



Fundació
La Marató de TV3
21º SIMPOSIUM
Enfermedades del corazón



CARACTERIZACIÓN NO INVASIVA DE LOS TEJIDOS DE LA AURÍCULA IZQUIERDA PARA GUIAR LA ABLACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR Y PARA PREDECIR LOS RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO, ASÍ COMO LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Lluís Mont Girbau

Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

Marta de Antonio Ferrer

Institut d'Investigació Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

1. Resumen

Justificación

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más prevalente en nuestra práctica clínica y está asociada a una elevada morbimortalidad. Esta enfermedad comporta cambios estructurales y funcionales en la aurícula izquierda (remodelado auricular) que favorecen la progresión y la perpetuación de la arritmia.

El aislamiento de venas pulmonares es el tratamiento establecido para los casos resistentes a la terapia farmacológica; sin embargo, los resultados a largo plazo de este procedimiento siguen siendo limitados.

El avance en las técnicas de imagen y posprocesado (resonancia magnética con realce tardío de gadolinio o RMN-RT, TAC de alta resolución, ecocardiografía avanzada) pueden ayudar a identificar este remodelado auricular y ayudar a una mejor selección de candidatos así como a individualizar el manejo de los pacientes con esta patología que van a ser sometidos a un procedimiento de ablación.

Objetivos

1. Identificar los parámetros de remodelado auricular en las técnicas de imagen (pacientes con FA) que, junto con otros parámetros clínicos, ayuden a seleccionar mejor los pacientes candidatos a ablación y establezcan un pronóstico de éxito del procedimiento.

En RMN-RT: determinar los valores óptimos de intensidad de señal normalizada que se corresponden con el tejido sano y patológico.

En RMN-RT y TAC: evaluar el papel que tiene la esfericidad auricular, entre otros índices, en la capacidad de predecir el éxito tras la ablación de FA.

En RMN-RT, TAC y ecocardiograma: evaluar los parámetros clínicos y de remodelado estructural (volúmenes auriculares, fibrosis, esfericidad auricular, *strain* auricular) como predictores independientes de recurrencia tras un procedimiento de ablación de FA y tratar de generar un nuevo *score* pronóstico.

2. Determinar el beneficio clínico en términos de recurrencia de fibrilación auricular de la técnica de ablación con abordaje guiado por el sustrato de fibrosis en la RMN-RT respecto al abordaje convencional basándose en la identificación individualizada de la fibrosis auricular izquierda.

Metodología

Este proyecto de investigación incluye 4 subestudios interrelacionados entre sí.

Subestudio 1: determinación de un umbral normalizado y reproducible de fibrosis auricular identificada en RMN-RT

Estudio unicéntrico, con 40 participantes: 10 voluntarios jóvenes y sanos y 30 pacientes remitidos a un procedimiento de ablación.

Obtención de imagen de RMN-RT a voluntarios y pacientes. Posprocesado de las imágenes con un *software* desarrollado en nuestro centro para la identificación de la fibrosis (segmentación auricular y análisis de fibrosis). Los valores de intensidad de señal son normalizados para facilitar la comparabilidad y estandarización entre pacientes.

Se establecieron los valores umbral de intensidad de señal correspondientes al tejido sano y patológico (fibrosis nativa y escara fibrótica). Estos valores se utilizaron en los subestudios 3 y 4.

Subestudio 2: validación multicéntrica de la esfericidad auricular izquierda como predictor de recurrencias tras los procedimientos de ablación de FA

Estudio multicéntrico y retrospectivo. Pacientes reclutados de 9 centros españoles.

Se realizaba TAC o RMN-RT previo a un primer procedimiento de ablación de FA y su imagen se procesaba y analizaba para determinar el parámetro de esfericidad auricular. Se analizan las recurrencias tras el procedimiento de ablación con un seguimiento clínico de 12 meses.

El objetivo del estudio es validar la esfericidad como predictor independiente de recurrencia tras la ablación de la FA.

Subestudio 3: estudio aleatorizado de ablación de fibrilación auricular guiada por RMN-RT

Estudio prospectivo aleatorizado de ablación guiada por resonancia comparado con el abordaje convencional. Bicéntrico, con 154 pacientes, que son sometidos a un procedimiento de ablación (primoablación o reablación) con una aleatorización 1:1 en cada brazo de abordaje: ablación guiada por resonancia frente a ablación convencional.

Antes del procedimiento, a todos los pacientes se les hace una entrevista clínica donde se recoge toda la información demográfica y clínica y una RMN-RT. Las secuencias 3D de realce de la RMN-RT se procesan y se analizan antes del procedimiento. El seguimiento clínico posterior se realiza durante un período de 12 meses.

El parámetro de evaluación del estudio es la recurrencia documentada 12 meses tras la ablación en cada uno de los brazos de abordaje.

Subestudio 4: análisis de predictores de imagen en la recurrencia de fibrilación auricular tras un procedimiento de ablación

Estudio bicéntrico, prospectivo, con 200 pacientes consecutivos remitidos para un primer procedimiento de ablación de fibrilación auricular.

A todos los pacientes se les realiza una entrevista clínica donde se recoge toda la información demográfica y clínica y una RMN-RT y un ecocardiograma previos al procedimiento de ablación. Las secuencias 3D de realce de la RMN-RT se procesan y se analizan. El seguimiento clínico posterior es de 12 meses.

El objetivo primario de este estudio es evaluar los parámetros predictores de recurrencia tras un procedimiento de ablación de fibrilación.

2. Resultados

Subestudio 1: determinación de un umbral normalizado y reproducible de fibrosis auricular identificada en RMN-RT

Se incluyeron 10 voluntarios sanos y 30 pacientes con fibrilación auricular (10 paroxísticas, 10 persistentes y 10 reablaciones)

Se calculó el IIR de la AI dividiendo la señal de intensidad absoluta entre la intensidad de señal media del *pool* sanguíneo. El valor de tejido auricular sano se estableció a partir de la población de voluntarios sanos (IIR + 2DS) El valor de cicatriz fibrótica densa se obtuvo a partir de las resonancias realizadas en los pacientes en los que se había realizado una ablación previa.

Se obtuvieron los valores normalizados de umbral de fibrosis en la RMN-RT 3 Tesla. Se calculó el valor de IIR 1,20 como el límite de normalidad de intensidad auricular del tejido sano. Valores por encima de un IIR de 1,32 identificaron cicatriz densa (véase la referencia 2 de la bibliografía).

Subestudio 2: validación multicéntrica de la esfericidad auricular izquierda como predictor de recurrencias tras los procedimientos de ablación de FA

Se incluyeron 243 pacientes en los 9 centros participantes. Durante un año se realizó el seguimiento de todos los pacientes.

Los factores que se asociaron de manera independiente con la recurrencia después del procedimiento de ablación fueron la FA paroxística (factor protector: HR 0,54, $p = 0,032$) y la esfericidad auricular (HR 1,87, $p = 0,035$). Se creó un *score* de riesgo basado en 5 puntos (tipo de FA, enfermedad cardíaca estructural, CHAD-VASC \leq , diámetro AI y esfericidad) y se clasificó a los pacientes según el riesgo de recurrencia: bajo (≤ 2 puntos) y alto (≥ 3 puntos) (35% frente a 82% de recurrencia a los 3 años de seguimiento, respectivamente; HR 3,10, $p < 0,001$) (véase la referencia 10 de la bibliografía).

Subestudio 3: estudio aleatorizado de ablación de fibrilación auricular guiada por RMN-RT

Se realizó la inclusión y aleatorización de 155 pacientes, de los cuales 76 fueron aleatorizados en un procedimiento de ablación convencional y 79 en un procedimiento de ablación guiado por fibrosis auricular. Se incluyeron todos los pacientes en el análisis independientemente de si presentaban fibrosis auricular o no, o si eran primeros procedimientos o procedimientos de reablación. La fibrosis auricular media

encontrada fue baja, de tan solo el 12% de la superficie auricular. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentaba alguna cantidad de fibrosis fuera de las venas.

El objetivo de este estudio fue valorar la estrategia de ablación guiada respecto al abordaje convencional en el grupo general de pacientes. No se obtuvieron diferencias significativas en el objetivo principal de recurrencia al año de seguimiento entre ambos grupos (27,6% frente 27,8%) y la estrategia de abordaje guiado por fibrosis respecto al abordaje convencional no demostró beneficio clínico en esta población no seleccionada (este estudio está pendiente de publicación).

Subestudio 4: análisis de predictores de imagen en la recurrencia de fibrilación auricular tras un procedimiento de ablación

Se incluyeron 200 pacientes y se procesó la imagen de RMN-RT del 100% de los pacientes.

Se analizó el *ecostrain* de calidad en el 45% de los pacientes. Se ha finalizado el seguimiento y se está realizando un análisis preliminar de resultados (aún no se dispone de resultados definitivos de este estudio).

Otros resultados obtenidos gracias al proyecto de La Marató de TV3 durante este período que inicialmente no estaban incluidos en el proyecto:

Se realizó un análisis retrospectivo de la localización de la fibrosis auricular medida a partir de estos valores de umbral en los pacientes que habían sido sometidos a un procedimiento de ablación y disponían de resonancia magnética previa al procedimiento, y se encontró que la zona que exhibe fibrosis con mayor frecuencia y en mayor cantidad es la localizada alrededor del antro de la vena pulmonar inferior izquierda (véase la referencia 4 de la bibliografía). Se analizó el valor predictivo de recurrencia de manera retrospectiva de la fibrosis y la esfericidad en esta población (véase la referencia 3 de la bibliografía).

Se realizó un estudio comparativo de casos y controles utilizando el umbral de cicatriz densa entre las lesiones producidas por radiofrecuencia y las lesiones producidas por ablación láser en la resonancia magnética realizada 3 meses después del procedimiento (véase la referencia 9 de la bibliografía).

Se realizó un estudio comparativo de casos y controles en una subpoblación de pacientes sometidos a ablación con radiofrecuencia y crioablación donde se analizaron las lesiones ocasionadas por ambos métodos visualizadas en la RMN realizada 3 meses después del procedimiento, y no se hallaron diferencias significativas en ambos grupos (véase la referencia 11 de la bibliografía).

Se realizó un análisis retrospectivo del papel de la cicatriz visualizada en la RMN realizada a los 3 meses de un procedimiento de ablación con radiofrecuencia. Se utilizaron en el seguimiento las recurrencias de fibrilación auricular, y se encontró que un predictor de las mismas es el tamaño relativo de las discontinuidades anatómicas (*gaps*) en las líneas de ablación (véase la referencia 12 de la bibliografía).

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

El presente trabajo ha permitido establecer unos umbrales para la determinación de la fibrosis auricular en la RMN-RT de pacientes con fibrosis auricular, estandarizados y comparables, que podrán ser utilizados en nuestro centro y en otros centros investigadores, de modo que se puede incluir esta herramienta en la rutina clínica diaria. En nuestro centro la determinación de fibrosis forma parte ya de los protocolos asistenciales para este tipo de pacientes.

El uso de TAC y RMN-RT como herramientas de análisis del remodelado auricular puede ayudar a la optimización de la selección de pacientes que van a someterse a un procedimiento de ablación. Una mejor selección de estos pacientes ayudará a evitar procedimientos innecesarios que comportan riesgo para los mismos. En pacientes en los que se decide realizar el procedimiento, esta determinación permite un abordaje individualizado.

Es posible analizar las lesiones producidas por los procedimientos de ablación en la RMN posterior al procedimiento. El tamaño de las mismas se correlaciona con la evolución posterior, lo que puede guiar el tratamiento y el seguimiento posterior, prestando mayor atención a aquellos con bajas posibilidades de éxito. Asimismo, en pacientes sometidos a procedimientos repetidos de ablación, estos estudios pueden

ayudar a guiar el procedimiento, reduciendo tiempos de intervención y aplicaciones de radiofrecuencia, lo que permitiría reducir el riesgo global para el paciente.

4. Bibliografía científica generada

Varela M, Bisbal F, *et al.*

Computational Analysis of Left Atrial Anatomy: Methodology and Improved Prediction of Atrial Fibrillation Recurrence after Ablation.

Front. Physiol. 2017, 8:68. doi: 10.3389/fphys.2017.00068.

Benito E, Carlosena A, *et al.*

Left atrial fibrosis quantification by late gadolinium enhancement magnetic resonance: a new method to standardize the thresholds for reproducibility.

Europace. 2017 Aug 1;19(8):1272-1279.

Den Uijl DW, Cabanelas N, *et al.*

Impact of left atrial volume, sphericity, and fibrosis on the outcome of catheter ablation for atrial fibrillation.

J Cardiovasc Electrophysiol. 2018 May;29(5):740-746.

Benito EM, Cabanelas N, *et al.*

Preferential regional distribution of atrial fibrosis in posterior wall around left inferior pulmonary vein as identified by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance in patients with atrial fibrillation.

Europace 2018, May 31. doi: 10.1093.

Margulescu AD, Mont L.

Persistent atrial fibrillation vs paroxysmal atrial fibrillation: differences in management.

Expert Rev Cardiovasc Ther. 2017 Aug;15(8):601-618.

Mont L, Guasch E.

Atrial fibrillation progression: How sick is the atrium?

Heart Rhythm. 2017 Jun;14(6):808-809.

Benito EM, Andreu D, et al.

Correlation between functional electrical gaps identified by ultrahigh-density mapping and by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance in repeat atrial fibrillation procedure.

HeartRhythm Case Rep. 2017 Mar 21;3(5):282-285.

Benito EM, De Luna AB, et al.

Extensive atrial fibrosis assessed by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance associated with advanced interatrial block electrocardiogram pattern.

Europace. 2017 Mar 1;19(3):377.

Figueras I, Ventura RM, Mărgulescu AD, et al.

Postprocedural LGE-CMR comparison of laser and radiofrequency ablation lesions after pulmonary vein isolation.

J Cardiovasc Electrophysiol. 2018 May 3. doi: 10.1111/jce.1361.

Bisbal F, Alarcon F, et al.

Left atrial geometry and outcome of atrial fibrillation ablation: results from the multicentre LAGO-AF study.

Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018 Apr 12. doi: 10.1093/ehjci/jey060.

Alarcon F, Cabanelas N, et al.

Cryoballoon vs. radiofrequency lesions as detected by late-enhancement cardiac magnetic resonance after ablation of paroxysmal atrial fibrillation: a case-control study.

Europace. 2019 Dec 10. pii: euz309. doi: 10.1093/europace/euz309. Publicación electrónica antes de impresión.

Linhart M, Alarcon F, et al.

Delayed Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging Detected Anatomic Gap Length in Wide Circumferential Pulmonary Vein Ablation Lesions Is Associated With Recurrence of Atrial Fibrillation.

Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018 Dec;11(12):e006659. doi: 10.1161/CIRCEP.118.006659.

Bisbal F, Gómez-Pulido F, *et al.*

Left Atrial Geometry Improves Risk Prediction of Thromboembolic Events in Patients With Atrial Fibrillation.

J Cardiovasc Electrophysiol. Jul 2016; 27 (7), 804-10.

Bisbal F, Alarcón F, *et al.*

Diagnosis-to-ablation Time in Atrial Fibrillation: A Modifiable Factor Relevant to Clinical Outcome.

J Cardiovasc Electrophysiol. Sep 2019; 30 (9), 1483-1490.

Bisbal F, Baranchuk A, *et al.*

Atrial Failure as a Clinical Entity.

J Am Coll Cardiol. 2020; 75 (2), 222-232.