



Fundació
La Marató de TV3

21è SIMPOSIUM
Malalties del cor



CARACTERITZACIÓ NO INVASIVA DELS TEIXITS DE L'AURÍCULA ESQUERRA PER GUIAR L'ABLACIÓ DE LA FIBRIL·LACIÓ AURICULAR I PER PREDIR ELS RESULTATS DEL PROCEDIMENT, AIXÍ COM LA PROGRESSIÓ DE LA MALALTIA

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. Resum

Justificació

La fibril·lació auricular (FA) és l'arrítmia més prevalent en la nostra pràctica clínica i està associada a una elevada morbimortalitat. Aquesta malaltia comporta canvis estructurals i funcionals a l'aurícula esquerra (remodelatge auricular) que afavoreixen la progressió i la perpetuació de l'arrítmia.

L'aïllament de les venes pulmonars és el tractament establert per als casos resistents a la teràpia farmacològica; no obstant això, a llarg termini els resultats d'aquest procediment continuen sent limitats.

L'avenç en les tècniques d'imatge i postprocessament (ressonància magnètica amb realçament tardà de gadolini o RMN-RT, TAC d'alta resolució, ecocardiografia avançada) poden ajudar a identificar aquest remodelatge auricular i ajudar a seleccionar millor els candidats així com a individualitzar el maneig dels pacients amb aquesta patologia que seran sotmesos a un procediment d'ablació.

Objectius

1. Identificar els paràmetres de remodelatge auricular en les tècniques d'imatge de pacients amb FA que, juntament amb altres paràmetres clínics, ajudin a seleccionar millor els pacients candidats a ablació i estableixin un pronòstic d'èxit del procediment.

En RMN-RT: determinar els valors òptims d'intensitat de senyal normalitzat que es corresponen amb el teixit sa i patològic.

En RMN-RT i TAC: avaluar el paper que té l'esfericitat auricular, entre altres índexs, en la capacitat de predir l'èxit després de l'ablació de FA.

En RMN-RT, TAC i ecocardiograma: avaluar els paràmetres clínics i de remodelatge estructural (volums auriculars, fibrosis, esfericitat auricular, *strain* auricular) com a predictors independents de recurrència després d'un procediment d'ablació de FA i tractar de generar un nou *score* pronòstic.

2. Determinar el benefici clínic en termes de recurrència de fibril·lació auricular de la tècnica d'ablació amb abordatge guiat pel substrat de fibrosi en l'RMN-RT respecte a l'abordatge convencional basant-se en la identificació individualitzada de la fibrosi auricular esquerra.

Metodologia

Aquest projecte de recerca inclou 4 subestudis interrelacionats entre si.

Subestudi 1: determinació d'un llindar normalitzat i reproduïble de fibrosi auricular identificada en RMN-RT

Estudi unicèntric, amb 40 participants: 10 voluntaris joves i sans, i 30 pacients remesos a un procediment d'ablació.

Obtenció d'imatge d'RMN-RT de voluntaris i pacients. Postprocessament de les imatges amb un programari desenvolupat al nostre centre per identificar la fibrosi (segmentació auricular i anàlisi de fibrosi). Els valors d'intensitat de senyal són normalitzats per facilitar la comparabilitat i estandardització entre pacients.

Es van establir els valors llindar d'intensitat de senyal corresponents al teixit sa i patològic (fibrosi nativa i escara fibròtica). Aquests valors es van utilitzar en els subestudis 3 i 4.

Subestudi 2: validació multicèntrica de l'esfericitat auricular esquerra com a predictor de recurrències després dels procediments d'ablació de FA

Estudi multicèntric, retrospectiu. Pacients reclutats de 9 centres espanyols.

Es feia un TAC o RMN-RT abans d'un primer procediment d'ablació de FA la imatge del qual és processada i analitzada per determinar el paràmetre d'esfericitat auricular. S'analitzen les recurrències després del procediment d'ablació amb un seguiment clínic de 12 mesos.

L'objectiu de l'estudi és validar l'esfericitat com a predictor independent de recurrència després de l'ablació de la FA.

Subestudi 3: estudi aleatoritzat d'ablació de fibril·lació auricular guiada per RMN-RT

Estudi prospectiu aleatoritzat d'ablació guiada per ressonància en comparació amb l'abordatge convencional. Estudi bicèntric, amb 154 pacients que són sotmesos a un procediment d'ablació (primoablació o reablació) amb una aleatorització 1:1 en cada braç d'abordatge: ablació guiada per ressonància enfront d'ablació convencional.

Abans del procediment, a tots els pacients se'ls fa una entrevista clínica en què es recull tota la informació demogràfica i clínica i una RMN-RT. Les seqüències 3D de realçament de l'RMN-RT es processen i analitzen abans del procediment. El seguiment clínic posterior es fa durant un període de 12 mesos.

El paràmetre d'avaluació de l'estudi és la recurrència documentada 12 mesos després de l'ablació en cadascun dels braços d'abordatge.

Subestudi 4: anàlisi de predictors d'imatge en la recurrència de fibril·lació auricular després d'un procediment d'ablació

Estudi bicèntric, prospectiu, amb 200 pacients consecutius remesos per a un primer procediment d'ablació de fibril·lació auricular.

A tots els pacients se'ls fa una entrevista clínica on es recull tota la informació demogràfica i clínica, així com una RMN-RT i un ecocardiograma previs al procediment d'ablació. Les seqüències 3D de realçament de l'RMN-RT es processen i s'analitzen. Es fa un seguiment clínic posterior de 12 mesos.

L'objectiu primari d'aquest estudi és avaluar els paràmetres predictors de recurrència després d'un procediment d'ablació de fibril·lació.

2. Resultats

Subestudi 1: determinació d'un llindar normalitzat i reproduïble de fibrosi auricular identificada en RMN-RT

Es van incloure 10 voluntaris sans i 30 pacients amb fibril·lació auricular (10 paroxístmics, 10 persistents i 10 reablacions).

Es va calcular l'IIR de l'AI dividint el senyal d'intensitat absoluta entre la intensitat de senyal mitjana del *pool* sanguini. El valor de teixit auricular sa es va establir a partir de la població de voluntaris sans (IIR + 2DS). El valor de cicatriu fibròtica densa es va obtenir a partir de les ressonàncies realitzades en els pacients en què s'havia fet una ablació prèvia

Es van obtenir els valors normalitzats de llindar de fibrosi en l'RMN-RT 3 Tesla. Es va calcular el valor d'IIR 1,20 com el límit de normalitat d'intensitat auricular del teixit sa. Valors per sobre d'un IIR d'1,32 van identificar cicatriu densa (vegeu la referència 2 a la bibliografia).

Subestudi 2: validació multicèntrica de l'esfericitat auricular esquerra com a predictor de recurrències després dels procediments d'ablació de FA

Es van incloure 243 pacients als 9 centres participants i a aquests pacients se'ls va fer el seguiment durant un any.

Els factors que es van associar de manera independent amb la recurrència després del procediment d'ablació van ser la FA paroxístmica (factor protector: HR 0,54, $p = 0,032$) i l'esfericitat auricular (HR 1,87, $p = 0,035$). Es va crear un *score* de risc basat en 5 punts (tipus de FA, malaltia cardíaca estructural, TXAD-VASC ≤ 1 , diàmetre AI i esfericitat) i es van classificar els pacients segons el risc de recurrència: baix (≤ 2 punts) i alt (≥ 3 punts) (35% enfront de 82% de recurrència al cap de 3 anys de seguiment, respectivament; HR 3,10, $p < 0,001$) (vegeu la referència 10 a la bibliografia).

Subestudi 3: estudi aleatoritzat d'ablació de fibril·lació auricular guiada per RMN-RT

Es van incloure i aleatoritzar 155 pacients, dels quals 76 van ser aleatoritzats en un procediment d'ablació convencional i 79 en un procediment d'ablació guiat per fibrosi auricular. Es van incloure tots els pacients en l'anàlisi independentment de si presentaven fibrosi auricular o no, o si eren primers procediments o procediments de reablació. La fibrosi auricular mitjana oposada va ser baixa, de només un 12% de la

superfície auricular. Aproximadament el 50% dels pacients presentava alguna quantitat de fibrosi fora de les venes.

L'objectiu d'aquest estudi va ser valorar l'estratègia d'ablació guiada respecte a l'abordatge convencional en el grup general de pacients. No es van obtenir diferències significatives en l'objectiu principal de recurrència al cap d'un any de seguiment entre els dos grups (27,6% enfront de 27,8%) i l'estratègia d'abordatge guiat per fibrosi respecte a l'abordatge convencional no va demostrar cap benefici clínic en aquesta població no seleccionada (aquest estudi està pendent de publicació).

Subestudi 4: anàlisi de predictors d'imatge en la recurrència de fibril·lació auricular després d'un procediment d'ablació

Es van incloure 200 pacients i es va processar la imatge d'RMN-RT del 100% dels pacients.

Es va analitzar l'*eco-strain* de qualitat en un 45% dels pacients. S'ha acabat el seguiment. S'està fent una anàlisi preliminar de resultats (encara no es disposa de resultats definitius d'aquest estudi).

Altres resultats obtinguts gràcies al projecte de La Marató de TV3 durant aquest període que inicialment no estaven inclosos en el projecte:

Es va fer una anàlisi retrospectiva de la localització de la fibrosi auricular calculada a partir d'aquests valors de llindar en els pacients que havien estat sotmesos a un procediment d'ablació i disposaven de ressonància magnètica prèvia al procediment, i es va trobar que la zona que exhibeix fibrosi amb més freqüència i amb més quantitat és la localitzada al voltant de l'antre de la vena pulmonar inferior esquerra (vegeu la referència 4 de la bibliografia). Es va analitzar el valor predictiu de recurrència de manera retrospectiva de la fibrosi i l'esfericitat en aquesta població (vegeu la referència 3 de la bibliografia).

Es va fer un estudi comparatiu de casos i controls utilitzant el llindar de cicatriu densa entre les lesions produïdes per radiofreqüència i les lesions produïdes per ablació làser en la ressonància magnètica realitzada 3 mesos després del procediment (vegeu la referència 9 de la bibliografia).

Es va dur a terme un estudi comparatiu de casos i controls en una subpoblació de pacients sotmesos a ablació amb radiofreqüència i crioablació en què es van analitzar les lesions ocasionades per tots dos mètodes visualitzades en l'RMN realitzada 3 mesos després del procediment, i no es van trobar diferències significatives entre ambdós grups (vegeu la referència 11 de la bibliografia).

Es va fer una anàlisi retrospectiva del paper de la cicatriu visualitzada en l'RMN feta 3 mesos després d'un procediment d'ablació amb radiofreqüència. En el seguiment, es van utilitzar les recurrències de fibril·lació auricular i es va trobar que un predictor d'aquestes és la grandària relativa de les discontinuïtats anatòmiques (*gaps*) en les línies d'ablació (vegeu la referència 12 de la bibliografia).

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Aquest treball ha pogut establir uns llindars de determinació de fibrosi auricular estandarditzats i comparables entre pacients amb fibrosi auricular en l'RMN-RT que podran ser utilitzats en el nostre centre i en altres centres investigadors; per tant, es pot incloure aquesta eina en la rutina diària de la pràctica clínica. En el nostre centre la determinació de fibrosi ja forma part dels protocols assistencials d'aquesta mena de pacients.

L'ús del TAC i l'RMN-RT com a eines d'anàlisi del remodelatge auricular pot ajudar a l'optimització de la selecció de pacients que se sotmetran a un procediment d'ablació. Una millor selecció dels pacients ajuda a evitar procediments innecessaris que comporten risc en els pacients. En pacients en què es decideix dur a terme el procediment, aquesta determinació permet un abordatge individualitzat.

És possible analitzar les lesions produïdes pels procediments d'ablació en l'RMN posterior al procediment. La grandària es correlaciona amb l'evolució posterior, la qual cosa pot guiar el tractament i el seguiment posterior, per parar més atenció als que tenen baixes possibilitats d'èxit. Així mateix, en pacients sotmesos a procediments repetits d'ablació, aquests estudis poden ajudar a guiar el procediment, de manera que es redueixi el temps d'intervenció i les aplicacions de radiofreqüència, la qual cosa permetria reduir el risc global del pacient.

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. Publicació electrònica prèvia a la impressió.

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.