anatómica de los paneles A y B. La estimulación desde el catéter circular (P en panel A) captura el miocardio local de la vena (flechas) que a su vez se observa en el catéter de ablación situado en la otra vena ipsilateral. La captura local observada en ambos catéteres sin conducción a la AI, demuestra la existencia de conexión eléctrica funcional entre ambas venas ipsilaterales, a pesar del aislamiento eléctrico de las mismas respecto de la AI. El panel B muestra la maniobra en sentido inverso: la estimulación desde el catéter de ablación situado en la vena inferior demuestra, igualmente, la captura local en ambos catéteres y por tanto la conexión eléctrica entre las venas superior e inferior izquierdas. Para comprobar tanto el aislamiento eléctrico de las venas como la existencia de conexión eléctrica entre ellas, se repetía la maniobra de estimulación en ambos sentidos intercambiando la posición de los catéteres.

Durante la maniobra de estimulación, el propio artefacto de la estimulación eléctrica (espícula) puede dificultar la visualización de la captura local tal como puede apreciarse en los paneles A y B de la figura 15. Para minimizar este efecto es importante adaptar el voltaje de la estimulación garantizando, no obstante, la captura del miocardio local. Sin embargo, la exploración de las dos venas de forma simultánea ofrece la ventaja de que, al estimular en una vena y registrar en la otra, el retraso fisiológico en la conducción del impulso de una vena a la otra, hace que los electrogramas locales se separen de la espícula de estimulación y sea más fácil la visualización de los mismos, tal como se aprecia en el panel B de la figura 15.

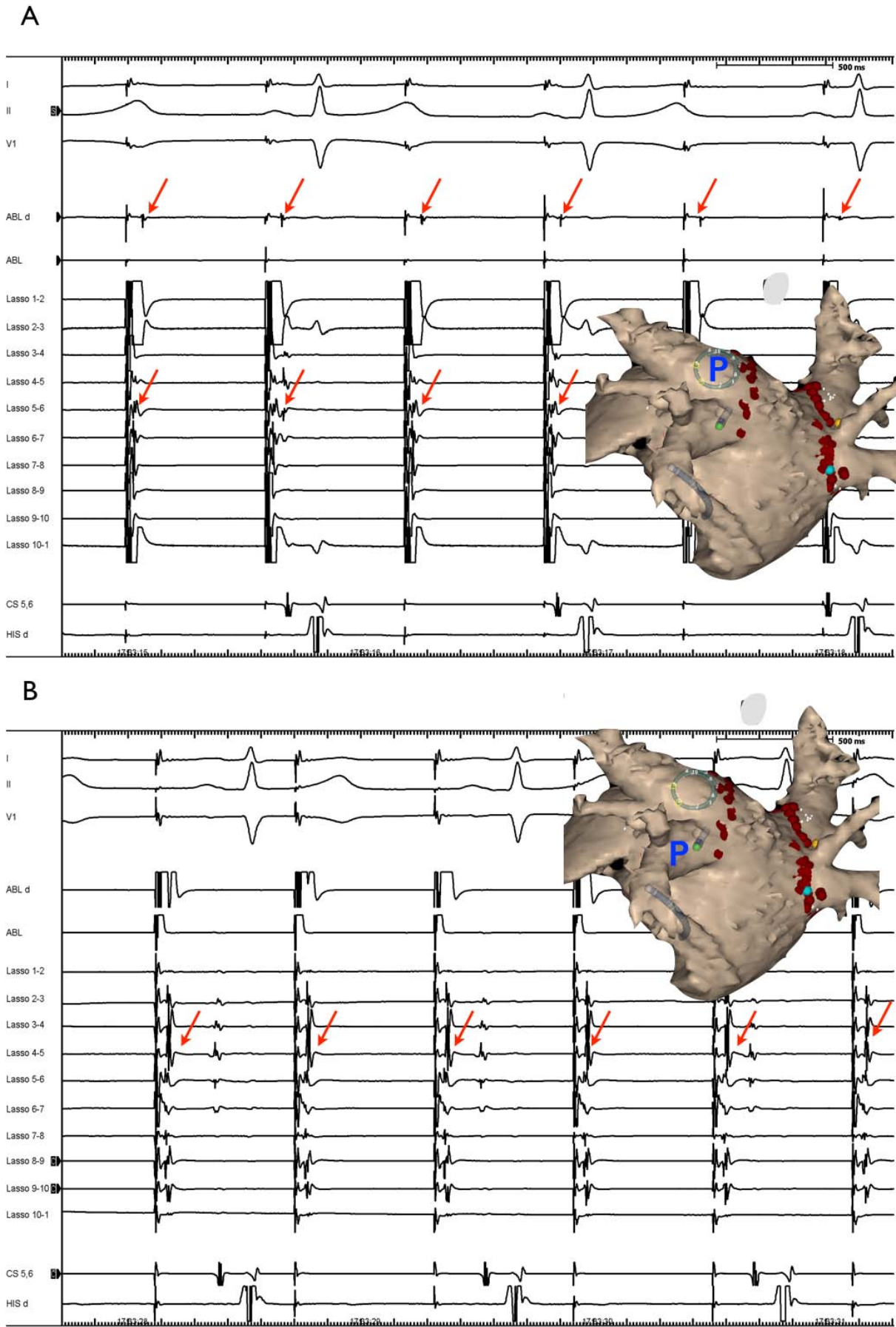


Figura 15. Demostración de conexión eléctrica entre las venas pulmonares izquierdas

En los casos en que se observó actividad arritmogénica espontánea pre o post-ablación (extrasistolia repetitiva, taquicardia de vena o inicios de FA) desde alguna de las venas ipsilaterales con conexión eléctrica entre sí, se planteó de forma empírica la eliminación de la conexión eléctrica, bajo el supuesto de que en el caso de que se produjera un gap de conducción en algún punto de la circunferencia de ablación, la eliminación de la conexión eléctrica limitaría la reconexión con la AI a sólo una de las dos venas pulmonares superior o inferior (figura 16). Para ello se realizaron aplicaciones de radiofrecuencia en el istmo entre las venas ipsilaterales y se confirmó el bloqueo de la conducción entre ambas mediante la maniobra de estimulación descrita.

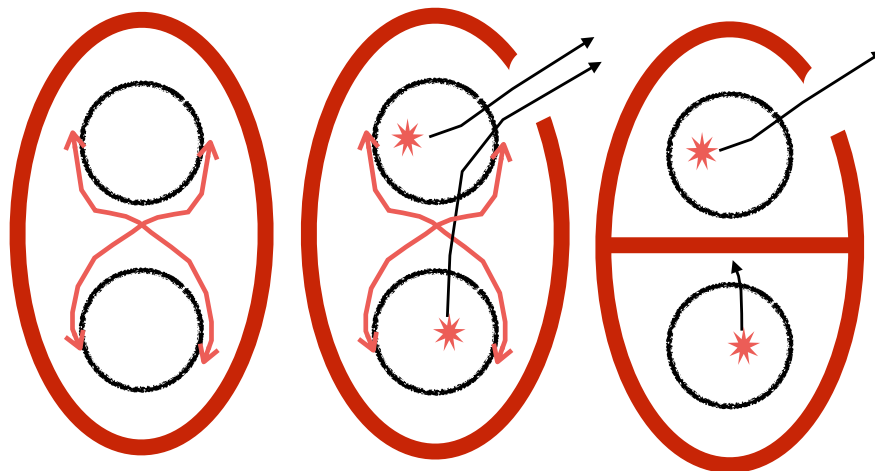


Figura 16. Izquierda: Circunferencia de ablación alrededor de ambas venas ipsilaterales con conexión eléctrica entre sí. **Centro:** Recuperación de la conducción eléctrica en la parte superior derecha de la circunferencia de ablación. En este caso, la presencia de conexión eléctrica entre las venas favorece la reconexión de cualquiera de ellas con la AI. **Derecha:** La eliminación de la conexión eléctrica entre ambas venas sólo limitaría la reconexión a una de las dos venas pulmonares (en este caso la superior). La estrella representa el foco arritmogénico en el interior de la vena.

La figura 17 ilustra la comprobación del bloqueo de la conducción entre ambas venas superior e inferior izquierdas. Tras la realización de la línea de ablación, se observa la desaparición del potencial de vena registrado en el catéter de ablación (estrella en rojo) que confirma la eliminación de la conexión eléctrica.

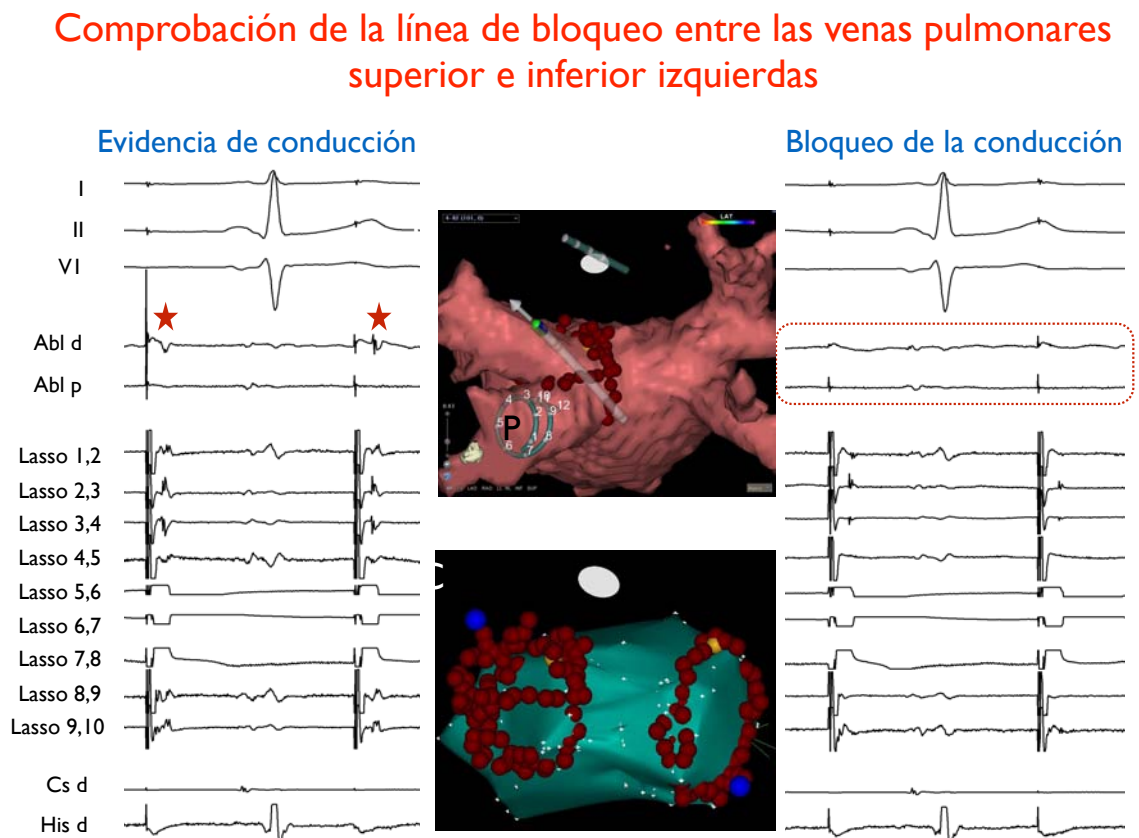


Figura 17. Comprobación de la eliminación de la conexión eléctrica entre las venas pulmonares izquierdas. En el panel izquierdo se muestra la captura del miocardio local en ambas venas y por tanto la conexión eléctrica entre ellas. El panel central muestra la imagen anatómica de las venas pulmonares en una vista posteroanterior con la línea de ablación entre las venas superior e inferior izquierdas. En el mapa anatómico de la imagen inferior se han eliminado las venas pulmonares para visualizar mejor la circunferencia de ablación y la línea en el istmo entre las venas izquierdas. P indica el lugar de estimulación desde el catéter circular situado en la vena inferior izquierda. En el panel derecho se observa la desaparición del electrograma en el catéter de ablación tras la realización de la línea de ablación en el istmo entre las venas, lo que confirma la eliminación de la conexión eléctrica entre ellas.

4. Seguimiento

Se realizó seguimiento clínico en los meses 1, 3, 6 y posteriormente cada 6 meses. En todos los casos se realizó una valoración clínica y registro de holter de 24h. En los primeros 3 meses de seguimiento se mantuvo el tratamiento antiarrítmico. Posteriormente se retiró el tratamiento si el paciente estaba asintomático y no se registraron arritmias en el holter de 24h.

5. Variables del estudio

5.1 Datos demográficos y clínicos

Entre las características basales de los pacientes, se recogieron datos demográficos como el número de historia clínica, fecha de nacimiento, edad y sexo. Entre los datos clínicos se incluyeron la existencia de cardiopatía previa, el antecedente de hipertensión arterial (HTA), el tipo de FA (paroxística, persistente o persistente de larga duración), el tiempo de evolución de la FA, el tamaño de la AI, el número de fármacos antiarrítmicos utilizados antes de la ablación y el antecedente de algún procedimiento de ablación previo.

La anatomía de la AI y las venas pulmonares se clasificó según la definición previamente descrita en (figura 18):

- Variante normal
- Antro común izquierdo
- Antro común derecho

- Venas accesorias

5.2 Datos del procedimiento

En cuanto a los datos obtenidos del procedimiento, se registraron:

- El número de venas pulmonares aisladas
- El número de venas pulmonares en las que se obtuvo captura visible del miocardio local.
- La presencia de conexión eléctrica entre las venas izquierdas o derechas.
- Eliminación de la conexión entre las venas izquierdas o derechas.
- Tiempo de procedimiento.
- Tiempo de fluoroscopia.
- Complicaciones.

5.3 Datos del seguimiento:

Se realizó valoración clínica con ECG y holter de 24h. Según los resultados en cada visita de seguimiento, se clasificó a los pacientes en 3 categorías:

1. Libres de FA sin fármacos antiarrítmicos
2. Libres de FA con fármacos antiarrítmicos
3. Sin cambios clínicos

6. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS Versión 21. Las variables continuas se expresaron como la media con su desviación estándar y la comparación entre grupos se realizó con el test de la T de Student. Las variables categóricas se expresaron como número de casos y porcentajes y la comparación entre grupos se realizó mediante el test de la χ^2 o el test de Fischer según el número de casos en cada categoría. Las variables con valor de $p < 0,20$ y las consideradas clínicamente relevantes, se incluyeron en un modelo de regresión de Cox. El tiempo de seguimiento se calculó desde la fecha del procedimiento hasta la última valoración clínica. Para el cálculo de pacientes libres de eventos se utilizó el análisis de Kaplan-Meier y el log-rank para la comparación entre grupos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

1. Características clínicas de la población del estudio

Se incluyeron en el estudio 104 pacientes remitidos para un procedimiento de ablación de venas pulmonares. La tabla 1 muestra las características clínicas basales de la población de estudio, entre las que destaca el predominio del sexo masculino y de la forma paroxística como la presentación más frecuente de la FA.

Tabla 1. Características clínicas basales

N= 104	
Edad (años)	57±9
Varones/mujeres	86 (83%)/18 (17%)
FA	
Paroxística	91 (88%)
Persistente	11 (11%)
Persistente larga duración	2 (2%)
Duración de la FA (meses)	63±48
HTA	36 (35%)
Cardiopatía estructural	10 (10%)
Isquémica	6
Valvular	2
Taquimiocardiopatía	2
Diámetro de la aurícula izquierda (mm)	43±4
Fármacos Antiarrítmicos (Clase I, Clase III)	1.4±0.6
Historia previa de ablación de FA	24 (23%)

2. Caracterización anatómica de la AI y venas pulmonares

El estudio anatómico previo al procedimiento de ablación mostró la variante anatómica normal en 63 (61%) pacientes, 31 (30%) pacientes tenían un antro común izquierdo, 3 (3%) un antro común derecho y 13 (13%) presentaron venas accesorias, todas ellas en el lado derecho. En la figura 18 se muestran ejemplos de las variantes anatómicas encontradas en el estudio.

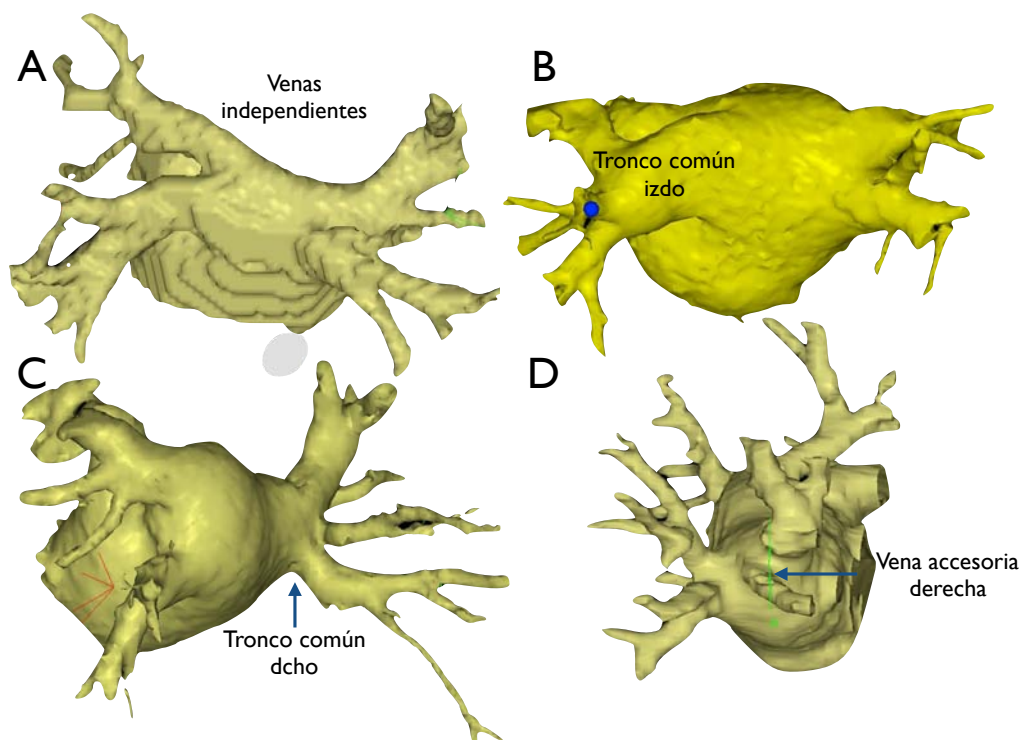


Figura 18. Ejemplos de variantes anatómicas encontradas en el estudio. A. Variante normal con 4 ostia independientes. B. Antro común izquierdo. C. Antro común derecho. D. Vena accesoria derecha

3. Consideraciones para el análisis de resultados

En 24 pacientes (23%) se había realizado un procedimiento previo de ablación de venas pulmonares. En estos casos el objetivo de la ablación se dirige a la identificación de los puntos concretos de reconexión de la vena a la aurícula, y no es necesario realizar toda la circunferencia de ablación alrededor de las venas ipsilaterales. Por otro lado, es posible que en los procedimientos previos se hayan realizado lesiones de radiofrecuencia a nivel del istmo entre las venas ipsilaterales lo que introduciría un sesgo para el objetivo del presente estudio. Por todo ello, se ha centrado el análisis de resultados en los pacientes con un primer procedimiento de FA en los que las lesiones de radiofrecuencia se realizaron circunferencialmente englobando las venas pulmonares ipsilaterales, y no se realizaron aplicaciones en la región del istmo entre las venas. Los pacientes con antecedente de un procedimiento previo se analizan por separado. En el siguiente esquema de la figura 19, se muestra la totalidad de las venas pulmonares abordadas y aisladas, en los pacientes con primer procedimiento de ablación y también en los casos con procedimiento previo.

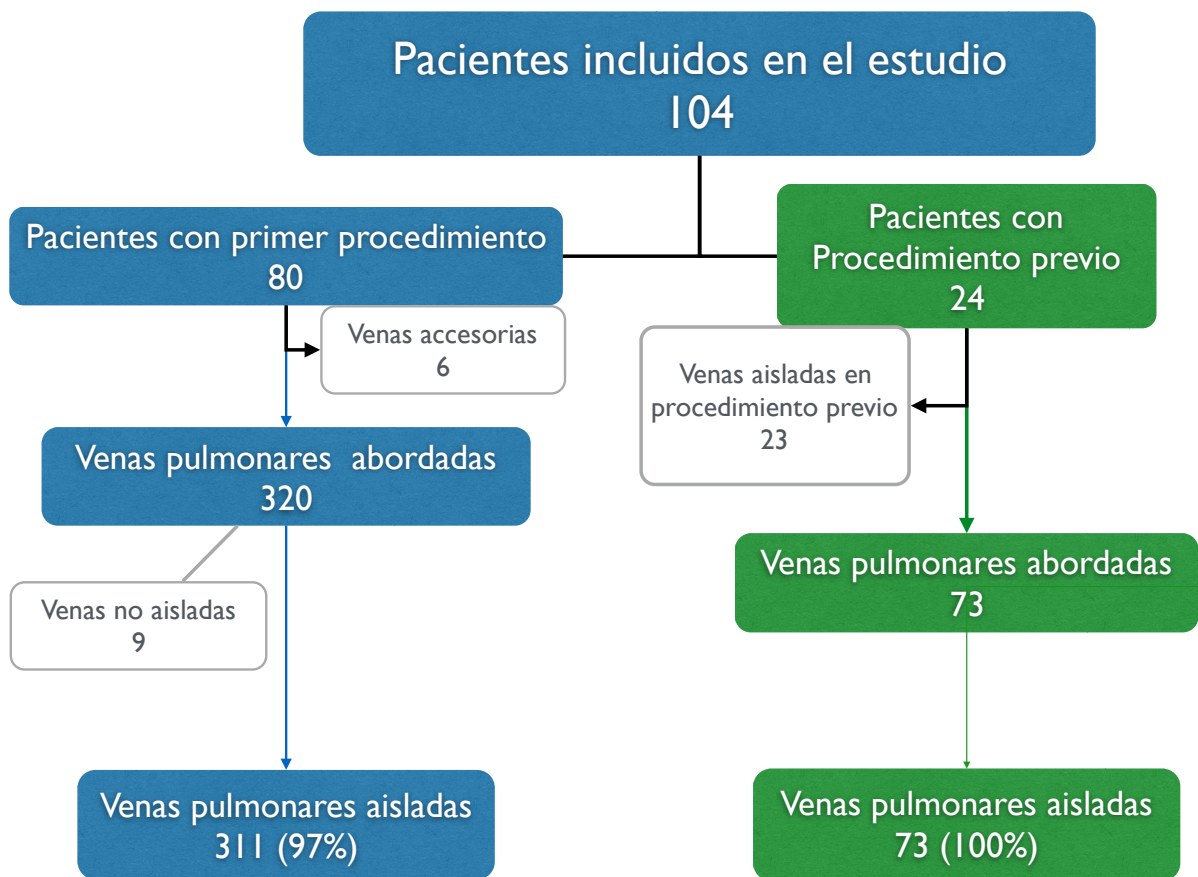


Figura 19. Esquema de las venas pulmonares abordadas y aisladas en función de si se realizó un primer procedimiento de ablación o si eran pacientes con procedimiento previo.

Resultados de la ablación de las venas pulmonares

1. Pacientes con un primer procedimiento de ablación

En los 80 pacientes que se sometieron por primera vez a un procedimiento de ablación de FA, la ablación circunferencial consiguió el aislamiento de todas las venas pulmonares en 73 pacientes (91%). Se abordaron un total de 320 venas pulmonares y 9 venas accesorias derechas de pequeño calibre, que se englobaron de forma conjunta con las venas superior e inferior derecha. Las venas accesorias han sido excluidas del análisis final, dada la dificultad para demostrar su aislamiento eléctrico, debido a la imposibilidad de introducir el catéter circular en su interior. Por tanto, se han considerado para el análisis 320 venas pulmonares.

Demostración del aislamiento eléctrico

Se demostró bloqueo de entrada de la conducción desde la AI al interior de la vena pulmonar en 311(97%) de 320 venas pulmonares abordadas. En todas ellas se demostró, así mismo, bloqueo de salida de la conducción desde la vena pulmonar a la aurícula mediante estimulación secuencial desde todos los polos del catéter circular.

Las venas en las que no se consiguió bloqueo de entrada fueron 1 vena superior izquierda, 3 venas inferiores izquierdas, 1 vena superior derecha y 4 venas inferiores derechas.

Durante la estimulación desde el interior de la vena pulmonar se demostró la captura del miocardio local de la vena, disociado de la AI en 206 (66%) de las 311 venas pulmonares aisladas: 65 venas superiores izquierdas, 50 venas inferiores izquierdas, 51 venas superiores derechas y 40 venas inferiores derechas.

Demostración de conexión eléctrica entre venas ipsilaterales

El estudio de las conexiones eléctricas entre las venas pulmonares ipsilaterales se realizó una vez demostrado su aislamiento eléctrico de la AI. Para ello, se procedió a la exploración simultánea de ambas venas ipsilaterales mediante la maniobra de estimulación descrita. El requisito indispensable para confirmar la existencia de conexión eléctrica entre las venas fue la demostración de la captura del miocardio local en el interior de ambas venas ipsilaterales de forma simultánea.

En 47 (59%) de los 80 pacientes sometidos a un primer procedimiento de ablación se demostró la presencia de conexión eléctrica. Dicha conexión se demostró entre las venas izquierdas en 32 pacientes (40%) y entre las venas derechas en 24 pacientes (30%). Nueve pacientes (11%) presentaron conexión eléctrica en ambos lados, entre las venas pulmonares izquierdas y entre las derechas.

Como se muestra en la tabla 2 no se encontraron diferencias significativas en las variables clínicas y relativas al procedimiento de ablación entre el grupo de pacientes en los que se demostró la existencia de alguna conexión eléctrica entre las venas pulmonares ipsilaterales y el grupo en el que no se evidenciaron conexiones eléctricas.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con primer procedimiento de FA en función de la existencia o no de conexión eléctrica

	Conexión eléctrica (N=46)	No conexión (N=34)	p
Edad (años)	56±8	57±9	0.43
Varones	40/46(87%)	26/34(76%)	0.24
FA			
Paroxística	37 (80%)	31 (91%)	0.31
Persistente	8 (17%)	2 (6%)	0.31
Persistente larga duración	1 (2%)	1 (3%)	0.31
Flutter típico	25 (54%)	19 (58%)	0.8
Duración de la FA (meses)	55±42	58±44	0.82
HTA	16 (34%)	13(38%)	0.81
Cardiopatía estructural	3 (7%)	6 (17%)	0.18
Tamaño de Aurícula izquierda	43±3	42±3	0.30
Fármacos Antiarrítmicos	1.39	1.35	0.5
Duración del procedimiento	144±37	140±33	0.5
Tiempo de escopia	20±9	23±6	0.11

Tabla 2. Características clínicas de la población de pacientes con un primer procedimiento de FA en función de la demostración o no de conexión eléctrica.

Conforme a lo requerido en el estudio, en todos los pacientes en los que se demostró conexión eléctrica se obtuvo captura visible del miocardio local en ambas venas ipsilaterales, de forma simultánea. En 28 pacientes se obtuvo la captura local en ambas venas ipsilaterales pero no de forma simultánea, por lo que se consideró que no había conexión eléctrica entre ellas. Lógicamente, la conexión no pudo demostrarse cuando la captura del miocardio local se obtuvo sólo en una de las venas ipsilaterales o en ninguna de ellas. En la tabla 3 se muestra el número de pacientes en los que se obtuvo captura en ambas venas ipsilaterales, solo en una de ellas o en ninguna.

Tabla 3

Captura local	Venas pulmonares Izquierdas	Venas pulmonares Derechas
En Ambas venas ipsilaterales	48	36
Simultánea	32	24
No simultánea	16	12
En una sola vena ipsilateral	20	19
En Ninguna vena ipsilateral	12	25

Tabla 3. Número de pacientes y venas pulmonares ipsilaterales en las que se obtuvo captura local para la demostración de conexión eléctrica.

Eliminación de la conexión eléctrica entre venas ipsilaterales con actividad arritmogénica espontánea

Se procedió a la eliminación de la conexión eléctrica entre las venas izquierdas en 10 pacientes y entre las venas derechas en 9 pacientes. En todos ellos se demostró que la actividad arritmogénica espontánea se originaba en alguna de las venas con conexión eléctrica entre sí. La eliminación de la conexión eléctrica se consiguió en todos los casos con la aplicación de radiofrecuencia a nivel de la región del istmo entre las venas ipsilaterales. Tal como se ha explicado previamente, y como se ilustra en la figura 17, se utilizó la maniobra de estimulación para confirmar la eliminación de la conexión eléctrica.

Conexiones eléctricas y variantes anatómicas

El estudio anatómico de la AI y las venas pulmonares realizado antes del procedimiento de ablación mediante RMN o TAC, mostró la presencia de 4 venas con ostia independientes en 55 (69%) de 80 pacientes, un ostium común de las venas izquierdas en 22 pacientes (28%), ostium común de las venas derechas en 3 pacientes (4%) y la presencia de venas accesorias en el lado derecho en 9 pacientes (11%).

La distribución de las conexiones eléctricas en las diferentes variantes anatómicas se muestra en la tabla 4. A nivel de las venas pulmonares izquierdas, el hallazgo de conexión eléctrica fue significativamente más frecuente en pacientes con la variante anatómica de un antro común izquierdo que en los pacientes con ostium independientes (OR 1,7; CI 1.1-2.7; p 0,008).

La variante anatómica de un ostium común derecho fue infrecuente entre los pacientes del estudio (3 pacientes) y, por tanto, las conexiones entre las venas pulmonares derechas se encontraron mayoritariamente en pacientes con ostia independientes.

Conexión eléctrica entre las venas pulmonares				
	Venas pulmonares Izquierdas		Venas pulmonares derechas	
	Si	No	Si	No
Ostium común	16	6	1	2
Ostia independientes	16	42	23	54
Total	32	48	24	56

Tabla 4. Distribución de las conexiones eléctricas en las diferentes variantes anatómicas encontradas en el estudio.

Complicaciones

Se produjo una complicación vascular en un paciente que presentó un pseudoaneurisma femoral resuelto con tratamiento conservador.

Seguimiento

De los 80 pacientes sometidos a un primer procedimiento de ablación, se han excluido para el análisis del seguimiento 7 pacientes en los que no se consiguió el aislamiento completo de las 4 venas pulmonares y 3 que se perdieron en el seguimiento. Por tanto, los datos de seguimiento se refieren a 70 pacientes en los que se obtuvo el aislamiento de las 4 venas pulmonares. De ellos, en 42 (60%) se había demostrado alguna conexión eléctrica entre venas ipsilaterales y en 28 (40%) no se pudo demostrar la presencia de conexión eléctrica.

Se ha realizado un seguimiento medio de 15 ± 10 meses (mediana de 14 meses). En base al control clínico y al resultado de la monitorización electrocardiográfica en cada visita, se establecieron 3 categorías de resultado:

- 1) Pacientes libres de FA sin fármacos antiarrítmicos
- 2) Pacientes libres de FA con fármacos antiarrítmicos
- 3) Pacientes sin cambios clínicos

Cincuenta y uno (73%) de los 70 pacientes se clasificaron como libres de FA: 29 (57%) sin fármacos antiarrítmicos y 22 (43%) con fármacos antiarrítmicos. En 19 (27%) pacientes no se consiguieron cambios clínicos significativos.

En el seguimiento de los 42 pacientes en los se demostró alguna conexión eléctrica entre las venas pulmonares ipsilaterales, 23 pacientes (55%) están libres de FA sin tratamiento antiarrítmico, 10 (24%) están libres de FA con tratamiento antiarrítmico y 9 (21%) no han experimentado cambios clínicos relevantes con respecto a la situación basal por la que se indicó la ablación.

De los 28 pacientes sin conexiones eléctricas entre las venas pulmonares ipsilaterales, 6 pacientes (21%) están libres de FA sin tratamiento antiarrítmico, 12 (43%) están libres de FA con tratamiento antiarrítmico y 10 (36%) no han experimentado cambios clínicos con respecto a la situación basal por la que se indicó la ablación.

La figura 21 muestra el porcentaje de pacientes con y sin conexión eléctrica en cada uno de las 3 categorías de resultado (libre de FA sin fármacos antiarrítmicos, libre de FA con fármacos antiarrítmicos y sin cambios clínicos). En las 3 categorías de resultado se

observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en los que se demostró conexión eléctrica entre las venas pulmonares y en los que no se pudo demostrar (p 0,02).

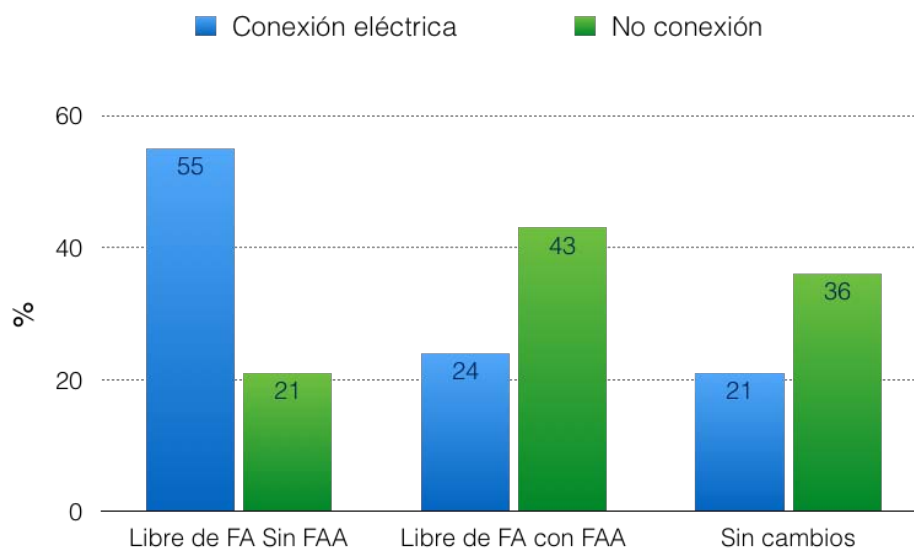


Figura 21: Porcentaje de pacientes en cada grupo de resultado en función de la existencia o no de conexión eléctrica. Valor de p 0,02

El análisis de Kaplan-Meier mostró así mismo, un número significativamente mayor de pacientes libres de FA sin fármacos antiarrítmicos entre los pacientes con conexiones eléctricas demostradas (p 0,005). Se realizó un análisis multivariado mediante regresión de Cox en el que se incluyeron las variables edad, fármacos antiarrítmicos pre-ablación y obtención de bloqueo de salida con demostración de captura local en las 4 venas pulmonares.

Solo la presencia de conexión eléctrica contribuyó de forma significativa a la probabilidad de estar libre de FA sin fármacos antiarrítmicos (HR de 4,2 ; IC 1,5-11,5).

	Hazard Ratio	IC 95%	p
Presencia de conexión eléctrica	4.2	1,5 - 11,4	0,005
Sexo	1.2	0,4 - 3,7	0,7
Fármacos antiarrítmicos	0,37	0,13 - 1,06	0,06
Captura local en todas las venas pulmonares	0,7	0,31 - 1,8	0,5

Tabla 4: Valor de las variables introducidas en el análisis de regresión de Cox. Obsérvese que solo la presencia de conexión eléctrica se asocia a la probabilidad de estar libre de FA sin fármacos antiarrítmicos en el seguimiento.

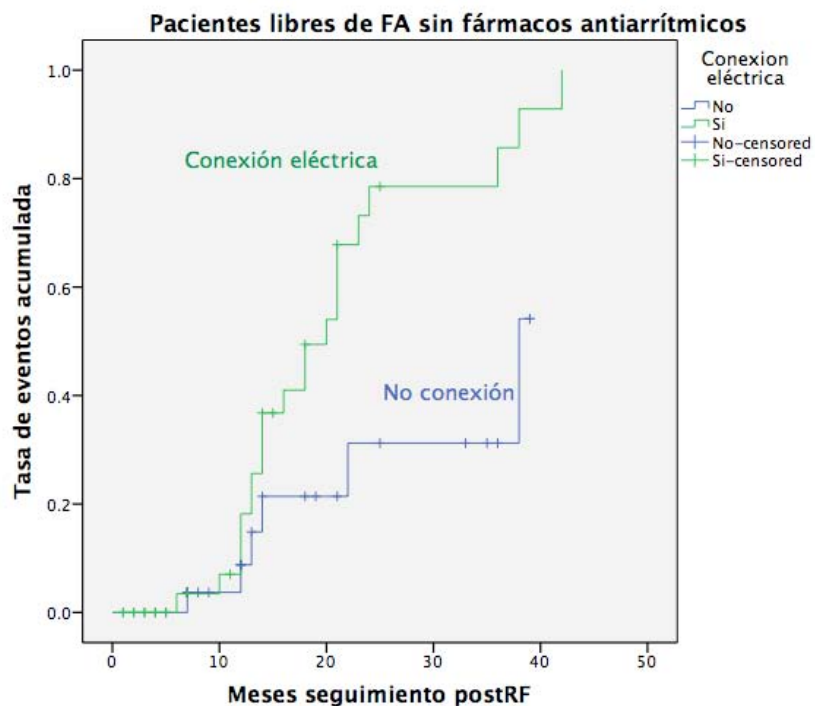


Figura 22: Pacientes libres de FA sin FAA a lo largo del seguimiento en función de la presencia o no de conexiones eléctricas

2. Pacientes con procedimiento de ablación previo

En 24 pacientes del estudio se había realizado previamente ablación de las venas pulmonares. Se demostró la presencia de conexión eléctrica entre las venas pulmonares únicamente en 6 pacientes (25%), uno de los cuales tenía conexión eléctrica en ambos lados.

En 5 de los 6 pacientes se observó la conexión eléctrica entre las venas pulmonares izquierdas. Cuatro de los 6 pacientes presentaban la variante anatómica de ostium común izquierdo. En 3 existía constancia de que en el procedimiento previo se habían realizado aplicaciones de radiofrecuencia en la región del istmo entre las venas.

Solo en 2 pacientes (8%) se demostró conexión eléctrica entre las venas pulmonares derechas. En ellos se habían realizado aplicaciones en el istmo en el procedimiento previo.

En 18 pacientes no se logró demostrar la presencia de conexión eléctrica. Cuatro de ellos habían sido sometidos a 2 o más procedimientos de ablación de FA previos. En 9 existía el antecedente de que se habían realizado aplicaciones en el istmo entre las venas y en el resto no se hacía mención a la aplicación de radiofrecuencia entre las venas.

En la tabla 5 se muestra de forma individualizada las conexiones eléctricas y las variantes anatómicas encontradas en los pacientes con algún procedimiento de ablación previo.

Paciente	Procedimientos previos	Aplicaciones en el istmo VP	Conexión eléctrica	Variante anatómica
1	1	No	Izquierda	4
2	1	NC	Izquierda	OC Izdo
3	1	Si	Izquierda	OC Izdo
4	1	NC	Izquierda	OC Izdo
5	1	Si	Izquierda y Derecha	OC Izdo
6	1	Si	No	4
7	2	Si	No	4
8	1	Si	No	4
9	1	Si	No	4
10	2	NC	No	4
11	2	NC	No	OC Izdo
12	1	Si	No	4
13	1*	Si	No	OC Izdo
14	1	No	No	4
15	1	No	No	4
16	1	NC	No	4
17	1	Si	No	4
18	1	Si	Derecha	OC Izdo
19	1	No	No	OC Izdo
20	5	Si	No	4
21	1	No	No	4
22	1*	Si	No	OC Izdo
23	1	No	No	4
24	1	NC	No	4 + V. Acc

Tabla 5: Descripción de las conexiones eléctricas y variantes anatómicas encontradas en los pacientes con antecedente de un procedimiento previo de ablación. Abreviaturas: VP: Vena pulmonar. NC: no conocido. OC izdo: ostium común izquierdo. V. Acc: Vena accesoria. * Procedimiento previo con balones de crioterapia.

Discusión

Hallazgos más relevantes

El trabajo recogido en esta tesis demuestra que en el 59% de los pacientes sometidos a ablación circunferencial de las venas pulmonares existen conexiones eléctricamente funcionantes entre las venas pulmonares ipsilaterales. Estas conexiones son más frecuentes en los pacientes con la variante anatómica de antro común izquierdo y se asocian a una mejor respuesta clínica a la ablación.

Evidencia de conexiones eléctricas entre las venas ipsilaterales

La identificación de conexiones eléctricas entre las venas ipsilaterales, una vez que las venas han sido aisladas de la AI, sugiere que dichas conexiones se realizan a través de fibras musculares compartidas por ambas venas y no a través del tejido auricular adyacente. Así mismo, la posibilidad de eliminar dichas conexiones mediante la aplicación de radiofrecuencia en el istmo entre las venas sugiere que las bandas musculares que cruzan esta región anatómica proporcionan el sustrato anatómico que permite la conexión eléctrica.

Se encontraron mayor número de conexiones eléctricas entre las venas pulmonares izquierdas (40%) que entre las venas pulmonares derechas (30%). La prevalencia de conexiones eléctricas entre las venas pulmonares derechas, es muy similar a la de conexiones musculares reportada en el estudio anatómico de Cabrera y colaboradores (33%). Sin embargo, el estudio anatómico reporta un número mayor de conexiones musculares (53% de los pacientes) entre las venas izquierdas. No podemos descartar que esta diferencia pueda ser debida a una limitación de la maniobra de estimulación que hemos utilizado. Como ya se ha comentado previamente, el requisito indispensable para la demostración de conexión eléctrica es la visualización de la captura del miocardio local de ambas venas ipsilaterales de forma simultánea. Sin embargo, la visualización del miocardio de la vena puede ser difícil si no hay

una masa muscular crítica. En este sentido, el hallazgo de un número menor de conexiones eléctricas entre las venas derechas es coherente con la menor extensión de las fibras musculares hacia el interior de las venas derechas y, sobre todo, de la vena inferior derecha que se ha reportado en el estudio anatómico. Pero, por otra parte, es posible que la lesión de radiofrecuencia alrededor de las venas pulmonares ipsilaterales pueda afectar a la funcionalidad de una parte de esas fibras musculares y eliminar la conexión eléctrica. Este fenómeno podría ser más marcado en las venas derechas por lo expuesto anteriormente. En un estudio que incluyó 30 pacientes, de los cuales 14 tenían algún procedimiento previo de ablación, se reportó evidencia de captura local en todas las venas pulmonares antes de la ablación mientras que, después de la ablación circunferencial se demostró captura local solo en el 61% de las venas (121). Los autores postulan que la pérdida de la captura local después de la ablación podría ser equivalente a la demostración de captura local con bloqueo de salida y plantean que las lesiones de radiofrecuencia podrían alterar la excitabilidad de las fibras musculares de las venas pulmonares debido a la lesión de las fibras nerviosas procedentes de los plexos ganglionares. En otro trabajo sobre el mismo grupo de pacientes, se reportó un número de conexiones eléctricas entre las venas derechas del 72%, muy superior al reportado en nuestro estudio y al de conexiones musculares reportadas en el estudio anatómico (122). Los autores explican que el mayor número de conexiones eléctricas entre las venas derechas es consecuencia de la realización de una circunferencia de lesión más amplia en el lado derecho, de forma que la conexión entre las venas podría realizarse a través del miocardio auricular englobado dentro de la circunferencia. Además, se ha de destacar que en dicho estudio se excluyeron del análisis aquellas venas pulmonares en las que no hubo evidencia de captura del miocardio local, dando lugar a un mayor porcentaje de conexiones eléctricas.

En el presente trabajo de tesis se planteó la hipótesis de que la estrategia de ablación circunferencial, al no realizar lesiones en la zona del istmo entre las venas ipsilaterales,

permitiría identificar un mayor número de conexiones eléctricas entre dichas venas. En concordancia, el número de conexiones eléctricas encontradas tras la ablación circunferencial es muy superior al reportado en los estudios en los que se utilizó la ablación ostial, en los que solo se observaron un 14% de conexiones entre las venas izquierdas y un 5,6% entre las derechas (118, 119). Este hallazgo, permite sostener que la región del istmo entre las venas y, concretamente las bandas musculares situadas a este nivel, proporcionan el sustrato anatómico sobre el que se establecen las conexiones eléctricas. A favor de esta observación está el hecho de que la ablación de la región del istmo permitiera eliminar de forma fácil las conexiones eléctricas en los pacientes en los que se consideró indicado. Y también, que en los pacientes que habían sido sometidos a algún procedimiento previo de ablación de FA se observara un menor número de conexiones eléctricas (25%). Este dato concuerda con el reportado en otro estudio en el que la ablación del istmo entre las venas se asoció con la ausencia de conexión eléctrica entre ellas (122). Probablemente, el pequeño porcentaje de conexiones eléctricas reportadas en los estudios que utilizaban la estrategia de ablación ostial pueda explicarse por la existencia de fibras musculares de localización subepicárdica y por tanto menos susceptibles de ser lesionadas mediante la ablación desde el endocardio (123).

Distribución de las conexiones eléctricas en relación a las variantes anatómicas de las venas pulmonares

La proporción de variantes anatómicas de nuestro estudio es similar a la de otros estudios de imagen (124). En general, la existencia de cuatro venas pulmonares con ostia independientes (considerada como la variante normal) se ha cifrado en alrededor del 70-75% de los casos, la existencia de ostium comunes izquierdos o derechos entre el 9 y 28% y la presencia de venas accesorias en alrededor del 15-17% (26, 27, 120, 125, 126). La

variabilidad en la proporción de variantes anatómicas observadas puede deberse a la diferente metodología utilizada o bien a pequeñas diferencias poblacionales.

En cuanto a la distribución de las conexiones eléctricas en las diferentes variantes anatómicas, encontramos un mayor número de conexiones eléctricas en el lado izquierdo en aquellos pacientes que presentaban la variante anatómica de un antro común izquierdo. Algunos autores han sugerido que la variante anatómica de un antro común puede favorecer la existencia de conexiones eléctricas entre las ramas superior e inferior a través de las lengüetas de miocardio compartidas entre ambas ramas (127). Sin embargo, otros estudios no han mostrado asociación entre la presencia de conexión eléctrica o muscular y la variante de un antro común (120, 128). Estas discordancias podrían estar en relación con diferencias en las características clínicas de la población incluida en los estudios. Así, por ejemplo, en el estudio anatómico de Cabrera y colaboradores, en el que no se encontró asociación entre la presencia de conexiones musculares y la variante de un antro común, los corazones analizados se obtuvieron de pacientes sin antecedentes de FA y sin cardiopatía estructural. Por el contrario, otros autores han reportado que la variante anatómica de un antro común izquierdo es significativamente más frecuente entre los pacientes con FA y han postulado que podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de la arritmia (129). El potencial arritmogénico de esta variante anatómica como fuente de focos ectópicos desencadenantes de FA ya ha sido demostrado previamente (130). Aunque no se conoce el mecanismo por el cual el antro común izquierdo se relaciona con mayor arritmogenicidad, se ha observado que los focos ectópicos encontrados en esta variante anatómica se originan mayoritariamente en el miocardio que recubre el antro y se ha postulado que la masa muscular a ese nivel puede ser clave en la generación de dichos focos. En este sentido, nuestro hallazgo de un mayor número de conexiones eléctricas en los pacientes con antro común izquierdo es coherente con la existencia de mayor masa muscular a ese nivel y puede justificar el sustrato a partir del cual

se genere la FA. No obstante, es conveniente señalar la falta de consenso que existe en la literatura en la definición de lo que se denomina como antro común. Sabemos que la transición gradual entre el miocardio auricular y el tejido de la vena pulmonar hace que la unión venoatrial sea difícil de precisar. Ello ha generado cierta inconsistencia en las definiciones y algunas discrepancias en la interpretación de la información anatómica (131). Así por ejemplo, la presencia de un antro común corto (<5 mm desde la unión venoatrial a la bifurcación), muy frecuente en las venas izquierdas, se excluye en algunos estudios como variante anatómica y se considera como una variante de la normalidad (126). En nuestro estudio, la clasificación de las variantes anatómicas se efectuó en base al informe de la técnica de imagen obtenida antes del procedimiento.

Impacto de las conexiones eléctrica en el resultado del procedimiento

La estrategia de ablación circunferencial permitió el aislamiento eléctrico del 97% de las venas pulmonares en este trabajo de tesis. En el 91% de los pacientes se consiguió el aislamiento eléctrico de las 4 venas pulmonares. Esta elevada tasa de aislamiento eléctrico ha sido fundamental para realizar la valoración de las conexiones eléctricas entre las venas ipsilaterales.

Numerosas series han reportado, por el contrario, que la ablación circunferencial se acompaña de una baja tasa de aislamiento de las venas pulmonares. Hocini y colaboradores encontraron que tras la ablación circunferencial sólo el 55% de las venas pulmonares estaban aisladas (132). Igualmente, Lémola y colaboradores reportaron que el 80% de los pacientes que estudiaron presentaban conducción eléctrica en una o más venas pulmonares después de la ablación circunferencial (133). Estudios más recientes han mostrado resultados similares y

cifran la tasa de aislamiento de las venas pulmonares, tras la ablación circunferencial, en alrededor del 50% (134, 135). Sin embargo, Ouyang y colaboradores demostraron que con la ablación circunferencial es posible conseguir el aislamiento de todas las venas pulmonares (136). La variable tasa de éxito reportada en el aislamiento de las venas pulmonares ha sido clásicamente atribuida a que la lesión producida por la aplicación de radiofrecuencia es una lesión discontinua o incompleta.

La formación de la lesión de radiofrecuencia depende de factores como el tipo de catéter utilizado, su orientación, su estabilidad, la energía liberada en cada aplicación de radiofrecuencia y la fuerza de contacto con el tejido. De forma experimental, Yokohama y colaboradores fueron los primeros en demostrar la relación directa existente entre la fuerza de contacto con el tejido y el tamaño de la lesión (137). Esta observación promovió inicialmente la introducción del catéter de ablación a través de vainas largas deflectables, para mejorar el contacto y la estabilidad del catéter durante la ablación. Pero, aún más importante, ha dado lugar al desarrollo de catéteres de ablación que incorporan un sensor que aporta información del contacto del catéter con el tejido. Diversos estudios han mostrado que la utilización de esta tecnología se correlaciona con la formación de una lesión más consistente y con una menor tasa de reconexión de las venas pulmonares (138, 139). En nuestro trabajo, uno de los factores que puede haber contribuido a la alta tasa de aislamiento de las venas pulmonares es precisamente, la utilización de catéter de ablación de punta irrigada con sensor de contacto incorporado. Por el contrario, en ningún caso se utilizó el catéter de ablación a través de vainas deflectables.

De la eficacia obtenida en nuestra serie y en otras similares es posible deducir que, cuando se utiliza la estrategia de ablación circunferencial, las aplicaciones en la zona del istmo entre las venas no son necesarias para conseguir el aislamiento eléctrico de ambas

venas ipsilaterales, al menos en la gran mayoría de pacientes. Por tanto, es adecuado replantear el papel que esta zona anatómica puede tener en el manejo de los pacientes con FA.

Papel arritmogénico del istmo entre las venas

La zona del istmo entre las venas ha sido ampliamente estudiada y se ha caracterizado como, a) importante origen de focos ectópicos, b) zona resistente a la ablación y c) zona con mayor posibilidad de recuperación de la conducción tras la ablación.

Un estudio dirigido a explorar qué zonas dentro de las venas pulmonares son más arritmogénicas, identificó el istmo entre las mismas como sitio preferencial de origen de focos ectópicos, tanto espontáneos como inducidos con maniobras de provocación (140). Posteriormente, se ha demostrado que las bandas musculares que cruzan esta zona anatómica corresponden a tejido muscular no especializado, lo que sugiere que su papel consistiría en proporcionar conexión eléctrica, más que en ser fuente de actividad eléctrica espontánea. Nuestro trabajo refrenda el papel del istmo como lugar de conexión eléctrica entre las venas ipsilaterales. Sin embargo, es posible que la compleja arquitectura y disposición de las fibras musculares que cruzan dicha zona, pueda promover fenómenos de micro reentrada capaces de inducir FA, justificando así el carácter arritmogénico que se la ha atribuido en estudios previos.

La baja tasa de aislamiento eléctrico reportada en varios estudios con la ablación circunferencial ha llevado muy frecuentemente a realizar aplicaciones en el istmo entre las venas (141). Como resultado, dicha zona se ha descrito como un área resistente a la ablación con catéter y, también, con mayor probabilidad de recuperación de la conducción eléctrica después de la ablación (134, 142). Probablemente, esto puede ser explicado por la existencia

de fibras musculares con mayor grosor que dificultan la creación de una lesión transmural definitiva y permanente. También hay que tener en cuenta que el istmo es una zona en la que puede ser difícil obtener el contacto adecuado del catéter con el tejido, lo que limita la capacidad para realizar una lesión de forma eficiente.

En los casos en que la ablación circunferencial consigue el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares no parece haber un argumento válido para sostener la necesidad de la ablación en el istmo. En nuestro trabajo y en otros, se ha justificado la ablación en dicha zona en base a la presunción de que, si en el seguimiento se recupera la conducción en algún punto de la circunferencia de ablación, la ablación del istmo limitaría la reconexión a sólo una de las venas pulmonares (figura 14) (135). Desde nuestro punto de vista, este argumento presupone la existencia de conexión eléctrica entre las venas y por tanto añade valor a nuestra estrategia de identificar la conexión eléctrica y confirmar su eliminación mediante la maniobra de estimulación que se utiliza en este trabajo. Así, en nuestro estudio, la identificación de la conexión eléctrica permitió, por un lado, limitar la ablación en el istmo a sólo aquellos pacientes con evidencia de conexión eléctrica y actividad arritmogénica en alguna de las venas conectadas y, por otro lado, evitar la ablación en los pacientes en los que no se demostró conexión eléctrica. Creemos que esta estrategia guiada por criterios electrofisiológicos puede contribuir, cuando menos, a evitar complicaciones.

En base a la existencia de conexión eléctrica y de actividad arritmogénica en las venas que se demostraron conectadas, la ablación en el istmo entre las venas se realizó sólo en 11 pacientes de nuestra serie. Por tanto, no es posible extraer información sobre el impacto que la ablación en el istmo puede tener en el seguimiento clínico de los pacientes. Sin embargo, dos estudios randomizados, uno de ellos multicéntrico, han evaluado el impacto que la ablación sobre el istmo entre las venas ipsilaterales tiene en el resultado de la ablación de FA

(135, 143). Los pacientes fueron randomizados a ablación circunferencial exclusivamente, o a ablación circunferencial con aplicaciones en el istmo entre las venas. En ambos estudios se demostró que la ablación del istmo no aporta beneficio clínico sobre la ablación circunferencial con aislamiento eléctrico de las venas pulmonares. Cabe resaltar que mientras en el estudio en que participó un solo centro se consiguió el aislamiento eléctrico del 100% de las venas pulmonares, en el estudio multicéntrico el 44% de los pacientes randomizados a ablación circunferencial requirieron de la ablación en el istmo para conseguir el aislamiento eléctrico de las venas. Para explicar este fenómeno los autores aluden a aspectos técnicos y anatómicos. En los aspectos técnicos es de destacar que solamente en el 28% de los pacientes se utilizaron catéteres con sensor de contacto, lo que podría justificar la baja tasa de aislamiento eléctrico de las venas pulmonares. En cuanto a los factores anatómicos, el estudio reporta una mayor dimensión del istmo entre las venas izquierdas en los pacientes que precisaron la ablación del istmo para conseguir el aislamiento eléctrico, y sugiere que esos pacientes podrían tener conexiones más complejas o fibras musculares con una localización más epicárdica a ese nivel. Sin embargo, el análisis de los resultados clínicos de dicho estudio aporta un hallazgo muy interesante; los pacientes en los que sólo se realizó ablación circunferencial presentaron un mejor resultado clínico que los pacientes en los que se realizó ablación del istmo entre las venas. Para explicar este hallazgo, los autores plantean que los pacientes que requirieron la ablación del istmo entre las venas podrían tener anatomías menos favorables en las que el contacto del catéter con la circunferencia de ablación fuera más difícil y, además, presentar conexiones musculares más complejas en el istmo entre las venas. En este sentido, el resultado del seguimiento de nuestros pacientes aporta un nuevo dato que puede ayudar a reconocer el verdadero papel del istmo entre las venas, en la FA: la presencia de conexiones eléctricas entre las venas ipsilaterales se asocia a un mejor resultado clínico en nuestra serie.

Impacto de la presencia de conexiones eléctricas en el resultado clínico

En este trabajo se aporta un nuevo hallazgo que merece ser considerado. La identificación de conexiones eléctricas entre venas ipsilaterales, tras su aislamiento eléctrico de la AI, se relaciona con una evolución clínica más favorable. El número de pacientes libres de FA sin fármacos antiarrítmicos durante el seguimiento, es significativamente mayor en los pacientes con conexión eléctrica demostrada que en los que no se pudo demostrar conexión eléctrica. Este hallazgo va a favor de que la aplicación de radiofrecuencia sobre la región del istmo, una vez demostrado el aislamiento de las venas, no es necesaria, incluso aunque se demuestre conexión eléctrica entre ellas.

Los mecanismos por los cuales la identificación de las conexiones eléctricas entre las venas ipsilaterales confiere un mejor resultado clínico, son difíciles de explicar. Sin embargo, este hallazgo nos lleva al planteamiento de las siguientes hipótesis:

- 1) La demostración de conexión eléctrica entre las venas ipsilaterales, tal como se realiza en este trabajo, puede determinar de forma más fiable el aislamiento eléctrico al explorar simultáneamente la vena superior e inferior. Durante la maniobra de estimulación, la propagación de la conducción eléctrica de una vena a otra, pero no a la aurícula, permite explorar la totalidad de la circunferencia de ablación alrededor de las venas y podría indicar una lesión de ablación más continua y completa alrededor de ambas venas pulmonares. Por el contrario, cuando no existe evidencia de conexión, la exploración por separado de ambas venas podría dejar sin explorar alguna zona de la circunferencia de ablación y, por tanto, sin detectar algún gap de conducción. A favor de este razonamiento está el

hecho de que en nuestro estudio la existencia de conexión eléctrica se asoció a un mejor resultado clínico en el seguimiento, mientras que la confirmación de bloqueo de salida con demostración de captura local en todas las venas pulmonares no. Así pues, la identificación de conexión eléctrica podría interpretarse como marcador indirecto de una lesión más continua y eficaz en el momento de la ablación. La importancia de la continuidad de la lesión ha sido demostrada en estudios experimentales en los que se ha observado que gaps de tamaño inferior a 1 mm pueden permitir la conducción de impulsos eléctricos, tanto durante FA, como durante maniobras de estimulación (144). Recientemente, se ha publicado un estudio multicéntrico en el que los pacientes fueron randomizados a la realización de una circunferencia de ablación completa o, incompleta dejando intencionadamente un gap de conducción en la circunferencia de ablación alrededor de las venas pulmonares (105). En él se demuestra que la recurrencia de FA es menor cuando se realiza el aislamiento de las venas pulmonares mediante una circunferencia de ablación completa que cuando queda un gap de conducción en la línea de ablación. Si la hipótesis que planteamos fuese cierta, la demostración de conexión eléctrica tal como se hace en nuestro trabajo podría servir para asegurar la continuidad de la línea de ablación en el momento del procedimiento o lo que es lo mismo, la ausencia de gaps de conducción a su través. Sin embargo, no es posible saber si la continuidad de esa lesión se corresponde también con una lesión más duradera a lo largo del seguimiento. Para comprobar este punto sería necesario realizar un nuevo procedimiento en todos los pacientes, que en nuestro estudio no se ha contemplado. No obstante, en el estudio randomizado comentado previamente, se realizó un nuevo procedimiento de ablación a los 3 meses que mostró que el 70% de los pacientes presentaban

recuperación de la conducción en la línea de ablación a pesar de haberse realizado una circunferencia de ablación completa, y solo el 30% tenían las 4 venas pulmonares aisladas. Hay que señalar que la definición de aislamiento eléctrico utilizada en dicho estudio fue la obtención de bloqueo de entrada, únicamente.

2) La segunda hipótesis que planteamos es que la demostración de conexión eléctrica pueda identificar aurículas en las que el sustrato arritmogénico se localiza predominantemente en las venas pulmonares, frente a otras en las que el sustrato arritmogénico predominante sea extrapulmonar. Ello explicaría el mejor resultado clínico obtenido solo con el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares, en los pacientes que tienen alguna conexión eléctrica demostrada. Por el contrario, el hecho de que la conexión no pueda ser demostrada, podría implicar la existencia de otro sustrato arritmogénico en el que el aislamiento de las venas pulmonares por sí solo no fuera suficiente para conseguir un buen resultado clínico.

La investigación actual sobre el sustrato arritmogénico de la FA está focalizada en el estudio de la fibrosis que se produce en la aurícula como consecuencia del remodelado estructural. En general, en pacientes con FA persistente la cantidad de fibrosis es mayor que en pacientes con FA paroxística. Sin embargo, la localización y extensión de la fibrosis es variable de unos pacientes a otros (145). Así, pacientes que presentan FA “solitaria” pueden tener un importante sustrato fibrótico ya en el momento del debut de la FA, mientras otros con años de evolución de la arritmia no desarrollan una fibrosis significativa (146). Esto podría explicar por qué la ablación circunferencial de las venas pulmonares siendo eficaz en la mayoría de pacientes con FA paroxística, no lo es en todos y, además, puede ser efectiva en algunos pacientes con FA persistente.

Durante la ablación, el substrato fibrótico puede ser visualizado como áreas de bajo voltaje. Algunas estrategias de ablación se han dirigido al abordaje de esas áreas mediante la realización de líneas de ablación que, sin embargo, han mostrado pobres resultados clínicos. En algunos estudios se ha utilizado la cardioresonancia para la identificación y localización de la fibrosis, pero esta técnica de imagen requiere de una experiencia importante y hay dudas sobre la reproducibilidad de los resultados (147). En la hipótesis que planteamos, la imposibilidad de identificar la conexión eléctrica debido a la ausencia de captura del miocardio local de la vena, podría traducir un menor componente de masa muscular, de forma que en esos pacientes el beneficio clínico del aislamiento eléctrico de las venas pulmonares sea menor. Si esta hipótesis fuese cierta, su aplicación en la práctica podría llevar a desaconsejar o evitar la realización de sucesivos procedimientos de re-ablación en pacientes con las características clínicas de nuestra población de estudio, en los que no se han demostrado conexiones eléctricas. Por el contrario, la presencia de conexión, al traducir la presencia de una mayor masa muscular en la región de las venas pulmonares, podría influir positivamente en la decisión de realizar un nuevo procedimiento de re-ablación en el caso de recurrencia de la FA.

En resumen, la identificación de la presencia de conexiones eléctricas entre las venas ipsilaterales es de utilidad para confirmar el aislamiento de las venas pulmonares y podría traducir la integridad de la línea de ablación durante la ablación circunferencial. Por otro lado, podría ayudar a estimar de forma individualizada el substrato arritmogénico predominante en pacientes con características clínicas similares a nuestra población de estudio. Estas hipótesis se han de validar en futuros estudios.

Limitaciones del trabajo

La principal limitación de este trabajo de tesis radica en la imposibilidad de detectar correctamente la captura local en algunas venas, lo que puede haber supuesto una infraestimación de la cantidad de conexiones eléctricas detectadas. No obstante, con el fin de salvar esta limitación se intercambiaron las posiciones de los catéteres en las venas ipsilaterales y, en aquellas en que no fue posible introducir el catéter circular, se exploraron sistemáticamente cada uno de los cuadrantes de la vena pulmonar con el catéter de ablación, asegurando el contacto del catéter con el tejido. Así mismo, se realizó una exhaustiva valoración del registro eléctrico durante la maniobra, modificando la ganancia y velocidad de la señal. Además, se realizó estimulación desde el interior de la vena a frecuencias crecientes (hasta ciclo de 200 ms) que, al separar el electrograma capturado del artefacto de estimulación, facilita la visualización de la captura local, sobre todo cuando ésta es de baja amplitud.

Desde el punto de vista del procedimiento, podría parecer que la valoración simultánea de ambas venas pulmonares durante la maniobra de estimulación requiere un tiempo de exploración adicional que podría alargar el procedimiento. Sin embargo, cuando se realiza de forma sistemática permite minimizar la manipulación de catéteres en la AI y podría evitar potenciales complicaciones sobre todo relacionadas con la manipulación del catéter circular. Por otro lado, en nuestros procedimientos no se realizan sistemáticamente maniobras de provocación farmacológica y, por tanto, la actividad arritmogénica detectada en algunas venas fue espontánea. Ello explica el bajo número de pacientes en los que se decidió la ablación del istmo entre las venas ya que se requería, por un lado, la presencia de conexión y por otro, la presencia de actividad arritmogénica en las venas con conexión.

El seguimiento de los pacientes en base a la clínica y la realización de Holter de 24h previo a cada visita, puede haber llevado a sobreestimar el número de pacientes sin FA, puesto que no se puede descartar la presencia de algún episodio de FA asintomática. Sin embargo, la valoración de los pacientes en las 3 categorías de resultados que se detallan en este trabajo se ajusta a la práctica de seguimiento comúnmente utilizada en la clínica. De las 3 categorías de resultado establecidas, la categoría de pacientes libres de FA sin fármacos antiarrítmicos es la que probablemente refleja más fielmente el buen resultado de la ablación en tanto en cuanto, la supresión del fármaco es un hecho objetivo que pone de manifiesto el convencimiento del médico y también del paciente con respecto a la eliminación de la FA. Por el contrario, el grupo de pacientes libres de FA con fármacos antiarrítmicos podría estar sobrestimado al incluir algunos pacientes que mantienen el tratamiento antiarrítmico a pesar de no haberse documentado crisis de FA, por propia preferencia del paciente.

Conclusión

1. En pacientes sometidos a ablación de fibrilación auricular, después del aislamiento eléctrico mediante la estrategia de ablación circunferencial, el 59% de los pacientes presentan evidencia de conexión eléctrica entre alguna de las venas ipsilaterales, con una mayor frecuencia de conexiones eléctricas en el lado izquierdo que en el derecho (40% versus 30%).
2. Las conexiones eléctricas encontradas en el lado izquierdo fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que presentaron la variante anatómica de un antro común izquierdo que en los que presentaron venas pulmonares con ostia independientes.
3. La estrategia de ablación circunferencial, sin realizar aplicaciones en el istmo entre las venas, permite el aislamiento eléctrico del 97% de las venas pulmonares en nuestra serie.
4. La demostración de conexión eléctrica se asocia con un mayor porcentaje de pacientes libre de FA sin fármacos antiarrítmicos en el seguimiento clínico.

Bibliografía

1. 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-9N.
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98(10):946-52.
3. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2006;119(5):448 e1-19.
4. Miyasaka 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;114(2):119-25.
5. Dell'Orfano JT, Patel H, Wolbrette DL, Luck JC, Naccarelli GV. Acute treatment of atrial fibrillation: spontaneous conversion rates and cost of care. *Am J Cardiol.* 1999;83(5):788-90, A10.
6. Halinen MO, Huttunen M, Paakkinen S, Tarssanen L. Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the Sotalol-Digoxin-Quinidine Trial). *Am J Cardiol.* 1995;76(7):495-8.
7. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Piepoli M. Safety of oral propafenone in the conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo-controlled multicentre study. *Int J Cardiol.* 1999;68(2):187-96.
8. Galve E, Rius T, Ballester R, Artaza MA, Arnau JM, Garcia-Dorado D, et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(5):1079-82.
9. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M, Bhatta L, Hynes J, Samii S, et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *Am J Cardiol.* 2003;91(6A):15D-26D.
10. Nattel S. Experimental evidence for proarrhythmic mechanisms of antiarrhythmic drugs. *Cardiovasc Res.* 1998;37(3):567-77.
11. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J.* 1964;67:200-20.
12. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res.* 1977;41(1):9-18.
13. Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Schalij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res.* 1988;62(2):395-410.

14. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2000;101(2):194-9.
15. Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, Chen J, Samie FH, Jalife J. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2001;103(21):2631-6.
16. Li D, Zhang L, Kneller J, Nattel S. Potential ionic mechanism for repolarization differences between canine right and left atrium. *Circ Res*. 2001;88(11):1168-75.
17. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-68.
18. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1669-77.
19. Goette A, Arndt M, Rocken C, Spiess A, Staack T, Geller JC, et al. Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2000;101(23):2678-81.
20. Lendeckel U, Arndt M, Wrenger S, Nepple K, Huth C, Ansorge S, et al. Expression and activity of ectopeptidases in fibrillating human atria. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(6):1273-81.
21. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1997;336(13):905-11.
22. Nakajima H, Nakajima HO, Salcher O, Dittie AS, Dembowski K, Jing S, et al. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor-beta(1) transgene in the heart. *Circ Res*. 2000;86(5):571-9.
23. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66.
24. Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation*. 2003;107(13):1816-21.
25. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*. 1966;34(3):412-22.
26. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(11):1525-33.

27. Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, Farre J, Anderson RH, Sanchez-Quintana D. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart*. 2001;86(3):265-70.
28. Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF, et al. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(8):803-9.
29. Morel E, Meyronet D, Thivolet-Bejuy F, Chevalier P. Identification and distribution of interstitial Cajal cells in human pulmonary veins. *Heart Rhythm*. 2008;5(7):1063-7.
30. Levin MD, Lu MM, Petrenko NB, Hawkins BJ, Gupta TH, Lang D, et al. Melanocyte-like cells in the heart and pulmonary veins contribute to atrial arrhythmia triggers. *J Clin Invest*. 2009;119(11):3420-36.
31. Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11(8):888-94.
32. Tagawa M, Higuchi K, Chinushi M, Washizuka T, Ushiki T, Ishihara N, et al. Myocardium extending from the left atrium onto the pulmonary veins: a comparison between subjects with and without atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(10):1459-63.
33. Kholova I, Kautzner J. Anatomic characteristics of extensions of atrial myocardium into the pulmonary veins in subjects with and without atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(6):1348-55.
34. Hassink RJ, Aretz HT, Ruskin J, Keane D. Morphology of atrial myocardium in human pulmonary veins: a postmortem analysis in patients with and without atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(6):1108-14.
35. Steiner I, Hajkova P, Kvasnicka J, Kholova I. Myocardial sleeves of pulmonary veins and atrial fibrillation: a postmortem histopathological study of 100 subjects. *Virchows Arch*. 2006;449(1):88-95.
36. Spach MS, Boineau JP. Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections: a major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(2 Pt 2):397-413.
37. Ogawa M, Zhou S, Tan AY, Song J, Gholmieh G, Fishbein MC, et al. Left stellate ganglion and vagal nerve activity and cardiac arrhythmias in ambulatory dogs with pacing-induced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(4):335-43.
38. Sheng X, Scherlag BJ, Yu L, Li S, Ali R, Zhang Y, et al. Prevention and reversal of atrial fibrillation inducibility and autonomic remodeling by low-level vagosympathetic nerve stimulation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):563-71.
39. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(3):327-34.

40. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, Lin WS, Yu WC, Ueng KC, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation*. 2000;102(1):67-74.
41. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*. 2003;107(25):3176-83.
42. Johnson N, Danilo P, Jr., Wit AL, Rosen MR. Characteristics of initiation and termination of catecholamine-induced triggered activity in atrial fibers of the coronary sinus. *Circulation*. 1986;74(5):1168-79.
43. Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, Peter CT, Chen PS. Vein of marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;101(13):1503-5.
44. Kurotobi T, Iwakura K, Inoue K, Kimura R, Okamura A, Koyama Y, et al. Multiple arrhythmogenic foci associated with the development of perpetuation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):39-45.
45. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Mohanty S, Horton R, et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122(2):109-18.
46. Sauer WH, Alonso C, Zado E, Cooper JM, Lin D, Dixit S, et al. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia in patients referred for atrial fibrillation ablation: response to ablation that incorporates slow-pathway modification. *Circulation*. 2006;114(3):191-5.
47. 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;100(11):1203-8.
48. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Ferguson TB, Jr., Cain ME, Lindsay BD, et al. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA*. 1991;266(14):1976-80.
49. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7(12):1132-44.
50. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*. 2000;101(12):1409-17.
51. Ndrepepa G, Schneider MA, Karch MR, Weber S, Schreieck J, Schomig A, et al. Pulmonary vein internal electrical activity does not contribute to the maintenance of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(6):1356-62.

52. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102(21):2619-28.
53. Nakagawa H, Scherlag BJ, Patterson E, Ikeda A, Lockwood D, Jackman WM. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6(12 Suppl):S26-34.
54. Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, Schreieck J, Ndrepepa G, Dong J, et al. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation*. 2005;111(22):2875-80.
55. Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation*. 2003;108(19):2355-60.
56. Arentz T, Weber R, Burkle G, Herrera C, Blum T, Stockinger J, et al. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3057-63.
57. Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Marchlinski FE. Mechanisms underlying sustained firing from pulmonary veins: evidence from pacing maneuvers and pharmacological manipulation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(8):1120-9.
58. Po SS, Nakagawa H, Jackman WM. Localization of left atrial ganglionated plexi in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(10):1186-9.
59. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, Yamanashi WS, Patterson E, Po S, et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2005;13 Suppl 1:37-42.
60. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Turov A, Shirokova N, Katritsis DG. Left atrial ablation at the anatomic areas of ganglionated plexi for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(10):1231-8.
61. Katritsis DG, Giazitzoglou E, Zografos T, Pokushalov E, Po SS, Camm AJ. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: a randomized study. *Heart Rhythm*. 2011;8(5):672-8.
62. Tamborero D, Mont L, Berruezo A, Matiello M, Benito B, Sitges M, et al. Left atrial posterior wall isolation does not improve the outcome of circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(1):35-40.
63. Sawhney N, Anousheh R, Chen W, Feld GK. Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with segmental pulmonary vein isolation as an initial approach to ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(3):243-8.
64. Chae S, Oral H, Good E, Dey S, Wimmer A, Crawford T, et al. Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights,

results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(18):1781-7.

65. Ouyang F, Ernst S, Vogtmann T, Goya M, Volkmer M, Schaumann A, et al. Characterization of reentrant circuits in left atrial macroreentrant tachycardia: critical isthmus block can prevent atrial tachycardia recurrence. *Circulation*. 2002;105(16):1934-42.

66. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2044-53.

67. Rostock T, Steven D, Hoffmann B, Servatius H, Drewitz I, Sydow K, et al. Chronic atrial fibrillation is a biatrial arrhythmia: data from catheter ablation of chronic atrial fibrillation aiming arrhythmia termination using a sequential ablation approach. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(5):344-53.

68. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(11):1138-47.

69. Oral H, Chugh A, Good E, Wimmer A, Dey S, Gadeela N, et al. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. *Circulation*. 2007;115(20):2606-12.

70. Elayi CS, Verma A, Di Biase L, Ching CK, Patel D, Barrett C, et al. Ablation for longstanding permanent atrial fibrillation: results from a randomized study comparing three different strategies. *Heart Rhythm*. 2008;5(12):1658-64.

71. O'Neill MD, Wright M, Knecht S, Jais P, Hocini M, Takahashi Y, et al. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1105-12.

72. Providencia R, Lambiase PD, Srinivasan N, Ganesh Babu G, Bronis K, Ahsan S, et al. Is There Still a Role for Complex Fractionated Atrial Electrogram Ablation in Addition to Pulmonary Vein Isolation in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation? Meta-Analysis of 1415 Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(5):1017-29.

73. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jais P, Vaidyanathan R, Hsu LF, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2005;112(6):789-97.

74. Jarman JW, Wong T, Kojodjojo P, Spohr H, Davies JE, Roughton M, et al. Spatiotemporal behavior of high dominant frequency during paroxysmal and persistent atrial fibrillation in the human left atrium. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(4):650-8.

75. Arenal A, Datino T, Atea L, Atienza F, Gonzalez-Torrecilla E, Almendral J, et al. Dominant frequency differences in atrial fibrillation patients with and without left ventricular systolic dysfunction. *Europace*. 2009;11(4):450-7.

76. Atienza F, Almendral J, Jalife J, Zlochiver S, Ploutz-Snyder R, Torrecilla EG, et al. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. *Heart Rhythm*. 2009;6(1):33-40.
77. Verma A, Lakkireddy D, Wulffhart Z, Pillarisetti J, Farina D, Beardsall M, et al. Relationship between complex fractionated electrograms (CFE) and dominant frequency (DF) sites and prospective assessment of adding DF-guided ablation to pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation (AF). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(12):1309-16.
78. Jadidi AS, Lehrmann H, Keyl C, Sorrel J, Markstein V, Minners J, et al. Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Targeting Low-Voltage Areas With Selective Activation Characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(3).
79. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(7):628-36.
80. Narayan SM, Baykaner T, Clopton P, Schricker A, Lalani GG, Krummen DE, et al. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: extended follow-up of the CONFIRM trial (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1761-8.
81. Miller JM, Kowal RC, Swarup V, Daubert JP, Daoud EG, Day JD, et al. Initial independent outcomes from focal impulse and rotor modulation ablation for atrial fibrillation: multicenter FIRM registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(9):921-9.
82. Buch E, Share M, Tung R, Benharash P, Sharma P, Koneru J, et al. Long-term clinical outcomes of focal impulse and rotor modulation for treatment of atrial fibrillation: A multicenter experience. *Heart Rhythm*. 2016;13(3):636-41.
83. Gianni C, Mohanty S, Di Biase L, Metz T, Trivedi C, Gokoglan Y, et al. Acute and early outcomes of focal impulse and rotor modulation (FIRM)-guided rotors-only ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(4):830-5.
84. Berntsen RF, Haland TF, Skardal R, Holm T. Focal impulse and rotor modulation as a stand-alone procedure for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: A within-patient controlled study with implanted cardiac monitoring. *Heart Rhythm*. 2016;13(9):1768-74.
85. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130(7):530-8.
86. Haissaguerre M, Hocini M, Shah AJ, Derval N, Sacher F, Jais P, et al. Noninvasive panoramic mapping of human atrial fibrillation mechanisms: a feasibility report. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(6):711-7.

87. Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, Lau DH, Kuklik P, Shipp NJ, et al. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm*. 2010;7(6):835-46.
88. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1812-22.
89. Dong JZ, Sang CH, Yu RH, Long Y, Tang RB, Jiang CX, et al. Prospective randomized comparison between a fixed '2C3L' approach vs. stepwise approach for catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2015.
90. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14(4):528-606.
91. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2340-7.
92. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293(21):2634-40.
93. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118(24):2498-505.
94. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354(9):934-41.
95. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1713-23.
96. Krittayaphong R, Raungrattanaamporn O, Bhuripanyo K, Sriratanasathavorn C, Pooranawattanakul S, Punlee K, et al. A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai*. 2003;86 Suppl 1:S8-16.
97. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J*. 2006;27(2):216-21.
98. Wilber DJ, 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;303(4):333-40.

99. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(4):349-61.

100. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*. 2014;35(8):501-7.

101. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;367(17):1587-95.

102. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311(7):692-700.

103. 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 from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010;122(23):2368-77.

104. 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? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):160-6.

105. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, Wegscheider K, Treszl A, Metzner A, et al. Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(1):e003337.

106. Callans DJ, Gerstenfeld EP, Dixit S, Zado E, Vanderhoff M, Ren JF, et al. Efficacy of repeat pulmonary vein isolation procedures in patients with recurrent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(9):1050-5.

107. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):565-71.

108. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation*. 2009;119(16):2146-52.

109. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111(9):1100-5.

110. Aldhoon B, Wichterle D, Peichl P, Cihak R, Kautzner J. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation in a high-volume centre with the use of intracardiac echocardiography. *Europace*. 2013;15(1):24-32.
111. Gil-Ortega I, Pedrote-Martinez A, Fontenla-Cerezuela A, Spanish Catheter Ablation Registry c. Spanish Catheter Ablation Registry. 14th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2014). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015.
112. Themistoclakis S, Raviele A, China P, Pappone C, De Ponti R, Revishvili A, et al. Prospective European survey on atrial fibrillation ablation: clinical characteristics of patients and ablation strategies used in different countries. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(10):1074-81.
113. Tamborero D, Mont L, Berruezo A, Guasch E, Rios J, Nadal M, et al. Circumferential pulmonary vein ablation: does use of a circular mapping catheter improve results? A prospective randomized study. *Heart Rhythm*. 2010;7(5):612-8.
114. Gerstenfeld EP, Dixit S, Callans D, Rho R, Rajawat Y, Zado E, et al. Utility of exit block for identifying electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(10):971-9.
115. Chen S, Meng W, Sheng He D, Chen G, Zhang F, Yan Y, et al. Blocking the pulmonary vein to left atrium conduction in addition to the entrance block enhances clinical efficacy in atrial fibrillation ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(5):524-31.
116. Alonso-Martin C, Rodriguez Font E, Guerra JM, Vinolas Prat X. Pulmonary vein isolation in cases of difficult catheter placement: a new pacing maneuver to demonstrate complete isolation of the veins. *Heart Rhythm*. 2013;10(9):1289-92.
117. Tritto M, De Ponti R, Zardini M, Spadacini G, Oliveira M, Salerno-Uriarte JA. Electrical connections between pulmonary veins in humans: evidence after radiofrequency ablation of the venoatrial junction. *Circulation*. 2001;104(7):E30-1.
118. Takahashi A, Iesaka Y, Takahashi Y, Takahashi R, Kobayashi K, Takagi K, et al. Electrical connections between pulmonary veins: implication for ostial ablation of pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105(25):2998-3003.
119. Perez-Castellano N, Villacastin J, Salinas J, Vega M, Moreno J, Doblado M, et al. Epicardial connections between the pulmonary veins and left atrium: relevance for atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(2):149-59.
120. Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Fuertes B, Murillo M, Sanchez-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;6(8):1192-8.
121. Squara F, Liuba I, Chik W, Santangeli P, Zado ES, Callans DJ, et al. Loss of local capture of the pulmonary vein myocardium after antral isolation: prevalence and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(3):242-50.

122. Squara F, Liuba I, Chik W, Santangeli P, Maeda S, Zado ES, et al. Electrical connection between ipsilateral pulmonary veins: prevalence and implications for ablation and adenosine testing. *Heart Rhythm*. 2015;12(2):275-82.
123. Tan AY, Chou CC, Zhou S, Nihei M, Hwang C, Peter CT, et al. Electrical connections between left superior pulmonary vein, left atrium, and ligament of Marshall: implications for mechanisms of atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(1):H312-22.
124. Kato R, Lickfett L, Meininger G, Dickfeld T, Wu R, Juang G, et al. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107(15):2004-10.
125. Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Sanchez-Quintana D. The architecture of the left lateral atrial wall: a particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29(3):356-62.
126. Kaseno K, Tada H, Koyama K, Jingu M, Hiramatsu S, Yokokawa M, et al. Prevalence and characterization of pulmonary vein variants in patients with atrial fibrillation determined using 3-dimensional computed tomography. *Am J Cardiol*. 2008;101(11):1638-42.
127. Grimaldi M, Pitzalis MV, Rizzon P. Electrical conduction between pulmonary veins: electrical connection or common ostium? *Circulation*. 2002;105(10):E62-2.
128. Squara F, Liuba I, Chik W, Santangeli P, Maeda S, Zado E, et al. Electrical Connection between Ipsilateral Pulmonary Veins: Prevalence and Implications for Ablation and Adenosine Testing. *Heart Rhythm*. 2014.
129. Bittner A, Monnig G, Vagt AJ, Zellerhoff S, Wasmer K, Kobe J, et al. Pulmonary vein variants predispose to atrial fibrillation: a case-control study using multislice contrast-enhanced computed tomography. *Europace*. 2011;13(10):1394-400.
130. Schwartzman D, Bazaz R, Nosbisch J. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(5):560-6.
131. Konin GP, Jain VR, Fisher JD, Haramati LB. The ambiguous pulmonary venoatrial junction: a new perspective. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(4):433-43.
132. Hocini M, Sanders P, Jais P, Hsu LF, Weerasoriya R, Scavee C, et al. Prevalence of pulmonary vein disconnection after anatomical ablation for atrial fibrillation: consequences of wide atrial encircling of the pulmonary veins. *Eur Heart J*. 2005;26(7):696-704.
133. Lemola K, Oral H, Chugh A, Hall B, Cheung P, Han J, et al. Pulmonary vein isolation as an end point for left atrial circumferential ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1060-6.
134. Kistler PM, Ho SY, Rajappan K, Morper M, Harris S, Abrams D, et al. Electrophysiologic and anatomic characterization of sites resistant to electrical isolation

during circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: a prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(12):1282-8.

135. McLellan AJ, Ling LH, Azzopardi S, Lee GA, Lee G, Kumar S, et al. A minimal or maximal ablation strategy to achieve pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective multi-centre randomized controlled trial (the Minimax study). *Eur Heart J.* 2015;36(28):1812-21.

136. Ouyang F, Bansch D, Ernst S, Schaumann A, Hachiya H, Chen M, et al. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 2004;110(15):2090-6.

137. Yokoyama K, Nakagawa H, Shah DC, Lambert H, Leo G, Aebly N, et al. Novel contact force sensor incorporated in irrigated radiofrequency ablation catheter predicts lesion size and incidence of steam pop and thrombus. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(5):354-62.

138. Kumar S, Chan M, Lee J, Wong MC, Yudi M, Morton JB, et al. Catheter-tissue contact force determines atrial electrogram characteristics before and lesion efficacy after antral pulmonary vein isolation in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(2):122-9.

139. Park CI, Lehrmann H, Keyl C, Weber R, Schiebeling J, Allgeier J, et al. Mechanisms of pulmonary vein reconnection after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: the deterministic role of contact force and interlesion distance. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(7):701-8.

140. Valles E, Fan R, Roux JF, Liu CF, Harding JD, Dhruvakumar S, et al. Localization of atrial fibrillation triggers in patients undergoing pulmonary vein isolation: importance of the carina region. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(17):1413-20.

141. Udyavar AR, Chang SL, Tai CT, Lin YJ, Lo LW, Tuan TC, et al. The important role of pulmonary vein carina ablation as an adjunct to circumferential pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(6):593-8.

142. Rajappan K, Kistler PM, Earley MJ, Thomas G, Izquierdo M, Sporton SC, et al. Acute and chronic pulmonary vein reconnection after atrial fibrillation ablation: a prospective characterization of anatomical sites. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(12):1598-605.

143. Letsas KP, Efremidis M, Vlachos K, Karlis D, Lioni L, Asvestas D, et al. The impact of catheter ablation in the interpulmonary isthmus on atrial fibrillation ablation outcomes: a randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(7):709-13.

144. Melby SJ, Lee AM, Zierer A, Kaiser SP, Livhits MJ, Boineau JP, et al. Atrial fibrillation propagates through gaps in ablation lines: implications for ablative treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2008;5(9):1296-301.

145. Boldt A, Wetzell U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart.* 2004;90(4):400-5.

146. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2731-8.

147. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2009;119(13):1758-67.

Apéndice

Pulmonary vein isolation in cases of difficult catheter placement: A new pacing maneuver to demonstrate complete isolation of the veins

Concepción Alonso-Martín, MD, Enrique Rodríguez Font, MD, Jose M Guerra, MD, PhD, Xavier Viñolas Prat, MD

From the Arrhythmia Unit, Department of Cardiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

BACKGROUND Pulmonary vein electrical isolation is the main goal of atrial fibrillation ablation. To ensure electrical isolation of the pulmonary veins, entrance and exit block should be demonstrated. However, this is sometimes challenging due to the complex anatomy of the pulmonary vein area and the anatomical variations that may preclude the correct position of the commonly used circular multielectrode catheter inside the veins.

OBJECTIVE To describe a new pacing maneuver useful to demonstrate complete isolation of ipsilateral veins in cases of difficult catheter placement.

METHODS Three representative cases illustrate the usefulness of the maneuver either at the right or left pulmonary veins.

RESULTS After the circumferential ablation of ipsilateral veins, the circular catheter is positioned in one vein and the ablation catheter

in the other ipsilateral vein. When local capture in one vein can be demonstrated while pacing from the other vein and no conduction to the atria is observed, isolation of both veins can be assured.

CONCLUSION This novel maneuver might be of help in assessing complete isolation of the pulmonary veins in cases of difficult circular catheter placement.

KEYWORDS Atrial fibrillation; Ablation; Pulmonary veins

ABBREVIATIONS AF = atrial fibrillation; LA = left atrial/atrium; MRI = magnetic resonance imaging; PV = pulmonary vein; RIPV = right inferior pulmonary vein; RSPV = right superior pulmonary vein

(Heart Rhythm 2013;10:1289–1292) © 2013 Heart Rhythm Society. All rights reserved.

Introduction

Pulmonary vein (PV) isolation has become the main goal of atrial fibrillation (AF) ablation procedures.^{1,2} The demonstration of entrance and exit block to the veins is required to ensure PV isolation and has been reported to increase long-term success rates.³ However, this can be challenging depending on the anatomy of the patient, the quality of the electrograms, and the catheter contact.

The assessment of PV isolation is usually performed by means of a circumferential mapping catheter that allows recording and pacing from inside the vein. Occasionally, anatomical variations preclude the correct position of the circular catheter within the veins, making it difficult to assess PV isolation. This is particularly important at the inferior veins and especially at the right inferior pulmonary vein (RIPV), where achieving a stable position with the circular mapping catheter is sometimes challenging.

The present study describes a pacing maneuver that allows demonstration of ipsilateral isolation of both superior and inferior veins after circumferential ablation encircling

both veins in those cases in which the circular catheter cannot be adequately positioned inside one of the veins.

We report 3 representative cases in which we were able to demonstrate isolation of ipsilateral veins by using this pacing maneuver.

Methods

Briefly, the standard approach for AF ablation at our institution includes the insertion of standard multielectrode catheters inside the coronary sinus and at the His bundle region via the left femoral vein. A unique atrial transeptal puncture is performed by using the standard Brokenbrough technique, and a 3.5-mm-tip, NaviStar Thermocool Smart-Touch irrigated catheter (Biosense Webster Inc, Diamond Bar, CA) and a variable diameter (15–25 mm) lasso 10-pole catheter (8-mm pole distance) are advanced into the left atrium (LA) for mapping and ablation. Electroanatomical reconstruction of the LA and PVs is obtained with the use of the CARTO3 system (Biosense Webster) and the 3-dimensional geometry is integrated with the previously obtained magnetic resonance imaging (MRI) by using the integration software. Intracardiac electrograms are recorded by using the Prucka Cardiolab Electrophysiology System (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) and filtered at 30–500 Hz band-pass filter.

Address reprint requests and correspondence: Dr Concepción Alonso-Martín, Arrhythmia Unit, Department of Cardiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, St Antoni M. Claret, 167, 08025 Barcelona, Spain. E-mail address: calonso@santpau.cat.

Circumferential ablation around both ipsilateral veins is usually initiated at the left-sided veins. Both left superior and left inferior veins are encircled together, starting at the inferior part of the posterior wall and following an upward direction through the posterior wall and a downward direction through the anterior ridge. Circumferential ablation around the right superior and inferior veins is performed starting at the superior vein and usually following a downward direction through the posterior wall.

Clinical cases

Case 1

A 53-year-old male patient with paroxysmal AF refractory to antiarrhythmic drugs underwent an AF ablation procedure. Transthoracic echocardiography showed a slightly dilated left atrium (46 mm). The MRI scan previously obtained to define the PVs and LA anatomy showed a small RIPV with an early branching pattern.

The ipsilateral right veins were encircled together with the Lasso catheter positioned at the right superior pulmonary vein (RSPV). After finishing the circumferential line, the isolation of the RSPV was demonstrated by verifying entrance and exit block with pacing from the circular catheter. However, it was not possible to advance the circular catheter inside the inferior vein. Therefore, in order to test RIPV isolation, the circular catheter was kept at the RSPV and the ablation catheter was advanced within the RIPV. By pacing inside the right superior vein from the Lasso catheter, we were able to demonstrate local venous capture at both the superior and inferior veins dissociated from the LA. Pacing the right inferior vein from the ablation catheter also showed local capture at both veins dissociated from the LA (Figure 1). In order to confirm PV-

LA dissociation, the maneuver was performed at different pacing rates. Therefore, complete isolation of both right superior and inferior veins was demonstrated while conduction between the veins was preserved.

Case 2

A 42-year-old male patient with symptomatic persistent AF despite antiarrhythmic drugs was scheduled for an AF ablation procedure. The MRI scan obtained before the procedure showed 4 PVs with a small right inferior vein. PV isolation was initiated with the patient in AF following the same approach previously described. After isolation of the left PVs, ipsilateral encircling of the right superior and inferior veins was performed with the circular catheter positioned at the right superior vein. Entrance block was achieved at the right superior vein after completion of the circumferential line, and pacing from the circular catheter showed local capture from inside this vein while the patient was in AF. The small diameter of the RIPV made it difficult to advance the circular catheter inside this vein. Therefore, in order to assess RIPV isolation, the ablation catheter was positioned inside the inferior vein. Pacing from the circular catheter at the right superior vein showed local capture at both superior and inferior veins while the LA was in AF (Figure 2). Thus, preserved conduction between both veins during AF was demonstrated. The patient was then successfully cardioverted, and the maneuver performed in sinus rhythm confirmed the complete isolation of both veins.

Case 3

A 45-year-old male patient with persistent AF and left ventricular dysfunction was submitted to the arrhythmia unit

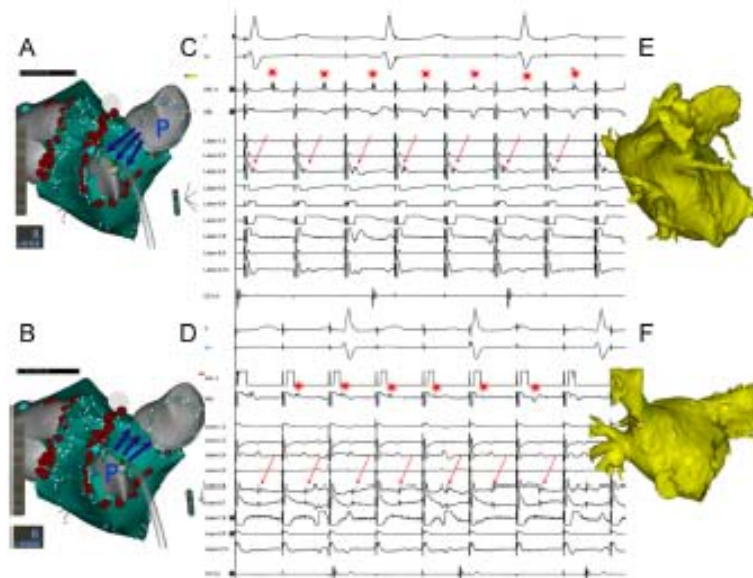


Figure 1 A and B: Anatomical reconstruction of the left atrium and circumferential ablation around both ipsilateral right veins. P = pacing site. C: Pacing from the circular catheter at the right superior pulmonary vein demonstrates local capture at both right-sided veins. D: Pacing the right inferior pulmonary vein (RIPV) from the ablation catheter. Pacing is performed at 250-ms cycle length, and local capture is observed at both superior and inferior veins with conduction delay between the veins. Thus, conduction is preserved in between the veins while dissociation from the left atrium is demonstrated. E and F: The anatomical image of the left atrium focused on the right veins. Note the early bifurcation of the RIPV and its narrow anteroposterior diameter, which makes it difficult to advance the circular catheter into the vein.

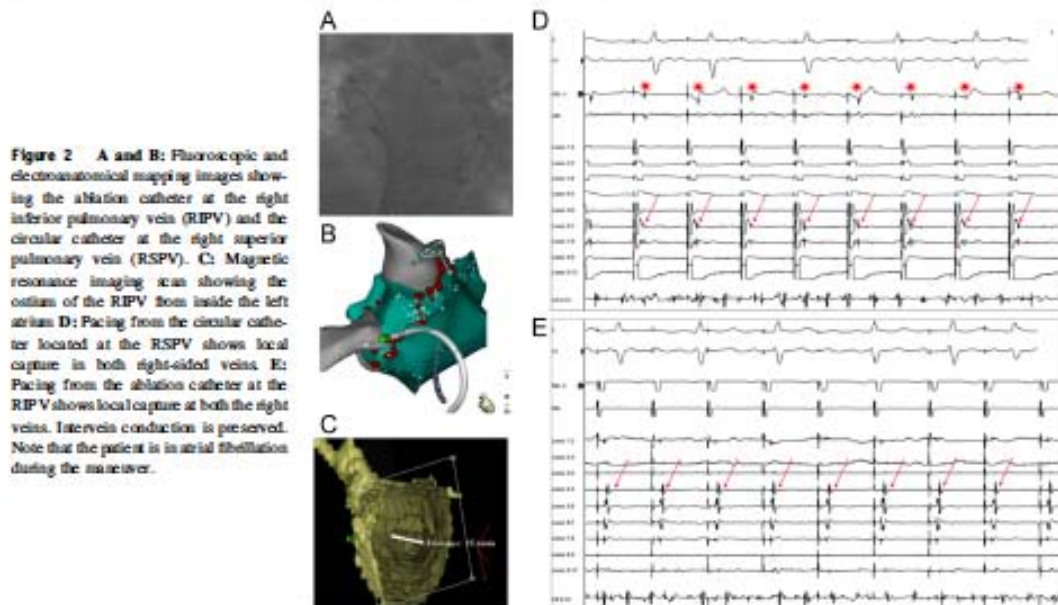


Figure 2 A and B: Fluoroscopic and electroanatomical mapping images showing the ablation catheter at the right inferior pulmonary vein (RIPV) and the circular catheter at the right superior pulmonary vein (RSPV). C: Magnetic resonance imaging scan showing the ostium of the RIPV from inside the left atrium. D: Pacing from the circular catheter located at the RSPV shows local capture in both right-sided veins. E: Pacing from the ablation catheter at the RIPV shows local capture at both the veins. Intervens conduction is preserved. Note that the patient is in atrial fibrillation during the maneuver.

for further evaluation. The patient underwent a successful electrical cardioversion and improvement of the left ventricular function was demonstrated at sinus rhythm. However, AF recurred 2 months later. The patient was scheduled for an AF ablation procedure. After a successful electrical cardioversion at the beginning of the procedure, PV isolation was performed during sinus rhythm.

Circumferential ablation around left superior and inferior veins was performed with the circular catheter positioned at the left inferior vein. After completing the circumferential ablation, entrance and exit block at the left inferior vein was demonstrated. The ablation catheter was advanced inside the left superior vein and the pacing maneuver was performed. Local capture at both the inferior and superior veins was demonstrated by pacing from the inferior and the superior vein. We tagged the point from where local capture at the superior vein was achieved and the decision was made to perform a linear ablation in between both the superior and inferior veins. The pacing maneuver was then repeated with the ablation catheter positioned at the previously tagged point in the superior vein and the lasso catheter in the inferior vein. The absence of local capture at the superior vein with capture at the inferior vein demonstrates that conduction between the veins was blocked (Figure 3).

Discussion

The present work describes a pacing maneuver that can be helpful for assessing the complete isolation of the PVs. Ablation techniques for the treatment of AF have evolved from targeting the triggers inside the PVs to segmental or circumferential ablation of the PVs and diverse substrate

modification strategies in an attempt to reduce AF recurrence rate. However, at present, PV isolation remains the cornerstone of AF ablation.

Previous studies have focused on the importance of demonstrating exit block in addition to entrance block as an end point for PV isolation. Gerstenfeld et al³ first demonstrated that the incidence of PV-LA conduction was greater than 40% despite entrance block. In a recent study by Vijayaraman et al,⁴ the incidence of PV-LA conduction was 16% despite entrance block being achieved. These data reinforce the importance of assessing exit block. However, it can be challenging in cases where the circular catheter cannot be located in a stable position within the vein. Anatomical variations may affect the ease of access with the circular catheter inside the vein. This is important at the inferior veins and particularly frequent at the RIPV, where the more acute angulation of the vein entering the LA, its smaller size, and earlier branching occasionally preclude the correct position of the circular catheter. In these cases, the pacing maneuver described above may be of help in assessing exit block even when the patient is in AF.

Two conditions are essential to successfully perform the maneuver: (1) the capability to achieve local capture at both veins and (2) the presence of electrical conduction between the veins. Therefore, in those cases where carina ablation is considered, the maneuver has to be performed prior to the ablation line between the ipsilateral veins, as shown in Figure 3. Local capture may be difficult to achieve, bearing in mind the catheter contact and the extension of the muscular sleeves inside the veins that can be captured. In addition, the pacing artifact hampers the visualization of the

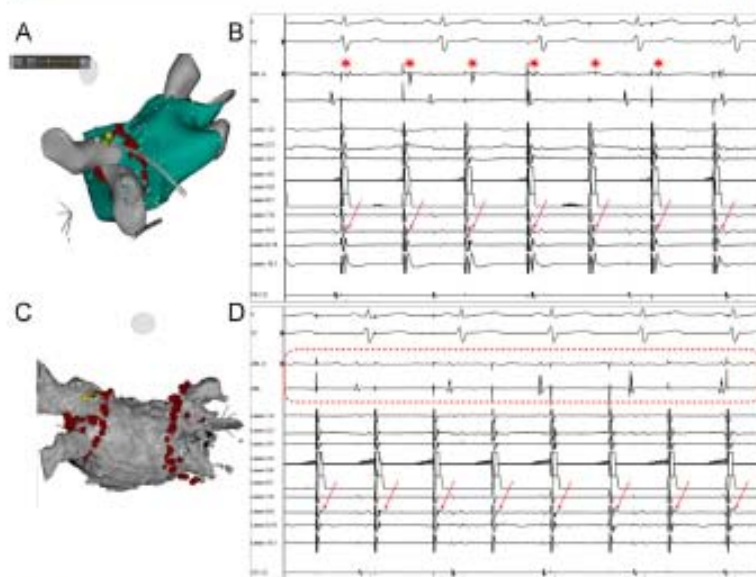


Figure 3 A: Electroanatomical mapping image showing the position of the catheters at the left-sided veins: the circular catheter is located at the left inferior pulmonary vein (PV) and the ablation catheter at the left superior PV. Red dots correspond to the ablation line encircling ipsilateral veins. The yellow dot shows the point at which local capture was achieved with the ablation catheter at the left superior vein. B: Pacing from the circular catheter shows local capture at both veins with exit block. C: Magnetic resonance imaging scans with the ablation lines. Note that a linear ablation was made in between left superior and left inferior veins. D: The pacing maneuver shows local capture at the inferior vein, with no conduction to the superior vein demonstrating conduction block between the veins.

PV electrogram, preventing in some cases the recognition of the local capture. With this maneuver, the conduction delay between the veins facilitates the visualization of local capture, as shown in Figure 1. Histological studies have shown that myocardial connection between ipsilateral veins can be found in more than 80% of the hearts, explaining ipsilateral intervein conduction.⁵ However, the role of intervein conduction in PV isolation procedures has not been fully investigated. Therefore, further research in this field is warranted.

Conclusion

The maneuver presented in this article might be of help in assessing complete isolation of the PVs in cases of difficult catheter placement.

References

1. Hainqueem M, Jain P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2002;105:1409-1417.
2. Calkins H, Brugada J, Packer DL, 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;4: 816-861.
3. Gusterfeldt EP, Dix S, Callans D, et al. Utility of exit block for identifying electrical isolation of pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13: 971-979.
4. Vijayaratan P, Dandemadi G, Napierkowski A, Oren J, Sturm R, Ellenbogen KA. Assessment of exit block following pulmonary vein isolation: far-field capture reappearing as entrance without exit block. *Heart Rhythm* 2012;9: 1653-1659.
5. Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Fortes B, Muzillo M, Sanchez-Quintana D. Morphological evidence of muscular connections between contiguous pulmonary venous ostia: relevance of the interpulmonary isthmus for catheter ablation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009;6:1192-1198.

