

UNIVERSITAT DE BARCELONA

Caracterización de la Fibrosis en Aurícula Derecha mediante Resonancia Magnética Cardiaca con Realce Tardío de Gadolinio y su Implicación en la Fibrilación Auricular

Clara Gunturiz Beltrán





UNIVERSITAT DE BARCELONA



Caracterización de la Fibrosis en Aurícula Derecha mediante Resonancia Magnética Cardiaca con Realce Tardío de Gadolinio y su Implicación en la Fibrilación Auricular.

Memoria de Tesis Doctoral presentada por Clara Gunturiz Beltrán para optar al grado de Doctora por la Universidad de Barcelona

Lluís Mont Girbau

Director y tutor Catedrático, Universidad de Barcelona Jefe de la Unidad de Fibrilacion Auricular, Instituto Cardiovasular, Hospital Clínic de Barcelona Jefe de grupo, IDIBAPS Jefe de grupo, CIBERCV.

Eduard Guasch Casany

Director Profesor asociado, Universidad de Barcelona Sección de Arritmias, Hospital Clínic de Barcelona *Junior group leader*, IDIBAPS CIBERCV.

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional.

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona.

Mayo 2024

Agradecimientos

A mi hermana Berta, por ser mi persona, por caminar a mi lado.

A mi madre María José, por ser mi estrella, mi referente, por darme tanto y estar ahí siempre.

A mi padre José Luis, por su entusiasmo y autenticidad, por su nobleza, por apoyarme a cada paso.

A mi abuela Nuria Soledad, por su templanza, certeza y su saber estar.

A Ron, Marcelina, Margarita y los demás, por su fiel amor incondicional.

A Roger, por todo y a pesar de todo.

A todo el equipo de Arritmias del Hospital Clínic por la satisfacción de haber formado parte.

A Lluís Mont y Eduard Guasch por su ayuda y enseñanza, por creer en mi y hacer que esto sea posible.

Financiación

Este trabajo fue posible en parte gracias a las siguientes fuentes de financiación:

- European Union Horizon 2020 research and innovation program [633196]
 (Characterising Atrial fibrillation by Translating its Causes into Health Modifiers in the Elderly, CATCH ME project);
- Instituto de Salud Carlos III [PI16/00435, PI19/00573];
- Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR, 2017 SGR 1548);
- Fundació la Marató de TV3 (20152730);
- Programa CERCA /Generalitat de Catalunya.

El patrocinador no participó en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis o la interpretación de los resultados, la redacción del artículo ni la decisión de publicarlo.

1. Tabla de contenidos

1.	Tabla de contenidos8		
2.	Índice de figuras11		
3.	Abreviaturas y acrónimos2		
4.	Enumeración de los artículos de la tesis2		
5.	Resumen27		
6.	Introducción31		
а	. Definición, epidemiología y clasificación31		
b	. Fisiopatología		
	Propiedades Electrofisiológicas		
	Fisiología y Anatomía Auricular 42		
	Remodelado Molecular y Estructural		
	Mecanismos Electrofisiológicos de la Fibrilación Auricular52		
C	. Evaluación diagnóstica y técnicas de estudio60		
	Aplicación de la Resonancia Magnética Cardiaca en la Fibrilación Auricular64		
	Metodología para la medición de la Fibrosis mediante Resonancia Magnética Cardiaca		
d	. Tratamiento78		
	Tromboprofilaxis		
	Control de Frecuencia		
	Control de Ritmo		

	Ablación de la Fibrilación Auricular	
7.	Hipótesis97	
8.	Objetivos	
9.	Material, Métodos y Resultados103	
10.	Discusión	
a.	Aurícula derecha y fisiopatología de la fibrilación auricular	
b.	Metodología para estudio del remodelado auricular154	
	Validación mediante Resonancia Magnética Cardiaca-Realce Tardío de Gadolinio de la cuantificación	
	de la Fibrosis Auricular	
c.	Heterogeneidad de remodelado y distribución fibrosis regional	
d.	Aportación clínica estudio de aurícula derecha en fibrilación auricular180	
e.	Limitaciones y fortalezas185	
	Fortalezas	
	Limitaciones	
f.	Aportación del proyecto y perspectivas futuras196	
11.	Conclusiones	
1 2 .	Bibliografía205	

2. Índice de figuras

Figura 1. Mapa mundial que muestra las tasas de prevalencia de fibrilación auricular ajustadas
por edad (por 100.000 habitantes) distribuidas por regiones32
Figura 2. Evolución de frecuencia relativa del abordaje de distintos sustratos en última década
en España32
Figura 3. Mapa mundial que muestra la proporción (en porcentajes) de muertes asociadas con
la fibrilación auricular en 201034
Figura 4. Clasificación de fibrilación auricular
Figura 5. Progresión de los mecanismos de fibrilación auricular a lo largo del tiempo. La
fibrilación auricular paroxística está sustentada principalmente por desencadenantes locales,
sobretodo procedentes de venas pulmonares. A medida que la arritmia se vuelve más
persistente y eventualmente permanente, predominan sustratos de reentrada (inicialmente
funcionales y luego estructurales)35
Figura 6. Triángulo resumen de los diferentes elementos contribuyentes al desarrollo de la
fibrilación auricular
Figura 7. Comparación de las propiedades del potencial de acción auricular y ventricular y sus
corrientes iónicas subyacentes
Figura 8. Registro del potencial de vena pulmonar obtenido mediante catéter de mapeo
colocado en el interior de la vena (dipolos distales más profundos y dipolos proximales en la
unión con aurícula). Tras introducción de extraestímulo S2 se observa un retraso de
conducción vena pulmonar-aurícula significativo y se objetivan potenciales fraccionados de
larga duración en múltiples polos confirmando la presencia de áreas de conducción lenta en
la vena40
Figura 9. Estimulación programada con introducción de extraestímulo S2 desde el catéter de
ablación introducido en el interior de la vena pulmonar resulta en la prolongación de los

 Figura 13. Ilustración esquemática de la distribución de los plexos ganglionares auriculares

 mayores sobre un mapa electroanatómico tridimensional de ambas aurículas (visión anterior

 a la izquierda y posterior a la derecha)

 #45

 Figura 14. Representación esquemática (izquierda) y disección cardiaca humana (derecha) de

 ambas aurículas

 #6

 Figura 15. Clasificación histológica y fisiopatológica de las miocardiopatías auriculares

 #7

 Figura 16. Componentes principales del remodelado auricular que subyacen a la fisiopatología

 de la fibrilación auricular

 #8

 Figura 17. Interrelación entre distintos tipos de remodelado auricular y valor de las técnicas

 de imagen para su estudio

 #9

 Figura 18. Representación del remodelado estructural a nivel celular (A) y tisular (B)

 #19. Inicio espontáneo de fibrilación auricular mediante actividad ectópica focal con

 origen en una vena pulmonar

Figura 20. Contribución del sistema nervioso autónomo a los mecanismos fisiopatológicos de
la fibrilación auricular54
Figura 21. Determinantes y fundamentos de la reentrada como mecanismo fisiopatológico de
la fibrilación auricular55
Figura 22. Modelos de reentrada e implicaciones para la fibrilación auricular55
Figura 23. Mecanismos fisiopatológicos clásicos de la fibrilación auricular y nuevos conceptos
mecanísticos. Implicación biauricular56
Figura 24. Mecanismos electrofisiológicos potenciales de fibrilación auricular57
Figura 25. Conversión espontánea de fibrilación auricular a <i>flutter</i> auricular58
Figura 26. Mapeo electroanatómico tridimensional (3D) no invasivo utilizando datos
recopilados del chaleco con más de 200 electrodos de superficie corporal combinados con
imágenes de tomografía computarizada para identificar y reconstruir mapas de rotores
focales y reentrantes superpuestos en una carcasa biauricular
Figura 27. Mecanismos fisiopatológicos de la fibrilación auricular y combinación posible de los
Figura 27. Mecanismos fisiopatológicos de la fibrilación auricular y combinación posible de los mismos
Figura 27. Mecanismos fisiopatológicos de la fibrilación auricular y combinación posible de los mismos
 Figura 27. Mecanismos fisiopatológicos de la fibrilación auricular y combinación posible de los mismos
 Figura 27. Mecanismos fisiopatológicos de la fibrilación auricular y combinación posible de los mismos
 Figura 27. Mecanismos fisiopatológicos de la fibrilación auricular y combinación posible de los mismos
 Figura 27. Mecanismos fisiopatológicos de la fibrilación auricular y combinación posible de los mismos
Figura 27. Mecanismos fisiopatológicos de la fibrilación auricular y combinación posible de los mismos
 Figura 27. Mecanismos fisiopatológicos de la fibrilación auricular y combinación posible de los mismos
 Figura 27. Mecanismos fisiopatológicos de la fibrilación auricular y combinación posible de los mismos
Figura 27. Mecanismos fisiopatológicos de la fibrilación auricular y combinación posible de los mismos
Figura 27. Mecanismos fisiopatológicos de la fibrilación auricular y combinación posible de los mismos

Figura 37. Imagen de realce tardío de gadolinio (*software ADAS 3D*) integrada en el sistema de mapeo invasivo (*CARTO 3*) para la ablación dirigida de una única discontinuidad de realce tardío de gadolinio en la vena pulmonar superior derecha (panel derecho) con aislamiento inmediato de la vena pulmonar tras aplicación de radiofrecuencia (desaparición de los electrogramas detectados por el catéter de mapeo multipolar en el interior de la vena pulmonar).

Figura 39. Representación de dos casos de pacientes sin (arriba) y con (abajo) sustrato de bajo voltaje en aurícula izquierda: mapas electroanatómicos de activación y voltaje y figura 3D de

Figura 44. Esquema de ablación de venas pulmonares utilizando radiofrecuencia (izquierda) o crioablación (derecha)......90

Figura 45. Ablación de venas pulmonares con catéter de campo pulsado. A-D. Configuraciones en cesta y flor. E. Electrogramas bipolares procedentes de los electrodos distales colocados sobre la pared posterior de la aurícula izquierda antes/después de un único pulso......90

Figura 47. Representación de mapa electroanatómico realizado mediante *software CARTO* y puntos de ablación alrededor de venas pulmonares (en pared anterior ablación con radiofrecuencia convencional, y en pared posterior se aplica radiofrecuencia en modo de alta potencia y corta duración mediante catéter *QDOT*). A la izquierda mapa de voltaje bipolar de aurícula izquierda en proyecciones anterior (arriba) y posterior (abajo). A la derecha mapa

anatómico de aurícula izquierda con mayor grado de transparencia en mismas proyecciones.

Figura 51. A. Prevalencia general de desencadenantes de venas no pulmonares en pacientes con fibrilación auricular paroxística, persistente y persistente de larga duración. B. Prevalencia de *triggers* focales procedentes de regiones de venas no pulmonares según los diferentes tipos de fibrilación auricular**151**

Figura 52. Post-procesado con obtención de mapas de fibrosis de ambas aurículas a partir de imagen de resonancia magnética cardiaca en paciente con defecto septal auricular (izquierda). Tres ejemplos representativos de segmentación de ambas aurículas con mayor carga de fibrosis en aurícula derecha (medio). Curvas ROC para la predicción de arritmias auriculares a partir de la presencia de fibrosis en aurícula derecha e izquierda (derecha).**153**

Figura 53. Mapa de voltaje representativo biauricular de paciente con fibrilación auricular (abajo) y paciente control (arriba). El paciente con fibrilación auricular presenta más áreas de bajo voltaje (rojo) en ambas aurículas y más señales patológicas (*tags* representan zonas de anomalías de conducción por potenciales fraccionados y dobles)**156**

Figura 54. Figuras representativas de ambas aurículas reconstruidas con mapa electroanatómico (arriba) en las que se muestran las características más comunes de la

fibrilación auricular de "origen derecho" (izquierda) y "origen izquierdo clásico" (derecha). Imágenes de tomografía computerizada (TAC) que muestran igualmente diferencias en el tejido adiposo epicárdico en ambas entidades (abajo).**157**

Figura 57. Promedio de los valores de razón de intensidad de imagen en aurículas izquierda y derecha en global (izquierda) y separado por subgrupos (derecha) demostrando mayor cantidad de fibrosis en aurícula izquierda.....**161**

Figura 58. Diagrama circular representando pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente que presentan fibrosis significativa auricular (>2,5%). En parte superior, diagrama representa fibrosis total (%) y se acompaña a su derecha de diagrama de barras resumen sobre gráfico de ambas aurículas. En la parte inferior, los diagramas circulares representan porcentajes de población con escara densa (%; izquierda) y fibrosis intermedia (%; derecha)

Figura 59. Correlación desglosada por subgrupos (voluntarios sanos, fibrilación auricular paroxística y persistente) entre parámetros de remodelado de aurícula derecha y aurícula izquierda: área (cm2) (arriba izquierda), volumen (ml) (arriba derecha) y fibrosis (%) (abajo)

Figura 60. Representación mediante diagrama de cajas de la evolución de los parámetros del remodelado (fibrosis izquierda y área derecha) de aurícula derecha (arriba) y aurícula izquierda (abajo) entre los 3 subgrupos.....**164**

Figura 62. Post-procesado de aurícula izquierda mediante resonancia magnética cardiaca de pacientes post-ablación de venas pulmonares. A. Aislamiento completo. B-F. Ejemplos de gaps eléctricos visualizados en distintas localizaciones.....**166**

Figura 63. Análisis de *Kaplan Meyer* que muestra la supervivencia libre de recurrencia de fibrilación/*flutter* auricular post-ablación en grupos convencional y mediante uso de resonancia magnética cardiaca como guía para re-ablación.....**167**

Figura 64. Ejemplo de aurícula derecha segmentada (vista septal inferior) en paciente con fibrilación auricular y *flutter* auricular típico post-ablación: aplicación de umbrales de fibrosis obtenidos (izquierda) mostrando zonas de fibrosis (rojo) prioritarias a nivel de unión vena cava inferior con aurícula derecha, septal e istmo cavo-tricuspídeo. Variación de escala de fibrosis progresiva hasta obtener únicamente punto de razón de intensidad de imagen de máxima intensidad (derecha), que se sitúa a nivel del istmo cavo-tricuspídeo......**168**

Figura 67. Ejemplo de caso de ablación de *flutter* auricular típico con vista previa de la pantalla principal del sistema de navegación electroanatómica (*CARTO*) mostrando mapa de voltaje de aurícula derecha con proyección de puntos de ablación mediante radiofrecuencia a lo largo 18

Figura 68. Obtención de anatomía y tipo de tejido de aurícula izquierda procedente de imagen de resonancia magnética cardiaca y su combinación con mapa electroanatómico de voltaje mediante el alineamiento espacial de los puntos adquiridos. Análisis de correlación global entre parámetros obtenidos del mapa electroanatómico (voltaje bipolar, izquierda; velocidad de conducción, derecha) y razón de intensidad de imagen obtenida a partir del realce tardío de gadolinio.

Figura 70. Imagen de resonancia magnética cardiaca con segmentación de aurícula izquierda y obtención de figura en 3D con sus correspondientes zonas de fibrosis (en rojo). Propuesta de división de aurícula izquierda en 12 regiones.....**174**

Figura 74. Ejemplos de reconstrucción de aurícula derecha a partir de imágenes de resonancia magnética cardiaca mostrando varios grados de fibrosis (verde). La región septal parece

Figura 77. Ejemplo de caso de ablación compuesta dos sustratos (fibrilación auricular y *flutter* auricular típico) que muestra vista previa de la pantalla principal del sistema de navegación electroanatómica (*software CARTO*) mostrando mapa de voltaje de ambas aurículas izquierda y derecha, en su disposición habitual, con proyección de puntos de ablación mediante radiofrecuencia alrededor de los antros de las venas pulmonares izquierdas, derechas y carinas; y línea de istmo cavo-tricuspídeo (visión anterior a izquierda y posterior a derecha)

Figura 80. Ejemplo de aurículas izquierda y derecha post-procesadas con *software ADAS 3D* y aplicación de herramienta de cálculo de esfericidad del mismo *software*......185 20

Figura 83. Aplicación de umbrales de razón de intensidad de imagen para medición de fibrosis en aurícula derecha mediante resonancia magnética cardiaca. Validación de umbrales con representación del porcentaje de fibrosis (%) total, intersticial y densa según subgrupos **..189**

Figura 84. Plantilla de aurícula derecha post-procesada obtenida a partir del promedio de la anatomía de todas las segmentaciones de aurícula derecha de los individuos incluidos en el estudio del remodelado. Se muestran diferentes vistas de la plantilla con la división por regiones representada en colores y la leyenda especificando el nombre de cada región195

Figura 85. Ejemplo de aurícula derecha segmentada y representada posteriormente mediante *software Paraview* destacando el reborde anatómico externo que establece el límite entre la pared posterior y la pared vestibular de la aurícula, desde la orejuela derecha (superior) hasta alcanzar el istmo cavo-tricuspídeo.....**196**

Las figuras no originales se utilizan con permiso de los editores.

<u>Abreviaturas</u>

3. Abreviaturas y acrónimos

- ACO: anticoagulación oral
- AD: aurícula derecha
- AI: aurícula izquierda
- CFAEs: electrogramas auriculares complejos fraccionados
- DE: desviación estándar
- EGMs: electrogramas
- FA: fibrilación auricular
- FACM: miocardiopatía fibrótica auricular
- ICT istmo cavo-tricuspídeo
- MEA: mapa electroanatómico
- RII: razón de intensidad de imagen
- RMC: resonancia magnética cardiaca
- RTG: realce tardío de gadolinio
- SNA: sistema nervioso autónomo
- T: Tesla
- VVPP: venas pulmonares

Artículos

4. Enumeración de los artículos de la tesis

Tesis en formato de compendio de publicaciones

La tesis consta de 1 objetivo general, 8 objetivos específicos y 2 artículos:

Clara Gunturiz-Beltrán, Roger Borràs, Francisco Alarcón, Paz Garre, Rosa M Figueras I Ventura, Eva M Benito, Gala Caixal, Till F Althoff, José María Tolosana, Elena Arbelo, Ivo Roca-Luque, Susanna Prat-González, Rosario Jesús Perea, Josep Brugada, Marta Sitges, Eduard Guasch, Lluís Mont. Quantification of right atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance: verification of the method to standardize thresholds. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2023 Mar;76(3):173-182. doi: 10.1016/j.rec.2022.06.010. Epub 2022 Jul 7

Journal Citation Report (JCR) 2021-2022 7,05. JIF 2022 5,9. Quartil Q1.

Scimago Journal Rank (SJR) 2022 0,463

Clara Gunturiz-Beltrán, Marta Nuñez-Garcia, Till F Althoff, Roger Borràs, Rosa M Figueras I Ventura, Paz Garre, Gala Caixal, Susanna Prat-González, Rosario J Perea, Eva M Benito, Jose Maria Tolosana, Elena Arbelo, Ivo Roca-Luque, Josep Brugada, Marta Sitges, Lluís Mont, Eduard Guasch. Progressive and Simultaneous Right and Left Atrial Remodeling Uncovered by a Comprehensive Magnetic Resonance Assessment in Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2022 Oct 18;11(20):e026028.

doi: 10.1161/JAHA.122.026028. Epub 2022 Oct 10.

Journal Citation Report (JCR) 2021-2022 6,106. JIF 2022 5,4. Quartil Q2 Scimago Journal Rank (SJR) 2022 2,079

<u>Resumen</u>

5. Resumen

Título:

Caracterización de la Fibrosis en Aurícula Derecha mediante Resonancia Magnética Cardiaca con Realce Tardío de Gadolinio y su Implicación en la Fibrilación Auricular

Introducción:

La fibrilación auricular (FA) propiamente junto con otros factores de riesgo y cardiopatías generan cambios en la anatomía auricular conocidos como remodelado auricular y caracterizados por la degeneración del tejido con áreas de fibrosis. Estos a su vez constituyen la base del sustrato arritmogénico.

La resonancia magnética cardíaca (RMC), mediante la técnica de realce tardío de gadolinio (RTG) identifica de forma no invasiva las áreas de fibrosis. Ello permite personalizar el procedimiento de ablación; sin embargo, existe una variabilidad metodológica que ha limitado su difusión. Si bien la implicación de la aurícula izquierda (AI) en la FA es ampliamente conocida, la contribución de la aurícula derecha (AD) no ha sido estudiada hasta el momento actual, sin embargo, hay indicios que apoyan su participación: algunos factores de riesgo (apnea del sueño, deporte ...); o bien la existencia de focos ectópicos extrapulmonares en la AD implicados en el origen de la arritmia.

Hipótesis y objetivos:

1. Establecer un método que defina un umbral estandarizado de tejido sano y cicatriz densa para determinar la fibrosis auricular derecha mediante RMC-RTG. 2. Caracterización exhaustiva del remodelado estructural de la AD en la FA y su comparativa con el de la AI, e identificar los parámetros de AD predictores de recurrencias tras ablación.

Métodos:

Se incluye un grupo de pacientes con FA y un grupo de controles sanos. A todos se les realizó una RMC de 3.0 Tesla con RTG y a continuación se llevó a cabo el post-procesado con segmentación de ambas aurículas. 1. Se incluyeron 53 individuos. Se calculó la razón de intensidad de imagen (RII) para la pared de la AD utilizando 1.557.767 píxeles RII (40.994 ± 10.693 por paciente). El límite superior de normalidad de RII (RII promedio + 2 desviaciones estándar (DE)) se estimó en voluntarios sanos (n = 9); para establecer el umbral de cicatriz densa, se utilizaron pacientes que se habían sometido previamente a una ablación del *flutter* auricular típico (n = 9). Se incluyó a pacientes con FA paroxística y persistente (n = 10 cada subgrupo) para la validación. Los valores de RII se correlacionaron con un mapa de voltaje bipolar de alta densidad en 15 pacientes sometidos a ablación de FA. 2. Se incluyeron 109 individuos (9 voluntarios sanos, 100 pacientes con FA e indicación de ablación). Se cuantificaron el volumen, área y esfericidad de la AD y AI. La carga de fibrosis auricular derecha global y regional se evaluó utilizando los umbrales validados. Se realizó un seguimiento sistemático de los pacientes con FA tras la ablación para objetivar las recurrencias.

Resultados:

El límite superior de normalidad (umbral de fibrosis total) en voluntarios sanos se fijó en RII = 1,21. En el grupo post-ablación, el 60% del píxel de máxima intensidad (umbral de fibrosis densa) se calculó en RII = 1,29. El voltaje bipolar endocárdico mostró una correlación con RII débil pero significativa. La precisión general entre el mapa electroanatómico (MEA) y RMC-

28

RTG para caracterizar la fibrosis fue del 56%. Se objetivó una dilatación progresiva de la AD e incremento de su esfericidad de los voluntarios sanos a los pacientes con FA paroxística y persistente, la fibrosis fue similar entre grupos. Correlación baja entre distintos parámetros del remodelado de AD. Al comparar el remodelado en ambas aurículas, la AD era mayor que la izquierda en todos los grupos, hubo más cantidad de fibrosis en AI en pacientes con FA y la esfericidad fue mayor en AI solo en FA persistente. Hubo una fuerte correlación entre AD y AI para los parámetros de fibrosis, volumen y área, no para esfericidad. La insuficiencia tricúspide predijo el volumen y esfericidad de AD, la diabetes se asoció con fibrosis en AD y el sexo y la FA persistente también predijeron el volumen de AD. La fibrosis en la AD se localizó preferentemente en la unión entre la vena cava inferior-AD. Solo la esfericidad de AD se asoció de forma significativa con recurrencias de FA post-ablación (HR 1,12; IC 95% 1,01-1,25).

Conclusiones:

Se determinó una RII > 1,21 como umbral para la detección de fibrosis de AD, mientras que una RII > 1,29 diferencia la fibrosis intersticial de la cicatriz densa. A pesar de las diferencias entre ambas aurículas, la fibrosis pudo evaluarse con RMC-RTG usando umbrales similares en ambas cámaras. La progresión de la FA se asocia con el remodelado de AD en paralelo con el de la AI. La esfericidad de AD tiene significado pronóstico tras ablación.

Introducción

6. Introducción

a. Definición, epidemiología y clasificación

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia supraventricular con activación eléctrica auricular no coordinada y, en consecuencia, contracción auricular ineficaz. Se caracteriza electrocardiográficamente por: intervalos R-R irregularmente irregulares (si la conducción aurículo-ventricular está preservada), ausencia de ondas P y activación auricular irregular con oscilaciones de baja amplitud (ondas *f*) que tienen una frecuencia de 300 a 600 latidos por minuto (lpm).[1] El diagnóstico de FA requiere una documentación del ritmo por electrocardiograma (ECG) mediante un registro estándar de 12 derivaciones o un trazado de al menos 1 derivación de duración superior a 30 segundos.[2]

La FA es la arritmia cardíaca sostenida más común en adultos a nivel mundial,[3] con una prevalencia actualmente estimada entre el 2 y 4 %,[3] afectando a nivel global hasta 43,6 millones de individuos en 2016 (Figura 1).[1] Se prevé un aumento progresivo de su prevalencia como consecuencia de una mayor longevidad de la población y su búsqueda activa cada vez más establecida en los programas de cribaje (Figura 2). La incidencia acumulada aumenta de forma exponencial con la edad, especialmente a partir de los 50 años.[4] A los 55 años, la posibilidad de ser diagnosticado de FA en el resto de la vida es de un 37%, debido en parte al envejecimiento, al incremento en el número de comorbilidades como factores de riesgo, y a factores genéticos.[5] La incidencia y prevalencia ajustadas por edad es menor en las mujeres y en razas no caucásicas.[6,7]



Figura 1. Mapa mundial que muestra las tasas de prevalencia de fibrilación auricular ajustadas por edad (por 100.000 habitantes) distribuidas por regiones. Adaptado de S. Chugh et al. Circulation 2014. [8]



Figura 2. Evolución de frecuencia relativa del abordaje de distintos sustratos en última década en España. Modificado de O. Cano et al. Rev Esp Cardiol 2023.[9]

Se han descrito varios factores de riesgo para el desarrollo de FA. Algunos de estos factores se consideran no modificables, principalmente la genética, la edad, la raza y el sexo; otros son modificables, entre los que se encuentran los factores clásicos como la existencia

de una cardiopatía (enfermedad coronaria, valvular, insuficiencia cardiaca...), el sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo y el abuso de sustancias tóxicas, la diabetes, la hipertensión, y otros como la patología pulmonar (síndrome de apnea obstructiva del sueño, enfermedad pulmonar crónica...), la enfermedad renal crónica, la patología aguda intercurrente (estrés quirúrgico, infecciones...), o el deporte de resistencia.[1,4,10,11]

La FA conlleva una elevada morbilidad y mortalidad [8] ya que se asocia a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular; y en consecuencia, mayor riesgo de discapacidad a largo plazo o muerte. El riesgo de ictus secundario a FA es del 1,5 % entre los 50 y 59 años, mientras que entre los 80 y 89 años es del 23,5 %.[12] Este riesgo es pues variable y está modulado a su vez por factores como la edad \geq 65 años, la presencia de hipertensión o diabetes, los antecedentes de ictus, accidente isquémico transitorio o tromboembolismo, la enfermedad vascular, la insuficiencia cardiaca y el sexo femenino; todos ellos incluidos en la escala CHA₂DS₂-VASc [13] que se usa en la práctica clínica para la valoración del riesgo tromboembólico. La FA también se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, así

La insuficiencia cardiaca a menudo coexiste con la FA, contribuyendo como factor de riesgo o desencadenante de la arritmia, pero también puede ser consecuencia de la misma.[15] Por último, y en relación con todos los anteriores, la FA se asocia con un riesgo de mortalidad dos veces mayor, incluso en individuos sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular (Figura 3).[16]



Figura 3. Mapa mundial que muestra la proporción (en porcentajes) de muertes asociadas con la fibrilación auricular en 2010. Adaptado de S. Chugh et al. Circulation 2014.[8]

La detección precoz de los pacientes con mayor riesgo de presentar FA es relevante para realizar prevención activa de la aparición de tromboembolismos e ictus mediante anticoagulación, así como de la progresión de la misma a través de la intervención sobre los factores de riesgo potenciales,[17] ya que ésta es un determinante de peor pronóstico y su prevención puede reducir los eventos a nivel cardiovascular y no cardiovascular y la mortalidad relacionada.[18,19]

Primer diagnóstico	FA no diagnosticada previamente, independientemente de su duración o de la presencia/gravedad de los síntomas relacionados.
Paroxística	FA que termina espontáneamente o con intervención en <= 7 días del inicio.
Persistente	FA que permanece > 7 días, incluidos los episodios terminados por cardioversión en > 7 días
Persistente de larga duración	FA persistente de > 12 meses de evolución cuando se decide adoptar una estrategia de control del ritmo.
Permanente	FA aceptada por el paciente y el médico, y no se realizará estrategia de control del ritmo para restaurar el ritmo sinusal. De lo contrario puede reclasificarse como "FA persistente de larga duración".

Figura 4. Clasificación de fibrilación auricular. Modificada de G. Hindricks et al. Eur Heart J 2021.[1]

Actualmente se distinguen 5 patrones de presentación de la FA, que pueden darse en un mismo paciente a lo largo de la evolución de la arritmia, descritos en la Figura 4.[1,20]

La transición de FA paroxística a persistente o permanente se caracteriza a menudo por un remodelado estructural auricular avanzado y un empeoramiento de la miocardiopatía auricular subyacente (Figura 5).[19,21]



Figura 5. Progresión de los mecanismos de fibrilación auricular a lo largo del tiempo. La fibrilación auricular paroxística está sustentada principalmente por desencadenantes locales, sobretodo procedentes de venas pulmonares. A medida que la arritmia se vuelve más persistente y eventualmente permanente, predominan sustratos de reentrada (inicialmente funcionales y luego estructurales). Adaptado de S. Rohan et al. Heart 2019.[22]

A pesar de que se han propuesto otras clasificaciones basadas en el mecanismo arritmogénico principal (por ejemplo, FA focal, de origen vagal, o con un fuerte componente

35

genético), éstas no han conseguido ser aceptadas de forma unánime y su uso en la práctica clínica diaria es residual.

b. Fisiopatología

La fisiopatología de la FA es compleja e implica la interacción entre factores desencadenantes, responsables del inicio de la FA, factores relacionados con el sustrato necesario para su mantenimiento, y perpetuadores que favorecen la progresión de la arritmia de formas paroxísticas a persistentes (Figura 6).[23] Los estudios experimentales y clínicos han proporcionado una gran cantidad de datos que aisladamente contribuyen a nuestro conocimiento sobre la FA, pero no han sido capaces de estructurar una teoría uniforme que resuma la naturaleza subyacente de esta arritmia.

Diferentes características fisiopatológicas se han asociado con la presentación inicial y la progresión de la FA con una aportación variable de las mismas. Existe una interacción compleja de factores que actúan a diferentes niveles y que eventualmente resultan en FA.[1] De forma global, estos incluyen: los factores de riesgo clínicos y la genética, la disregulación del sistema nervioso autónomo (SNA), el papel del remodelado auricular anatómico y electrofisiológico inducido por la propia FA, y la miocardiopatía auricular fibrótica (remodelado secundario a causas distintas de la FA), así como influencias metabólicas, particularmente la inflamación, la disfunción de los canales iónicos y anomalías en el manejo del calcio intracelular.



Figura 6. Triángulo resumen de los diferentes elementos contribuyentes al desarrollo de la fibrilación auricular. Adaptado de G. Cheniti et al. Front Physiol 2018.[24]

Los factores de riesgo clínicos clásicos y otros adicionales [25] contribuyen al inicio de la FA de forma independiente, aunque tienen un impacto variable en su fisiopatología. Su combinación produce un efecto sinérgico en relación con los mecanismos específicos individuales;[26] y participan en mayor o menor medida en la aparición del remodelado biauricular tanto a nivel molecular como estructural, así como la alteración de las propiedades electrofisiológicas.[27] El SNA está implicado en la fisiopatología de la FA debido a su marcado efecto sobre la electrofisiología auricular, participando tanto en los factores desencadenantes, como modulador, así como en el propio sustrato. Igualmente, muchos factores de riesgo clínicos (como la apnea del sueño, obesidad, hipertensión y deportes de resistencia) pueden promover cambios en la función del SNA y ser proarrítmicos.[28] La herencia genética contribuye de forma importante al desarrollo de FA. Infrecuentemente se observan variaciones monogénicas como causas de FA familiar que suelen afectar a genes que codifican subunidades de canales iónicos.[29] En cambio, la identificación de determinadas variaciones puntuales frecuentes en la población (*single nucleotide polymorphisms, SNP*) se ha asociado a un mayor riesgo de padecer FA, aunque la magnitud del riesgo conferido individualmente es baja.

Propiedades Electrofisiológicas

La aurícula tiene unas propiedades electrofisiológicas específicas. Los cardiomiocitos auriculares tienen un potencial de acción distinto debido a una distribución particular de los canales iónicos. La corriente de entrada rectificadora de K+ (I_{K1}) es menor, lo que da como resultado un potencial de reposo menos negativo y una pendiente más gradual de la repolarización en fase 3. Además, presenta dos corrientes que no se encuentran en los ventrículos (I_{Kur} e I_{KACh}); también existen diferencias respecto a los ventrículos en la corriente de Na+ y en la expresión y función de las proteínas relacionadas con el Ca2+, y tienen una expresión significativa de conexina-40. Las diferencias se resumen en la Figura 7.


Figura 7. Comparación de las propiedades del potencial de acción auricular y ventricular y sus corrientes iónicas subyacentes. Adaptado de A. Goette et al. Europace 2016.[21]

Además, la electrofisiología celular difiere en cada una de las diversas partes de la aurícula; existe variabilidad en la excitabilidad, la refractariedad y las anomalías de la conducción, y la propagación anisotrópica no uniforme.[30,31] Igualmente, las propiedades electrofisiológicas de los miocitos de las venas pulmonares (VVPP) son distintas de las de las células auriculares circundantes.[32] En general, la introducción de extraestímulos auriculares produce un retraso de conducción mayor en las VVPP que en el resto de la aurícula, poniendo de manifiesto las diferencias electrofisiológicas entre ambas estructuras.[33]

Los pacientes con FA presentan ciertas propiedades electrofisiológicas específicas: se han registrado electrogramas (EGMs) multicomponente anormales denominados fraccionados, en la aurícula izquierda (AI) cerca del antro de las VVPP y en la aurícula derecha (AD). La presencia de EGMs fraccionados aumenta progresivamente con la progresión de la 39 enfermedad, objetivándose en más del 75% de los pacientes con fibrilación o *flutter* auricular y síndrome del seno enfermo. Estos EGMs representan una marcada anisotropía no uniforme, zonas de conducción más lenta y sugieren una mayor cantidad de fibrosis en aquellos pacientes que los presentan (Figura 8).[34,35]



Figura 8. Registro del potencial de vena pulmonar obtenido mediante catéter de mapeo colocado en el interior de la vena (dipolos distales más profundos y dipolos proximales en la unión con aurícula). Tras introducción de extraestímulo S2 se observa un retraso de conducción vena pulmonar-aurícula significativo y se objetivan potenciales fraccionados de larga duración en múltiples polos confirmando la presencia de áreas de conducción lenta en la vena. Adaptado de P. Jaïs et al. Circulation 2002.[36]

Un mayor grado de retraso de la conducción intraauricular en respuesta a

extraestímulos auriculares relativamente tardíos podría ser un marcador de predisposición a

las arritmias auriculares,[37] o bien de recurrencia tras la ablación.[38] Igualmente, el tiempo 40

de conducción intraauricular está prolongado en la mayoría de casos. Los periodos refractarios efectivos de las VVPP son más cortos que los de la AI en pacientes con FA, y más cortos que en los pacientes sin FA. Esto pone de manifiesto la presencia de una alteración de las propiedades tisulares patente en los casos de FA.[36] Así, las alteraciones en la refractariedad, su dispersión y las anomalías de conducción descritos en pacientes con FA constituyen parte del remodelado eléctrico; contribuyendo a la FA mediante una probable asociación bidireccional de causa y consecuencia (Figura 9).

Las alteraciones de la conducción intraauricular significativas pueden manifestarse en el electrocardiograma de superficie con ondas P anchas y muescas en las derivaciones inferiores, así como una mayor fuerza terminal en la onda P retardada en V1 y/o aVL.



Figura 9. Estimulación programada con introducción de extraestímulo S2 desde el catéter de ablación introducido en el interior de la vena pulmonar resulta en la prolongación de los potenciales fraccionados indicando presencia de conducción lenta. Al decrementar S2 se inicia la fibrilación auricular. Adaptado de P. Jaïs et al. Circulation 2002.[36]

Fisiología y Anatomía Auricular

Las aurículas tienen las siguientes funciones principales: participan en el llenado ventricular, sirven como depósito de volumen, albergan células marcapasos y componentes importantes del sistema específico de conducción cardíaca (nodo sinusal, nodo aurículo-ventricular) y secretan péptidos natriuréticos como el péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético cerebral (BNP) que regulan la homeostasis de los líquidos. La activación del tejido auricular se lleva a cabo por tres tractos intermodales especializados, y a través de los propios cardiomiocitos.[21]

Los cardiomiocitos auriculares son cilindros geométricamente complejos que a veces se bifurcan en sus extremos donde se conectan con fibras adyacentes a través de "discos intercalares" en forma de banda. Este sincitio contráctil está organizado en bandas bien definidas que establecen una propagación anisótropa del impulso auricular (Figura 10). La principal diferencia morfológica clara al microscopio óptico entre los cardiomiocitos auriculares y ventriculares es el tamaño. El intersticio auricular consta de componentes celulares y extracelulares. Los elementos celulares incluyen fibroblastos/miofibroblastos, adipocitos, células mesenquimales indiferenciadas y células inflamatorias aisladas. Los componentes extracelulares consisten en fibras de colágeno, que forman la mayor parte del esqueleto miocárdico, partículas de proteoglicanos, desechos lipídicos, micropartículas esféricas y vesículas de matriz.[21]



Figura 10. Estructura de la pared cardiaca y del cardiomiocito mostrando componentes y discos intercalares. Adaptado de L. Karpentier et al. Nanoengineered biomaterials for cardiac regeneration 2019.[39]

El miocardio auricular es también el sitio de terminaciones nerviosas post-ganglionares del sistema nervioso cardíaco intrínseco, conformando un sistema de plexos ganglionares. El SNA cardíaco se puede dividir en extrínseco e intrínseco. El primero engloba los componentes simpático y parasimpático e incluye neuronas en el cerebro y la médula espinal y nervios que inervan el corazón. El sistema nervioso intrínseco incluye principalmente neuronas y nervios ubicados en plexos ganglionares (forman parte predominantemente del sistema parasimpático) que se encuentran adyacentes a la grasa epicárdica (Figura 11).



Figura 11. Esquema del sistema nervioso autónomo cardiaco mostrando las tres principales vías de inervación endocárdica. El cuerpo neuronal post-ganglionar parasimpático está adyacente o dentro de la pared auricular y puede ser accesible a la ablación con radiofrecuencia para conseguir una denervación a largo plazo. Adaptado de JC. Pachon et al. Europace 2011.[40]

Hay 7 plexos ganglionares principales, 4 ubicados en la Al alrededor de las VVPP (Figuras 12 y 13). Así pues, la mayoría de los ganglios autonómicos cardíacos se encuentran en las aurículas y, en particular, en la región de los orificios de las VVPP.[21,41] El ligamento de *Marshall*, que también contiene plexos, juega un papel de coordinación entre el SNA extrínseco e intrínseco.[42] El enfoque más utilizado para localizar el plexo ganglionar auricular es aplicar estimulación de alta frecuencia en las áreas donde se presume su presencia para provocar el bloqueo aurículo-ventricular por estímulo vagal. La estimulación de los ganglios en la base de las VVPP puede promover el inicio de la FA por activación de focos en la vena.[43] Existe pues considerable evidencia de que el SNA contribuye en el inicio y mantenimiento de la FA.[44]



Figura 12. Representación esquemática (izquierda) y mediante mapa electroanatómico (*software Navx*) (derecha) de ambas aurículas con puntos de radiofrecuencia aplicados a nivel de ganglios parasimpáticos en procedimiento de cardioneuroablación para síncope reflejo neuromediado. Modificado de JC. Pachon et al. Europace 2011.[40]



Figura 13. Ilustración esquemática de la distribución de los plexos ganglionares auriculares mayores sobre un mapa electroanatómico tridimensional de ambas aurículas (visión anterior a la izquierda y posterior a la derecha). Adaptado de T. Aksu et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2022.[45]

Macroscópicamente, las aurículas tienen una estructura tridimensional muy compleja con muchos obstáculos anatómicos, así como fibras musculares de orientación variable adyacentes y superpuestas entre sí en las superficies endocárdica y epicárdica. Existen regiones con miocardio trabeculado, músculos pectinados, la *crista terminalis*, múltiples orificios (vena cava superior e inferior, seno coronario, ostia de las VVPP, anillo mitral y tricuspídeo) y el septo con una región multicapa de la fosa oval y la presencia del haz de *Bachmann* (Figura 14). La heterogeneidad de estas regiones puede producir anomalías de propagación del impulso. Se ha descrito la influencia clara en la fisiopatología de la FA de las estructuras funcionales y anatómicas de las aurículas derecha e izquierda, así como del SNA.



Figura 14. Representación esquemática (izquierda) y disección cardiaca humana (derecha) de ambas aurículas. Adaptado de A. Goette et al. Europace 2016.[21]

Remodelado Molecular y Estructural

El miocardio auricular se ve afectado por diversas condiciones y patologías cardíacas y no cardíacas, entre las cuales la presencia de cardiopatía estructural, la insuficiencia cardiaca, los factores de riesgo cardiovascular, o la propia edad, entre otros. La afectación patológica auricular que implica un conjunto de cambios en la estructura o función de la aurícula, conocida como remodelado auricular, puede tener un impacto relevante en el rendimiento cardíaco, la aparición de arritmias y el riesgo de accidente cerebrovascular.[21,46]

Se ha definido "miocardiopatía auricular" como cualquier complejo de cambios estructurales, arquitectónicos, contráctiles o electrofisiológicos que afectan a las aurículas con el potencial de producir manifestaciones clínicamente relevantes. Se ha propuesto clasificarla según la naturaleza de la afectación histológica en: (I) cambios principales en los cardiomiocitos; (II) cambios principalmente fibróticos; (III) combinación de cardiomiocitospatología/fibrosis; (IV) infiltración primaria sin colágeno (con o sin cambios de cardiomiocitos) (Figura 15).[21] Sin embargo, la implicación clínica de esta clasificación no ha sido establecida.



Figura 15. Clasificación histológica y fisiopatológica de las miocardiopatías auriculares. Modificado de A. Goette et al. Europace 2016.[21]

La presencia del remodelado auricular se caracteriza por una afectación del miocardio auricular a distintos niveles, tal como se representa de forma esquemática en las Figuras 16 y 17. Por una parte, existe un remodelado a nivel molecular. Los componentes principales identificados son las alteraciones en canales iónicos, la base de las alteraciones eléctricas. Entre otras, incluyen la reducción de la corriente de calcio tipo L (I_{CaL}) y de sodio (I_{Na}), e incremento de I_{K1}, la principal corriente rectificadora de entrada y que determina el potencial de reposo y la fase 3 de la repolarización, [47] y de I_{KACh}, que media los efectos de la acetilcolina y subyace a la marcada capacidad de activación vagal para promover la FA. Por último, existe una anormal expresión/distribución de la conexina en las uniones tipo gap que conectan los cardiomiocitos eléctricamente.[46,48,49]. En consecuencia de lo anterior, el remodelado eléctrico se manifiesta con el acortamiento de la refractariedad biauricular,[48,50,51] disminuyendo la longitud de onda del impulso eléctrico, facilitando la aceleración y estabilización de una reentrada sostenida.[51]



Figura 16. Componentes principales del remodelado auricular que subyacen a la fisiopatología de la fibrilación auricular. Adaptado de S. Nattel et al. J Am Coll Cardiol 2014.[46]

Estos cambios conllevan a su vez una alteración eléctrica a nivel tisular asociando anomalías de la conducción y disfunción del nodo sinusal.[52] El Ca2+ y sus anomalías facilita también la inducción de alteraciones relacionadas con postpotenciales tardíos (actividad desencadenada), y promueve la actividad ectópica auricular espontánea.[53]



Figura 17. Interrelación entre distintos tipos de remodelado auricular y valor de las técnicas de imagen para su estudio. Adaptado de E. Donal et al. Eur Heart journal Cardiovasc Imaging 2016.[54]

Por otra parte, existe un remodelado estructural biauricular tanto a nivel micro como macroscópico (Figura 18). Los estudios histopatológicos han demostrado una variedad de anomalías histológicas que incluyen hipertrofia miocárdica, degeneración vacuolar, evidencia de fibrilólisis, infiltrados linfocíticos (inflamación crónica), focos de necrosis miocitaria, fibrosis de reemplazo focal y en parches,[55] alteraciones de la perfusión auricular y deterioro de la reserva de flujo coronario;[56] todo lo cual sugiere un proceso miopático con varios grados de inflamación.[57]



Figura 18. Representación del remodelado estructural a nivel celular (A) y tisular (B). Adaptado S. Nattel et al. Eur Heart J 2012.[58]

Se ha sugerido que la fibrosis miocárdica es un elemento central en el remodelado auricular y el mantenimiento de la FA. En el proceso de formación de la fibrosis están involucrados, a distintos niveles, factores como el estrés oxidativo, la sobrecarga celular de calcio, distintos microARNs, procesos inflamatorios y la activación de miofibroblastos.[58] Los mecanismos responsables comprenden fenómenos que ocurren a escala molecular, celular y tisular.[59] A nivel molecular hay cambios dinámicos en el genoma, el transcriptoma y las vías de señalización subyacentes a la generación de moléculas profibróticas.[60] Los cambios celulares implican interacciones entre las diversas células cardíacas, incluidos los miocitos, fibroblastos o miofibroblastos y células inflamatorias como macrófagos y neutrófilos.[61] Entre los cambios tisulares se encuentran entre otros, la angiogénesis,[50] y cierta infiltración 50 grasa epicárdica (sobretodo si coexiste obesidad), que se ha demostrado arritmogénica.[62,63]

A nivel macroscópico el remodelado se caracteriza por la dilatación auricular, adoptando una geometría más esferoidea (esfericidad auricular) y la presencia de fibrosis tisular. Estos tres principales parámetros se han asociado de forma independiente con la aparición y persistencia de la arritmia.[64] La dilatación de AI se ha demostrado un factor clave.[65,66] La fibrosis actúa como un aislante eléctrico entre los cardiomiocitos, afectando a la propagación eléctrica y promoviendo una conducción desordenada en "zigzag" que favorece la reentrada micro y macroanatómica y promueve la FA.[67] Además, las interacciones que se establecen entre fibroblastos-cardiomiocitos pueden provocar cambios arritmogénicos.[68] El desarrollo de fibrosis auricular es un parámetro común final de múltiples condiciones que favorecen la FA y, a su vez, la propia FA parece contribuir a la aparición de fibrosis auricular.[69] Se trata del principal determinante del sustrato arritmogénico, aunque la cantidad de fibrosis puede ser muy variable entre pacientes.[25]

Por último, en relación tanto con el remodelado eléctrico como estructural, también se producen cambios en el SNA que, puesto que regula la bioelectricidad auricular, contribuye a la iniciación y mantenimiento de la FA. La activación adrenérgica puede desempeñar un papel crítico en la formación de actividad ectópica. La hiperinervación autonómica es consecuencia del propio remodelado y contribuye a establecer un sustrato vulnerable.[70]

Por tanto, existe un remodelado estructural y eléctrico progresivo en ambas aurículas, que implica una evolución de la propia patología y por esta razón las formas paroxísticas tienden a hacerse persistentes con el tiempo.[44] La heterogeneidad manifiesta en la

anatomía auricular micro y macroscópica, las propiedades electrofisiológicas y neuronales tanto basalmente y acentuada como consecuencia del propio remodelado, proporcionan un sustrato propicio para el desarrollo de la FA.[71]

Mecanismos Electrofisiológicos de la Fibrilación Auricular

Los mecanismos electrofisiológicos implicados en el desarrollo y mantenimiento de la FA son muy complejos, y la comprensión de los mismos es limitada e incompleta hasta la actualidad. Se han postulado varios mecanismos que potencialmente podrían sostener la FA. Los focos auriculares y sobretodo procedentes del interior de las VVPP que se disparan rápidamente pueden provocar FA siendo los responsables de su inicio en la mayor parte de casos de FA paroxística tal y como afirmaron Haissaguerre et al. en 1998 por primera vez (Figura 19).[72]

En ciertos casos los impulsos focales también pueden contribuir al mantenimiento de la arritmia puesto que no es infrecuente la presencia de rachas de taquicardia auricular intermitentes procedentes de las VVPP durante la FA persistente.[73] En estos pacientes, las extrasístoles auriculares repetitivas o rachas de taquicardia auricular de un solo foco suelen preceder al inicio de la FA.[72]



Initiation of AF by PV Trigger

Figura 19. Inicio espontáneo de fibrilación auricular mediante actividad ectópica focal con origen en una vena pulmonar. Adaptado de Josephson's – Clinical Cardiac Electrophysiology Sixth Edition – David J. Callans.[74]

Los latidos iniciales focales se cree que están mediados por una automaticidad anormal, una posdespolarización tardía relacionada con anomalías en el manejo del calcio intracelular[75], o bien actividad microreentrante.[76] La musculatura auricular se extiende a las VVPP, pero también a otras estructuras venosas cardíacas, como el seno coronario y la vena cava superior.[72] Así pues, se han descrito desencadenantes de FA distintos de las VVPP en el 10 al 20 % de los pacientes, tanto en AI como en AD, y predominan en casos de FA persistente.[77] Estos focos extra-VVPP pueden manifestarse mediante diversas maniobras de provocación (adenosina, dosis altas de isoproterenol, cardioversión de la FA inducida).[78]



Figura 20. Contribución del sistema nervioso autónomo a los mecanismos fisiopatológicos de la fibrilación auricular. Adaptado de PS. Chen et al. Circ Res 2014.[28]

La activación posterior puede estar mediada por actividad desencadenada (posdespolarizaciones tardías) o por reentrada local en la unión entre las VVPP y la AI circundante, sobretodo en casos de FA paroxística (Figura 20).[79] La mayoría de los casos en los que se dan respuestas repetitivas inducidas por impulsos auriculares prematuros se deben a reentradas. Se pueden dar, por tanto, respuestas de reentrada inicial que pueden pasar de un circuito pequeño y rápido, a múltiples ondas "hijas" que caracterizan la activación auricular que se observa en la mayoría de los casos de FA. Su creación depende de que los impulsos iniciales o subsiguientes encuentren áreas de tejido refractario a su paso, creando vórtices de reentrada secundarios distantes del sitio de su inicio (Figuras 21 y 22).[80]



Figura 21. Determinantes y fundamentos de la reentrada como mecanismo fisiopatológico de la fibrilación auricular. Adaptado de S. Nattel et al. Circ Arrhythm Electrophysiol 2008.[48]



Figura 22. Modelos de reentrada e implicaciones para la fibrilación auricular. Adaptado de S. Nattel. 2022.[81]

No obstante, los mecanismos de mantenimiento de la FA siguen siendo muy controvertidos.[81] Los conceptos clásicos para el mantenimiento de la FA incluyen uno o más focos de disparo rápido, un circuito de reentrada principal de descarga rápida localizado con conducción fibrilatoria y reentrada de múltiples ondas. Las hipótesis más recientes incluyen la participación de circuitos reentrantes funcionales en forma de ondas espirales o rotores estables e inestables, y disociación endocárdica-epicárdica con ruptura del frente de onda (Figura 23).[82,83]



Figura 23. Mecanismos fisiopatológicos clásicos de la fibrilación auricular y nuevos conceptos mecanísticos. Implicación biauricular. Adaptado de S. Nattel et al. Circ Res 2017.[82]

El rotor es el centro organizador de la excitación reentrante; gira a frecuencias extremadamente altas, irradiando frentes de onda con curvatura decreciente, formando una 56

espiral de Arquímedes, y resultando en fragmentación de onda en su periferia.[84,85] Por tanto, diferentes mecanismos podrían contribuir de forma complementaria en cada paciente (Figura 24).



Figura 24. Mecanismos electrofisiológicos potenciales de fibrilación auricular. Adaptado de Josephson´s – Clinical Cardiac Electrophysiology Sixth Edition – David J. Callans.[74]

La FA puede coexistir igualmente con una taquicardia auricular macroreentrante, incluso en un mismo episodio de arritmia (Figura 25), y la mayoría de pacientes con *flutter* auricular típico acaban desarrollando FA a lo largo del tiempo y ocasionalmente también a la inversa.[86,87]



Figura 25. Conversión espontánea de fibrilación auricular a *flutter* auricular. Adaptado de Josephson's – Clinical Cardiac Electrophysiology Sixth Edition – David J. Callans: de T. Emori et al. J Cardiovasc Electrophysiol 1998.[74,88]

Una mejor comprensión de los mecanismos de la FA podría dirigir una terapia más específica. En este sentido, la aplicación de los avances de la tecnología como el mapeo intracavitario mediante catéteres de alta densidad, o bien el mapeo de superficie corporal mediante técnicas de imagen electrocardiográfica (iECG) (Figura 26), puede contribuir mediante el estudio de la señal eléctrica al análisis invasivo y no invasivo, respectivamente, de los mecanismos subyacentes en estos pacientes.[89]



Figura 26. Mapeo electroanatómico tridimensional (3D) no invasivo utilizando datos recopilados del chaleco con más de 200 electrodos de superficie corporal combinados con imágenes de tomografía computarizada para identificar y reconstruir mapas de rotores focales y reentrantes superpuestos en una carcasa biauricular. Adaptado de L. Thomas et al. JACC Cardiovasc Imaging 2017.[90]

En resumen, los datos existentes son todavía inciertos, pero indican que tanto la actividad ectópica focal como la reentrante juegan un papel importante en la FA (Figura 27). Los mecanismos y determinantes específicos quedan por dilucidar, así como las implicaciones que pueden tener en el tratamiento focalizado definitivo.[44]



Figura 27. Mecanismos fisiopatológicos de la fibrilación auricular y combinación posible de los mismos. Adaptado G. Cheniti et al. Front Physiol 2018.[24]

c. Evaluación diagnóstica y técnicas de estudio

El diagnóstico de FA se establece mediante la documentación en ECG o bien un trazado de una derivación de al menos 30 segundos de duración. En la actualidad se han impulsado iniciativas para implementar estrategias de cribaje sistemático de FA subclínica.[91,92] Estas son: monitorización con telemetría en hospitalización, holter ECG de corta o media duración externos, holter subcutáneo, toma manual de pulso, fotopletismografía o tira de ECG mediante "Smart-watches" y "smartphones", monitores de toma de presión arterial y frecuencia cardiaca. [1]

Todos los pacientes con diagnóstico establecido de FA se beneficiarán de una evaluación cardiovascular completa. Se propone un esquema de valoración diagnóstica en la Figura 28.

La evaluación estándar debe incluir una anamnesis exhaustiva para identificar comorbilidades, establecer el patrón y síntomas de la FA y el riesgo de accidente cerebrovascular. Se debe realizar un ECG de 12 derivaciones y una analítica de sangre completa.



Figura 28. Estudio diagnóstico y seguimiento en pacientes con fibrilación auricular. Adaptado de G. Hindricks et al. Eur Heart J 2021.[1]

Existen varias técnicas de imagen invasivas y no invasivas que pueden proporcionar información sobre el sustrato en pacientes seleccionados.[1] El remodelado estructural de la FA implica la existencia de sustrato arritmogénico. La dilatación y la fibrosis conllevan secundariamente una disfunción y retraso en la conducción electromecánica a nivel auricular.

La ecocardiografía transtorácica permite diagnosticar una posible cardiopatía subyacente, tamaño y función de ambos ventrículos, y evaluar el tamaño y la estructura auricular izquierda y derecha, así como presencia o no de signos de hipertensión pulmonar o derrame pericárdico asociados.

Otras técnicas pueden ser útiles en situaciones concretas. La ecocardiografía transesofágica es útil para evaluar más en profundidad la enfermedad cardíaca valvular, y descartar la presencia de trombo en orejuela izquierda (previo a realizar cardioversión eléctrica o ablación). La tomografía computarizada cardiaca es de utilidad para valorar de forma más precisa la anatomía auricular (Figura 29), sobretodo previo a un procedimiento de ablación, así como el análisis del grosor de la pared miocárdica auricular o la presencia de grasa epicárdica (Figura 30), pudiendo también descartar la presencia de trombos.[93] La angiografía coronaria por tomografía computerizada puede realizarse para descartar enfermedad coronaria asociada si la presentación lo sugiere.



Introducción

Figura 29. Reconstrucción anatómica cardiaca mediante tomografía axial computerizada (TAC) multidetector mostrando aurículas derecha e izquierda en pacientes con fibrilación auricular. Adaptado de Y. Akutsu et al. Circ Cardiovasc Imaging 2011.[94]



Figura 30. Tomografía cardiaca computerizada (TAC) con ampliación de aurícula izquierda. Obtención del grosor de la pared (azul) y del volumen tisular adiposo epicárdico (verde). Adaptado de C. Beyer et al. JACC Cardiovasc Imaging 2021.[95]

La resonancia magnética cardiaca (RMC) es la prueba más completa aportando información no solo anatómica y funcional, sino también a nivel estructural o tisular puesto que permite la detección de fibrosis de forma no invasiva.[1] Por otro lado, el mapa electroanatómico (MEA) de voltaje durante los procedimientos de ablación de FA nos aporta, de forma invasiva, información anatómica y de sustrato, determinando las zonas de bajos voltajes con presencia de escara, así como las zonas de tejido sano.[54,96] En la Figura 31 se expone un resumen de las técnicas de imagen de utilidad en la FA.

Tesis Doctoral



Figura 31. Papel de la imagen multimodal en el estudio de la fibrilación auricular e indicación de ablación. Adaptado de E. Donal et al. Eur Heart journal Cardiovasc Imaging 2016.[54]

Aplicación de la Resonancia Magnética Cardiaca en la Fibrilación Auricular

La RMC, entre las técnicas de imagen no invasiva, ha proporcionado la más completa evaluación de la anatomía, función y la caracterización del tejido cardiaco, suponiendo una importante contribución para ampliar el conocimiento acerca de la fisiopatología subyacente de las arritmias y de utilidad especialmente en los procedimientos de ablación.[97]

El tamaño de la AI es la medida más habitualmente usada para estimar el nivel de afectación auricular asociado a la FA. Otros parámetros obtenidos mediante RMC, como la fibrosis o esfericidad auricular (Figuras 32 y 33), pueden aportar información complementaria relevante para el estudio del remodelado.[98] Existe evidencia suficiente para afirmar que la evolución del remodelado de AI tiene valor pronóstico para las recurrencias y el resultado de

la ablación de FA.[99]



Figura 32. Imagen de resonancia magnética cardiaca de paciente con fibrilación auricular con índice de esfericidad aumentado (superior); medida del máximo volumen de aurícula izquierda e índice de esfericidad. Modificada de S. Nakamori et al. J Am Heart Assoc 2018.[100]



Figura 33. Ejemplo de resonancia magnética cardiaca (corte transversal de aurícula izquierda) mostrando presencia de fibrosis en la pared auricular. Adaptada de E. Donal et al. Eur Heart journal Cardiovasc Imaging 2016.[54]

En los últimos años se ha discutido la fiabilidad de la determinación de la fibrosis mediante RMC, pero varios trabajos clínicos y traslacionales apoyan su uso para cuantificar la fibrosis auricular de forma no invasiva.

Se clasificaron los pacientes en cuatro etapas de remodelado estructural auricular, según el porcentaje de fibrosis medida mediante RMC - realce tardío de gadolinio (RTG) en la pared de la AI (clasificación de *Utah*): <10% (*Utah* I), 10–20% (*Utah* II), 20–30% (*Utah* III) y >40% (*Utah* IV). La cantidad de fibrosis auricular se asoció de forma independiente con el riesgo de recurrencia tras la ablación de la FA.[101] Datos del mismo grupo mostraron una correlación entre los hallazgos de la RMC y la histología en biopsias de pacientes con FA sometidos a cirugía cardiaca.[66]

La RMC también permite calcular la esfericidad auricular que compara la geometría auricular con una esfera perfecta. La esfericidad de AI tiene una asociación fuerte e independiente con las recurrencias de FA.[102]

En resumen, la estadificación de la afectación auricular antes de la ablación es un factor crucial para mejorar sus resultados. La combinación de todos estos parámetros, junto con los datos clínicos y demográficos del paciente, puede ser útil para seleccionar los mejores candidatos para indicar la ablación y para individualizar el procedimiento.

La topología de la fibrosis auricular ha ganado protagonismo en los últimos años como posible objetivo de los procedimientos de ablación (Figura 34). En primeros procedimientos la integración y fusión de imágenes de RMC-RTG en el sistema de navegación podría proporcionar una visualización directa del sustrato auricular patológico (zonas con RTG),

especialmente en etapas de remodelado avanzadas (Figura 35). Esta identificación sería una herramienta útil para evaluar la presencia de fibrosis y planificar un procedimiento de ablación más dirigido o focalizado.[103]



Figura 34. Post-procesado con segmentación de aurícula izquierda a partir de imagen de resonancia magnética cardiaca con realce tardío de gadolinio utilizando *software ADAS 3D*. A. Plano transversal resonancia magnética cardíaca. B. Segmentación de la pared auricular izquierda. C. Mapa tridimensional de la aurícula izquierda que muestra áreas de fibrosis (rojo) y miocardio sano (azul). Adaptado de F. Bisbal et al. Circ Arrhythm Electrophysiol 2020.[104]



Figura 35. Correlación entre resonancia magnética cardiaca y mapa electroanatómico de voltaje invasivo para identificar patrones de bajo voltaje. A. Proyección de resonancia magnética con realce tardío de gadolinio con máxima intensidad. B. Reproducción en modelo 2D de post-procesado. C. Mapa electroanatómico de voltaje. Adaptado de L. Thomas et al. JACC Cardiovasc Imaging 2017.[90]

Hasta la actualidad se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados que compararon un enfoque de ablación de FA pragmático dirigido a la fibrosis auricular detectada por RMC además del aislamiento de VVPP, *versus* solo aislamiento de VVPP. El primer estudio, unicéntrico, publicado por nuestro grupo, incluyó a pacientes con FA paroxística y persistente, [104] y un estudio posterior, multicéntrico, se centró únicamente en aquellos pacientes con FA persistente.[105] En estos dos casos el enfoque dirigido no mostró ser más eficaz, sin diferencias significativas en la aparición de recurrencias postablación.[104,105]

Sin embargo, el potencial de la RMC en el manejo de los pacientes sometidos a ablación de FA no se limita a la individualización del procedimiento. La evaluación de los cambios en estos parámetros mediante RMC tras la ablación permite esclarecer si se ha producido un remodelado inverso favorable caracterizado por la reducción del tamaño auricular y recuperación de su morfología inicial. Por otra parte, el uso de la RMC previa a segundos procedimientos de ablación de FA es de utilidad para localizar las lesiones anteriores que se presentan como tejido cicatricial o escara densa, e identificar los gaps de reconexión de VVPP, que son el principal mecanismo subyacente para las recurrencias de FA (Figuras 36 y 37).[106] Con ello es posible una mejor planificación del procedimiento logrando menor tiempo de duración y menor aplicación de radiofrecuencia durante el mismo.[97,106,107] La longitud relativa total del gap, pero no el número de gaps anatómicos en la línea de ablación de las VVPP evaluados mediante RMC con RTG se asoció con recurrencia de FA después del aislamiento de VVPP.[107]

Se han descrito en la literatura otras distintas posibles implicaciones clínicas futuras de 68

la RMC-RTG entre las que destacan: detección precoz de fibrosis auricular para la prevención primaria en pacientes con mayor riesgo de FA;[101,108] o la presencia de fibrosis como predictor de recurrencia tras ablación.[66,109] Finalmente, la RMC-RTG podría incluso ayudar en la selección de pacientes que requieran anticoagulación crónica en prevención primaria de ictus.[110]



Figura 36. Uso de la resonancia magnética cardiaca en procedimientos de ablación redo. Integración de la imagen de resonancia tras post-procesado, con mapa de voltaje invasivo para localización precisa de gaps post-ablación de venas pulmonares. Adaptado de L. Quinto et al. Europace 2020.[111]



Figura 37. Imagen de realce tardío de gadolinio (*software ADAS 3D*) integrada en el sistema de mapeo invasivo (*CARTO 3*) para la ablación dirigida de una única discontinuidad de realce tardío de gadolinio en la vena pulmonar superior derecha (panel derecho) con aislamiento inmediato de la vena pulmonar tras aplicación de radiofrecuencia (desaparición de los electrogramas detectados por el catéter de mapeo multipolar en el interior de la vena pulmonar). Adaptado de L. Mont et al. Arrhythmia Electrophysiol Rev 2022.[112]

Metodología para la medición de la Fibrosis mediante Resonancia Magnética Cardiaca

La RMC con RTG permite la detección y cuantificación de tejido fibrótico que tiene su base en la cinética de lavado lento del gadolinio en el tejido con un espacio intersticial aumentado. La evaluación de la fibrosis ventricular mediante RMC ha logrado excelentes resultados.[113] Sin embargo, la evaluación de la fibrosis auricular ha supuesto un desafío debido a la limitada resolución de la imagen, delgadez de su pared (1–4 mm) y su morfología más impredecible y variable, a pesar de lo cual, varios estudios muestran la viabilidad de la detección mediante RTG.[69,114,115]

Adquisición imagen

En comparación con las imágenes obtenidas del ventrículo, en la aurícula se requiere una mayor resolución espacial para compensar la pared tan fina, por lo que generalmente se utilizan aparatos de mayor potencia, de 1.5 a 3.0 Tesla (T). Tras la administración de contraste de gadolinio (generalmente 0,1–0,2 mmol/kg), se adquiere la imagen a los 15 a 30 minutos. La intensidad de la imagen de la pared auricular está influida por variables como la dosis de contraste, el tiempo de retraso de la adquisición de la imagen después de la inyección de contraste y por tanto la retención del gadolinio en las regiones fibróticas, la proximidad de la superficie de la bobina de resonancia, y características individuales como el índice de masa corporal, la función renal y el hematocrito.[116] Todas estas variables técnicas pueden afectar a la comparabilidad entre centros.

Procesado de la imagen

Tras la obtención de la imagen, ésta debe ser post-procesada para poder ser interpretable y usada en la clínica. Este procesado consta de distintas fases:

Segmentación de la pared auricular: aunque aun es frecuente que se realice de forma manual, requiriendo un alto grado de precisión, cada vez es más habitual el uso de sistemas de segmentación automática y semiautomática. La segmentación implica delimitar el contorno de la pared en cada plano 2D axial endo-epicárdico, corte por corte, para confinar la región de interés evitando el contenido de sangre y otras estructuras anatómicas adyacentes. A continuación, se obtiene la estructura tridimensional resultante de la cámara cardiaca segmentada. De esta estructura, pueden extraerse algunos parámetros disponibles de forma semiautomática a través del propio *software* utilizado (volumen, área o esfericidad).

Para la medición de la cantidad de fibrosis se requiere discriminar las áreas de tejido sano del tejido fibrótico, ya sea visualmente o mediante técnicas que preestablecen unos umbrales o valores de corte predeterminados automáticos o semiautomáticos según el rango de intensidad de la señal.

La <u>evaluación visual</u>, método basado en la inspección visual de las imágenes, es la técnica de referencia para testar diferentes algoritmos semiautomáticos y automáticos. La resolución de RMC actual no permite una buena precisión en la detección de la cicatriz en la delgada pared auricular por planimetría directa de la misma, además del inconveniente que supone un análisis más subjetivo y menos reproducible, aunque algunos estudios utilizan este método.[114,117]

Mediante las técnicas de <u>umbralización</u> se establece un valor patológico o de normalidad que se usa para su categorización. El método de umbralización más difundido para

detectar cicatriz requiere un valor de referencia (generalmente obtenido de un ROI sobre la intensidad de la sangre o el miocardio, o del histograma de intensidades de píxel de la pared auricular), y a partir del mismo se añaden un número estándar de desviaciones (generalmente de dos a cinco) [Umbral = Valor Referencia + N x desviación estándar (DE)]. Existen varias estrategias para obtener el valor de referencia.

- Referencia <u>basada en histograma</u>. McGann et al.[115] detectó la fibrosis en Al cuantificada en RMC previa y posterior al procedimiento de ablación de FA. La distribución de la intensidad de píxel en las resonancias posteriores a la ablación fue bimodal, así el tejido normal se definió como el primer modo de menor intensidad de píxel, mientras que el tejido fibrótico dañado se definió en 3 DE por encima de la intensidad media de píxeles de tejido auricular normal. El método de umbral de 3 DE permitió la identificación de la cicatriz post-ablación, pero no la de la fibrosis preexistente. Por tanto, el método *Utah* validado se basa en la distribución bimodal (sano vs. fibrosis) de la intensidad de píxeles de AI, pero depende en gran medida de la elección de un umbral dirigida por expertos; y en muchos pacientes la distribución de intensidad no es bimodal, lo que impide su aplicación universal.[115]
- Para evaluar la fibrosis preexistente, Oakes et al.[69] utilizaron la misma DE sobre la referencia, pero aplicaron un <u>'umbral dinámico'</u>. El tejido "normal" se define en cada paciente como la media de la región inferior del histograma de intensidad de píxeles (entre 2 y 40% de la intensidad máxima dentro de la pared de la AI). El umbral de corte para detectar el tejido fibrótico se elige de forma manual tras su valoración corte a corte por un experto, entre 2 a 4 DE por encima de la intensidad de píxel media de tejido "normal". Estos valores cubren del 95% al 99% de una distribución gaussiana.[118]
- Referencia <u>basada en miocardio</u>. En algunos grupos utilizan el miocardio sano anulado con intensidades cercanas a cero, como valor de referencia.[119] El tejido cicatricial se define como promedio intensidad + 5 DE. Hwang et al.[120] calcularon los umbrales

de 2, 3, 4, 5 y 6 DE por encima de la señal media obtenida en el miocardio del ventrículo izquierdo sin realce.

Referencia <u>basada en intensidad de la sangre</u>. Una vez seleccionada la referencia del "pool" de sangre, se calculan la media y la DE de la región. El valor umbral para el tejido fibrótico se define como promedio intensidad + X DE (entre 2 y 4 valores de DE que mejor se adaptaron a valores de lesión histológica).[121] Malcolme-Lawes et al.[122] utilizaron este método que fue capaz de identificar el RTG y su correlación punto por punto con el voltaje medido de forma invasiva. Los niveles elevados de RTG en la pared auricular (3, 4 y 5 DE) se correlacionaron con voltajes bipolares y unipolares más bajos en pacientes con y sin ablación previa de la AI. No se observó una reducción adicional en el voltaje medido en las regiones > 5 DE, indicando que este punto podría representar una cicatriz auricular densa.[122]

Otros autores han usado técnicas de umbralización basadas en píxeles fijos:

 <u>Ancho completo a la mitad del máximo</u> o "full width at half maximum (FWHM)". Este método define la cicatriz estableciendo un valor de corte fijo dentro del rango de intensidad de píxeles. El umbral se puede calcular con referencia en el miocardio auricular izquierdo:

$$Umbral = \frac{I_{m\acute{a}x} - I_{m\acute{n}}}{2}$$

, donde / equivale a valor de intensidad, y el valor umbral de la cicatriz se define como una señal que supera el 50 % de la señal absoluta. Es uno de los métodos más reproducibles para cuantificar la fibrosis en el miocardio ventricular, aunque con limitaciones especialmente cuanto más homogéneo es el miocardio,[123] lo que dificulta su uso en la aurícula. Se ha utilizado asumiendo el realce de la válvula mitral como intensidad de señal máxima.[120]

• <u>Porcentaje máximo de densidad de cicatriz</u>. Se aplicó inicialmente para la detección de cicatrices de miocardio ventricular.[124,125] Se calcularon los umbrales para

caracterizar el área de realce basándose en un porcentaje del píxel de mayor intensidad: 40% para la zona límite (*border-zone*) y 60% cicatriz densa. Se permite un 5% de variación del umbral según la inspección visual por parte de un experto. Se realizó segmentación manual de endocardio y epicardio obteniendo cinco capas concéntricas al 10, 25, 50, 75 y 90% y un caparazón 3D para cada capa. Se proyectó un mapa de intensidad de píxeles a cada caparazón y se codificaron por colores para permitir la visualización y localización de la fibrosis por RMC. Este método limita su aplicación a pacientes que ya han sido sometidos a ablación antes de la adquisición.

<u>Razón de intensidad de la imagen</u> (RII) (normalización promedio del contenido de la sangre). La RII es una medida normalizada para evaluar la cicatriz auricular mediante RMC-RTG. La RII normaliza las intensidades de imagen del miocardio por la intensidad media del "pool" de sangre, proporcionando resultados normalizados que permiten reducir variables de confusión inter-paciente y con ello reducir la variabilidad de la medición y mejorar la reproducibilidad interindividual. La RII se calcula como [126,127]:

$RII = \frac{Intensidad \ de \ señal \ miocardio \ auricular \ en \ un \ pixel}{Promedio \ intensidad \ blood \ pool \ de \ sangre}$

La RII parece una buena estrategia de normalización para la detección de fibrosis. El grupo de Nazarian et al.[128] demostró la fuerte asociación entre la RII y la amplitud de voltaje de los EGMs. Se determinaron los umbrales de RII correspondientes a los umbrales de voltaje comúnmente aceptados de <0,5 mV y <0,1 mV para identificar fibrosis y cicatriz densa en AI, respectivamente.[128]

 Nuestro grupo [129] desarrolló una estrategia combinada para el cálculo de los umbrales de fibrosis en la AI. Obtuvimos los histogramas de RII y calculamos dos umbrales: en un grupo de voluntarios sanos, el umbral de tejido sano / fibrosis total como el promedio + 2 DE (que, por definición, abarca el 97,5% de todos los valores de intensidad de señal de una población sana); y el umbral de cicatriz densa en individuos que previamente se habían sometido a un procedimiento de aislamiento de VVPP,
definido como el 60% del píxel de máxima intensidad (Figura 38). También se comprobó que los valores de píxeles normalizados de AI obtenidos por RMC punto por punto se correlacionaban con el MEA de voltaje bipolar de alta densidad.[129]



Figura 38. Histograma de razón de intensidad de imagen en grupos de voluntarios sanos, fibrilación auricular paroxística, persistente y post-ablación de venas pulmonares. Umbrales de fibrosis total (línea verde) y fibrosis densa (línea roja) (panel izquierda). Ejemplos de resonancia segmentada en cada grupo con fibrosis en rojo (panel derecha). Cuantificación de fibrosis por grupos (panel inferior). Adaptado de EM. Benito et al. Europace 2017.[129]

La variedad metodológica para la obtención de la fibrosis y su limitada reproducibilidad, ha supuesto una dificultad para su aplicación clínica (Figura 39). Validar la

capacidad de RMC-RTG para detectar fibrosis en las aurículas es controvertido puesto que no es factible realizar un análisis histológico, siendo éste el estándar de oro. Por ello se utiliza como referencia el mapa de voltaje obtenido en procedimientos de ablación. Este enfoque es aproximado y puede verse afectado por varias variables técnicas e interindividuales que pueden explicar parcialmente la precisión del análisis, como la fuerza de contacto y la orientación del catéter de mapeo, el tamaño de la punta del catéter y el número de puntos de voltaje registrados, o la presencia de ritmo sinusal o FA durante el mapeo, ya que la frecuencia y la dirección de activación podría alterar las señales registradas.[130] Por otro lado, la fibrosis intersticial en etapas incipientes puede pasar desapercibida con las secuencias de RMC actuales.[131]

Asimismo, los puntos de corte de voltaje que discriminan el tejido sano y la fibrosis densa no están bien definidos. Los valores más comunes en aurícula son <0,1 mV para cicatriz densa y >0,5 mV para tejido sano.[69,128] Para la comparación de ambas pruebas se han utilizado diferentes metodologías y técnicas de fusión para alinear los datos procedentes de la RMC y del mapeo electroanatómico, aplicadas bien tridimensionalmente, por aplanamiento no rígido u otras opciones.



Figura 39. Representación de dos casos de pacientes sin (arriba) y con (abajo) sustrato de bajo voltaje en aurícula izquierda: mapas electroanatómicos de activación y voltaje y figura 3D de aurícula izquierda procedente de la resonancia magnética cardiaca con realce tardío de gadolinio tras post-procesado según distintos métodos para análisis de la fibrosis. Adaptada de M. Eichenlaub et al. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013.[132]

La gran cantidad de técnicas y todas las limitaciones justifican que en los estudios dedicados a evaluar la correlación a nivel de aurícula entre ambas pruebas (RMC y MEA de voltaje), se hayan obtenido conclusiones variables. Algunos estudios encontraron una correlación punto por punto débil entre la intensidad auricular no estandarizada en RMC y el voltaje endocárdico en pacientes sometidos a procedimientos de re-ablación.[133] Otros utilizan la RII normalizada en pacientes sometidos a primer procedimiento de ablación, y

mediante análisis punto por punto han obtenido una correlación significativa entre ambas técnicas.[129,134]

d. Tratamiento

En el manejo de la FA una vez diagnosticada, se deben tener en cuenta dos aspectos bien diferenciados: el aumento de riesgo tromboembólico implícito que requiere la valoración de la indicación de anticoagulación para su prevención; y el tratamiento de la arritmia propiamente, optando por una estrategia individualizada de control del ritmo si se decide priorizar el mantenimiento del ritmo sinusal, o bien únicamente control de frecuencia una vez instaurada la FA en casos elegidos si su tolerancia es aceptable.

Tromboprofilaxis

La FA aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos de forma variable en los pacientes dependiendo de la presencia de factores de riesgo o modificadores. Para evaluar el riesgo individual se ha establecido como herramienta estándar la puntuación CHA_2DS_2 -VASc, que resume los principales factores de riesgo y debe realizarse en todo paciente al diagnóstico de la FA y actualizarse en cada visita de seguimiento.[135] La escala CHA_2DS_2 -VASc incluye las variables insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (femenino). Establece una clasificación, con valor predictivo modesto, entre pacientes de bajo (0 puntos), moderado (1 punto) y alto riesgo (>1 punto) de presentar eventos 78 tromboembólicos. Aquellos pacientes identificados de bajo riesgo presentan al seguimiento una baja tasa de accidente cerebrovascular isquémico o mortalidad (<1%/año) y no necesitan tratamiento para prevención de accidentes cerebrovasculares. Si el CHA₂DS₂-VASc es de 1 en hombres o 2 en mujeres o mayor, ya existe recomendación o indicación para realizar tromboprofilaxis.[1] El sexo femenino se comporta pues, como un modificador del riesgo dependiente de la edad, más que como un factor de riesgo. Por tanto, una mujer sin otros factores (con CHA2DS2-VASc de 1) tiene igualmente bajo riesgo, similar al de los hombres con un CHA2DS2-VASc de 0, pero ante la presencia de >1 factor no relacionado con el sexo, las mujeres con FA tienen un riesgo significativamente mayor que los hombres.[136] Otros factores de riesgo no incluidos en CHA₂DS₂-VASc, pero que deben considerarse en algunas ocasiones, pueden ser clínicos, como la apnea del sueño, la insuficiencia renal, la dislipemia, el tabaquismo, o una neoplasia activa, marcadores de imagen, como la dilatación de la AI, el ecocontraste espontáneo o la presencia de trombos en la orejuela o bien algunas miocardiopatías con más riesgo trombogénico, o los biomarcadores plasmáticos, como los niveles de troponina, de péptido natriurético o la presencia de proteinuria.[1,137,138]

Por otro lado, al iniciar la terapia antitrombótica, debe evaluarse el riesgo potencial de sangrado. Se han identificado por el contrario, factores de riesgo de hemorragia modificables o potencialmente modificables (como la hipertensión arterial, la ingesta habitual de alcohol, las profesiones de riesgo, el control lábil del INR, la terapia puente con heparina ante un procedimiento, la insuficiencia renal, la anemia o la fragilidad) y no modificables (la edad >65 años, el sangrado mayor previo, la insuficiencia renal grave bajo tratamiento renal sustitutivo con diálisis o trasplante, las neoplasias, la disfunción hepática grave, la diabetes mellitus, el

antecedente de ictus, la demencia o factores genéticos), aunque presentan una modesta capacidad predictiva de eventos hemorrágicos. La escala HAS-BLED tiene la mejor evidencia para predecir el riesgo de sangrado.[139] Sin embargo, una puntuación alta de riesgo de hemorragia no debería modificar la indicación de la toma de anticoagulación oral (ACO) (salvo contraindicaciones absolutas según el caso), ya que el beneficio clínico neto de la ACO sigue siendo mayor en estos pacientes; aunque sí ayuda a identificar aquellos pacientes de alto riesgo en quienes deben intensificarse las medidas para prevenir y reducir los factores modificables, así como realizar un seguimiento más cercano. Al igual que el riesgo embólico, éste también es dinámico y debe reevaluarse con regularidad. En la Figura 40 se muestran ambas escalas de riesgo tromboembólico y hemorrágico.

Ris	A2DS2-VASc score k factors and definitions	Points awarded			
c	Congestive heart failure Clinical HF, or objective evi- dence of moderate to severe LV dysfunction, or HCM	1			
н	Hypertension or on antihypertensive therapy	1			
			Risk factors and definitions		Points awarded
	Are 75 years or older	2	н	Uncontrolled hypertension SBP >160 mm ³ 4g	1
-			•	Abnormal renal and/or hepatic function Dialysis, transplant, serum creatinine >200 µmoVL, cirrhosis, bilinubin > x 2 upper limit of normal, AST/ALT/ALP>3 x upper limit of normal	1 point for each
s	Diabetes mellitus Treatment with oral hypody- caemic drug and/or insulin or fasting blood glucose >125 mg/dL (7 mmo/L) StrokePrevious stroke, TIA, or thromboembolism		s	Stroke Previous ischaemic or haemorrhagic ^e stroke	1
			в	Bleeding history or predisposition Previous major haemorrhage or anaemia or severe thrombocytopenia	1
			L	Labile INR ^b TTR <60% in patient receiving VKA	1
			E	Elderly Aged >65 years or extreme fraility	1
			D	Drugs or excessive alcohol drinking Concomitant use of antiplatelet or NSAID; and/or excessive [®] alcohol per week	1 point for each
v	Vascular disease Angiographically significant CAD, previous myocardial infarction, PAD, or aortic plaque	1	Maximum	s score	9
A	Age 65 - 74 years	1			
Sc	Sex category (female)	1			

Figura 40. Tablas de "score" de riesgo tromboembólico y hemorrágico para pacientes con fibrilación auricular. Adaptado de G. Hindricks et al. Eur Heart J 2021.[1]

En la actualidad están disponibles estrategias farmacológicas y no farmacológicas para la prevención de los eventos tromboembólicos de la FA:

- <u>Antagonistas de la Vitamina K</u> (acenocumarol, warfarina):[140] es el único anticoagulante con seguridad establecida en pacientes con FA y enfermedad reumática con afectación de la válvula mitral y/o una prótesis valvular mecánica. Tiene un rango terapéutico estrecho requiriendo monitorización del INR ("international normalized ratio") precisando optimizar un tiempo en rango terapéutico (TTR) de >70%. Su eficacia está influenciada por numerosos factores (genéticos, fármacos concomitantes, interacciones alimenticias...).
- Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K, llamados también anticoagulantes orales directos (ACOD). En los cuatro ensayos clínicos aleatorizados fundamentales, apixaban (ARISTOTLE),[141] dabigatran (RE-LY),[142] edoxaban (ENGAGE AF TIMI 48),[143] y rivaroxaban (ROCKET- AF)[144] han demostrado no inferioridad frente a la warfarina en la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolismos sistémicos, con un perfil de mayor seguridad derivada de menores tasas de hemorragia intracraneal y menor o igual riesgo de eventos hemorrágicos mayores. En las guías actuales se recomiendan en preferencia a los antagonistas de la vitamina K para los casos elegibles excluyendo pacientes con prótesis cardiacas valvulares mecánicas o estenosis mitral de moderada a severa.[1] Los inhibidores del factor XI están actualmente bajo estudio.[145]
- Terapias no farmacológicas como el cierre de orejuela izquierda, cuyo uso se plantea actualmente en pacientes con alto riesgo hemorrágico y contraindicación para el uso de ACO. Se han utilizado dispositivos implantados percutáneamente, como *Watchman*, que demostró ser no inferior a los antagonistas de la vitamina K en los ensayos clínicos PROTECT AF y PREVAIL en pacientes con FA y riesgo moderado de ictus.[146,147] Sin embargo, no está exento de complicaciones e implica la necesidad

de tratamiento antiagregante. Por otro lado, el cierre o exclusión de orejuela quirúrgico, especialmente en casos que requieran cirugía cardiaca concomitante.[148]

Control de Frecuencia

El control de frecuencia es una parte básica del manejo de la FA en todos los pacientes, y en algunos casos la estrategia única a seguir (frente al control de ritmo), en especial en aquellos asintomáticos o en los que ha fracasado el control del ritmo previamente. El objetivo inicial establecido de frecuencia cardiaca es <110 lpm en reposo (Figura 41).[1]



Figura 41. Algoritmo estrategia control de frecuencia cardiaca según guías europeas de fibrilación auricular. Adaptado de G. Hindricks et al. Eur Heart J 2021.[1]

El tratamiento médico incluye los fármacos betabloqueantes, la digoxina y los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem). En segunda línea pueden usarse otros fármacos antiarrítmicos con propiedades frenadoras como la amiodarona.[149]

En casos de difícil control de frecuencia cardiaca, especialmente en pacientes sintomáticos o si se asocia a insuficiencia cardíaca, y tras descartar otras opciones, una alternativa es el implante de marcapasos y la ablación del nodo aurículo-ventricular.[150] La elección de la modalidad de estimulación (estimulación ventricular derecha o biventricular, así como más recientemente estimulación fisiológica) dependerá de las características del paciente.[151,152]

Control de Ritmo

La estrategia de control del ritmo pretende restablecer y mantener el ritmo sinusal. Las opciones terapéuticas para alcanzarlo son diversas: los fármacos antiarrítmicos, la cardioversión eléctrica y el procedimiento de ablación.

La principal indicación para optar por el control del ritmo es reducir los síntomas relacionados con la arritmia y mejorar la calidad de vida.[153] En los últimos años, se han enfatizado también los beneficios del mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con una taquimiocardiopatía inducida por FA o presencia de cardiopatía estructural. Debería considerarse también como primera opción en la mayoría de pacientes al diagnóstico, como un primer intento de preservar el ritmo sinusal. El éxito en la consecución y mantenimiento del ritmo sinusal está influido por algunos factores que pueden ayudarnos a tomar una 83 decisión en el manejo óptimo del paciente. Así, la posibilidad de mantener el ritmo sinusal se incrementa en pacientes de menor edad, ante un primer episodio de FA o escasos episodios, el tamaño de la Al normal a moderadamente dilatado (remodelado auricular limitado), escasa comorbilidad y/o ausencia de cardiopatía estructural, o la arritmia precipitada por evento desencadenante bien identificado (enfermedad aguda). Además, también apoyan la elección del control del ritmo otros factores como la dificultad de conseguir el control de frecuencia o la propia preferencia del paciente.[154] Por el contrario, una edad más avanzada, la FA persistente de largo tiempo de evolución, o ictus previo son predictores independientes de progresión de la enfermedad y mala respuesta a los tratamientos para control del ritmo, entre otros.[154]

Los estudios clásicos no mostraron una clara superioridad del control del ritmo con fármacos antiarrítmicos sobre el control de la frecuencia en términos de eventos mayores.[155,156] Sin embargo, estudios recientes como el CASTLE-AF sugieren que la ablación de la FA puede mejorar la función del ventrículo izquierdo reduciendo el riesgo de eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca asociada.[157] En poblaciones menos seleccionadas, ensayos clínicos aleatorizados sugieren igualmente que la estrategia de control del ritmo podría reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con terapia precoz de control del ritmo en general (EAST-AFNET 4)[158] o específicamente con dronedarona (ATHENA).[159] Entre éstos, el estudio EAST-AFNET 4 comparó una estrategia de control del ritmo intensa y precoz frente un manejo estándar en pacientes con FA de alto riesgo. El control del ritmo mediante fármacos antiarrítmicos, cardioversión o ablación redujo el riesgo de muerte por causas cardiovasculares, accidente cerebrovascular, u hospitalización por

insuficiencia cardíaca o síndrome coronario durante un tiempo de seguimiento de más de 5 años. Los pacientes que fueron asignados al grupo control fueron manejados inicialmente con terapia de control de frecuencia y se utilizó estrategia de control del ritmo únicamente en casos que se requería por persistencia de síntomas relacionados con la FA durante control de frecuencia adecuado.[158] Estos datos sugieren priorizar el control del ritmo siempre que sea factible, y con la mayor precocidad para mejorar las posibilidades de éxito y prevenir el desarrollo de la enfermedad.

En el control agudo del ritmo, la cardioversión eléctrica debe ser la estrategia a seguir en pacientes con inestabilidad hemodinámica. En pacientes estables puede intentarse tanto cardioversión eléctrica o farmacológica con antiarrítmicos de clase Ic o amiodarona[160] y debe realizarse menos de 48 horas desde el inicio de los síntomas, o bien bajo correcta anticoagulación durante al menos 3 semanas, o previa ecocardiografía transesofágica que descarte la presencia de trombos en AI.[1]

El vernakalant es un agente utilizado de forma exclusiva para la cardioversión, rápido y efectivo, y que puede utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca leve y cardiopatía isquémica.[161]

La elección de un fármaco específico para la cardioversión o el mantenimiento a largo plazo se basa en el tipo y la gravedad de la cardiopatía asociada y teniendo en cuenta los efectos secundarios y contraindicaciones de cada fármaco individualmente. La flecainida, propafenona y otros fármacos de la clase Ic están indicados en pacientes sin hipertrofia significativa del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica ventricular ni cardiopatía isquémica.[162] Se debe asociar un fármaco bloqueante del nodo aurículo-ventricular en

pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos de clase Ic para evitar la conversión de FA a *flutter* auricular con conducción 1:1.[163] La amiodarona está indicada principalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca o cardiopatía estructural de base, sin embargo, presenta efectos secundarios a medio-largo plazo relevantes afectando predominantemente a la glándula tiroides o promoviendo la fibrosis pulmonar, así como la prolongación del intervalo QT.[164]

Aunque menos usados, fármacos como la dronedarona o el sotalol pueden administrarse en pacientes con función ventricular normal o ligeramente deprimida, así como insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, cardiopatía isquémica o valvulopatías.

En los últimos años se ha acentuado la necesidad del manejo de los factores de riesgo y de las distintas comorbilidades para reducir la posibilidad de recurrencia de la FA o progresión de la enfermedad. Debe optimizarse el tratamiento médico farmacológico orientado a evitar el remodelado adverso en casos de taquimiocardiopatía secundaria u otra cardiopatía estructural, mediante los fármacos betabloqueantes, sacubitrilo-valsartan o IECAS/ARA II, antialdosterónicos, inhibidores de la SGLT2 o estatinas. Su uso es conocido como *upstream therapy*, y se refiere al uso de fármacos sin efecto antiarrítmico directo, pero que modifican el sustrato auricular o los mecanismos específicos de la FA y pueden prevenir su aparición o recurrencia.[165]

Ablación de la Fibrilación Auricular

Introducción

La opción terapéutica intervencionista para el control del ritmo es segura, eficaz y superior al tratamiento farmacológico en el mantenimiento del ritmo sinusal y la mejoría clínica.[166,167] Tras reducirse de forma remarcable, la incidencia de complicaciones mayores se sitúa por debajo del 2%.[168] En la actualidad, la ablación de FA es el sustrato más abordado en los laboratorios de electrofisiología, tras un ascenso progresivo los últimos años.[169] El tamaño de la AI, la duración de FA, la edad, la disfunción renal o la detección de fibrosis mediante RMC predicen la recurrencia tras un procedimiento de ablación.[99,170]

La ablación está indicada tanto en FA paroxística como persistente, y es de elección en casos de taquimiocardiopatía asociada con insuficiencia cardiaca secundaria. En el estudio CABANA aun a pesar de obtener una reducción significativa de carga de FA y mejoría sintomática, la ablación no redujo significativamente el resultado compuesto primario de eventos mayores en comparación con la terapia médica.[167] Sin embargo, más recientemente el estudio EAST-AFNET 4 sí ha demostrado una reducción de eventos mayores al optar por la estrategia de control de ritmo precoz, aunque solo una quinta parte de los pacientes recibieron ablación.[158] En pacientes seleccionados con insuficiencia cardiaca y fracción de evección reducida, la ablación si ha demostrado una mejoría de la función ventricular,[171] reducción en la mortalidad por todas las causas y de las hospitalizaciones.[157,172,173]

En las últimas guías de FA de la Sociedad Europea de Cardiología [1] la ablación se recomienda, en general, como terapia de segunda línea una vez realizado un intento de tratamiento con fármacos antiarrítmicos de clase I o clase III (o intolerancia); aunque acepta la ablación con catéter de FA como terapia de primera línea en pacientes con FA paroxística

(clase IIa), o persistente en ausencia de factores de riesgo de recurrencia (clase IIb). En pacientes con FA paroxística o persistente que asocien insuficiencia cardiaca con disfunción ventricular, la ablación es la terapia de elección (clase I) (Figura 42).[1,10] Las guías de la Sociedad Americana de Cardiología ya consideran la ablación de FA persistente al mismo nivel que la FA paroxística (clase IIa).[10]



Figura 42. Indicaciones de ablación en fibrilación auricular sintomática según guías europeas. Adaptado de G. Hindricks et al. Eur Heart J 2021.[1]

El pilar central en la ablación de FA es el aislamiento completo de las VVPP. Los últimos años se han caracterizado por un marcado avance tecnológico en los navegadores, el diseño y prestaciones de los catéteres de alta densidad y/o con sensores de contacto, y el desarrollo de distintas energías para la ablación (Figura 43). Las fuentes de energía principales empleadas en nuestro entorno son la radiofrecuencia, la crioterapia (Figura 44) y, en mucha menor medida el láser; más recientemente, la electroporación está ganando protagonismo (Figura 88 45).[174] La forma de entregar la energía sobre el tejido también puede variar bien con aplicaciones punto a punto alrededor de cada par de VVPP, o mediante sistemas de disparo "único" (menos aplicaciones necesarias) en cada antro individual de las VVPP, sin diferencias significativas en términos de eficacia o seguridad entre éstas. [175–181]



Figura 43. Representación catéter de ablación con 6 termopares y 3 microelectrodos para realizar control de temperatura local, específico para aplicación de alta potencia y corta duración (arriba). Diferencias de propiedades biofísicas de ablación con catéter convencional (arriba) y catéter de ablación específico para alta potencia y corta duración (abajo). Modificado de M. Barkagan et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2018.[182]



Figura 44. Esquema de ablación de venas pulmonares utilizando radiofrecuencia (izquierda) o crioablación (derecha). Adaptado de H. Calkins et al. Europace 2018.[44]



Figura 45. Ablación de venas pulmonares con catéter de campo pulsado. A-D. Configuraciones en cesta y flor. E. Electrogramas bipolares procedentes de los electrodos distales colocados sobre la pared posterior de la aurícula izquierda antes/después de un único pulso. Adaptado de VY. Reddy et al. J Am Coll Cardiol 2020.[183]

Sin embargo, la tasa de eficacia de la ablación de FA, entendida como ausencia de recurrencias, es todavía moderada, llegando a un 80% a 90% en pacientes seleccionados con FA paroxística.[44] Por esa razón, en casos de FA persistente en los que la eficacia es menor se ha investigado la posibilidad de realizar otras lesiones de ablación adicionales que traten el sustrato arritmogénico más allá de las VVPP.[184] Multitud de abordajes complementarios se

han postulado como son la ablación de áreas de bajo voltaje, la creación de líneas de bloqueo, la ablación de la actividad fragmentada, los rotores o los ganglios parasimpáticos adyacentes, los focos ectópicos, el aislamiento de otras estructuras como la orejuela izquierda o la vena cava superior, o la ablación de las conexiones epicárdicas mediante el empleo del etanol a través de la vena de *Marshall*.[10] Sin embargo, en los estudios realizados hasta la fecha no se ha demostrado de forma reproducible un beneficio de estas técnicas con respecto al aislamiento de las VVPP aislado (Figuras 46 y 47), y cuando éste existe, es de magnitud moderada.[185] Las guías de práctica clínica proponen, por tanto, que estas estrategias pueden ser consideradas en casos seleccionados y teniendo en cuenta que su beneficio no está bien establecido (Figura 48).[78,185–194]



Figura 46. Representación de mapa electroanatómico de activación de aurícula izquierda en ritmo estimulado desde catéter en seno coronario y acceso transeptal, realizado mediante *software CARTO*, proyecciones anterior (arriba) y posterior (abajo) (izquierda). A la derecha mapa anatómico de aurícula izquierda con mayor grado de transparencia en mismas proyecciones. Figura original.



Figura 47. Representación de mapa electroanatómico realizado mediante *software CARTO* y puntos de ablación alrededor de venas pulmonares (en pared anterior ablación con radiofrecuencia convencional, y en pared posterior se aplica radiofrecuencia en modo de alta potencia y corta duración mediante catéter *QDOT*). A la izquierda mapa de voltaje bipolar de aurícula izquierda en proyecciones anterior (arriba) y posterior (abajo). A la derecha mapa anatómico de aurícula izquierda con mayor grado de transparencia en mismas proyecciones. Figura original.

Estos resultados sugieren que el sustrato arritmogénico en la FA es complejo, no del todo conocido, y probablemente implica una afectación no solo a nivel de la AI sino biauricular. El estudio de la AD adicional puede aportar un conocimiento más completo e individualizado de la extensión de este sustrato.



Figura 48. Esquema de algunas posibles lesiones de ablación del procedimiento de fibrilación auricular. A. Ablación coronas alrededor de venas pulmonares. B. Lesiones lineales (línea de techo, línea istmo mitral anterior, istmo cavo-tricuspídeo...). C. Ablación carinas y caja posterior; aislamiento de vena cava superior. D. Ablación en sitios representativos con diana en actividad rotacional o electrogramas fraccionados... Adaptado de H. Calkins et al. Europace 2018.[44]

La mayoría de procedimientos se realizan mediante catéter, y la ablación de FA quirúrgica se reserva para pacientes que requieran una cirugía cardiaca concomitante. En éstos, la técnica más empleada es la cirugía de *Maze* basada en el aislamiento de VVPP, la realización de líneas en pared posterior y otras líneas adicionales de bloqueo (anillo mitral y tricúspide, vena cava y orejuelas) con sus diferentes variaciones, que ha demostrado ser efectiva para el mantenimiento del ritmo sinusal (Figura 49).[195] Para los casos de FA persistente, se ha objetivado que el patrón de lesiones biatrial es más efectivo que únicamente en AI.[196]



Figura 49. Conjunto de lesiones realizadas en la técnica *Cox-Maze IV* mediante pinza de radiofrecuencia bipolar. Adaptado de S. Benussi et al. Eur J Cardiothorac Surg 2018.[197]

Hipótesis

7. Hipótesis

Principales:

- 1. Una metodología basada en el análisis de la intensidad de señal de los píxeles del miocardio auricular obtenidos mediante resonancia magnética cardiaca con realce tardío de gadolinio permite determinar los umbrales de intensidad de señal de tejido sano y cicatriz densa específicos y propios de aurícula derecha; por tanto, permite definir la gradación de fibrosis de una forma estandarizada, precisa y reproducible, aplicable de forma individual y servir de punto de partida para realizar el estudio de la misma.
- El remodelado de la aurícula derecha es cuantificable por resonancia magnética cardiaca y tiene implicaciones en la fisiopatología y evolución natural de la fibrilación auricular que se manifiestan por un desarrollo progresivo del mismo.
- El estudio de ambas aurículas en pacientes con fibrilación auricular previo a la ablación puede ser útil para identificar de forma individualizada el sustrato arritmogénico y realizar un procedimiento de ablación más focalizado.

Secundarias:

4. La fibrosis detectada de forma no invasiva por resonancia magnética cardiaca con realce tardío de gadolinio se correlaciona con las regiones de bajo voltaje en el mapa electroanatómico bipolar obtenido de forma invasiva.

- 5. Los pacientes con fibrilación auricular presentan un remodelado en la aurícula derecha reflejado por un mayor tamaño, más cantidad de fibrosis, y mayor grado de esfericidad respecto a individuos sanos.
- 6. El remodelado de la aurícula derecha es paralelo al de la aurícula izquierda y están asociados entre sí.
- 7. El remodelado de la aurícula derecha se favorece según variables clínicas, electrocardiográficas o ecocardiográficas en pacientes con fibrilación auricular, y a su vez puede predecir la eficacia del procedimiento de ablación.

Objetivos

8. Objetivos

El **objetivo general** de esta tesis es establecer las bases para la identificación de la fibrosis en aurícula derecha mediante resonancia magnética cardiaca con realce tardío de gadolinio en la población sana y en pacientes con fibrilación auricular y analizar las características del remodelado estructural de la aurícula derecha mediante esta técnica.

Específicos:

- Obtener un método normalizado, sistemático, reproducible y consistente para definir el tejido sano y fibrótico de la aurícula derecha basado en la identificación de la intensidad de píxel medida por resonancia magnética cardiaca con realce tardío.
- Validar los umbrales de fibrosis total y densa obtenidos para aurícula derecha en subgrupos de voluntarios sanos, fibrilación auricular paroxística y persistente y postablación.
- Establecer si existe una correlación entre el valor de la intensidad de señal de los píxeles obtenidos mediante la resonancia magnética cardiaca y el valor del voltaje bipolar endocárdico medido mediante el mapeo electroanatómico invasivo.
- Cuantificar el remodelado de aurícula derecha medido mediante resonancia magnética cardiaca y compararlo y establecer la asociación con el remodelado de aurícula izquierda.

- Evaluar y comparar los parámetros de remodelado de aurícula derecha por subgrupos (voluntarios sanos, fibrilación auricular paroxística y persistente).
- Analizar la asociación entre parámetros clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos y el remodelado de aurícula derecha (fibrosis, área, volumen y esfericidad).
- Analizar asociación entre los parámetros del remodelado de aurícula derecha y recurrencias de fibrilación auricular tras ablación (factores predictores pronósticos).
- Determinar si existe una localización preferente de fibrosis en aurícula derecha en pacientes con fibrilación auricular.

Material, Métodos

<u>y Resultados</u>

9. Material, Métodos y Resultados

a. Artículo 1: "Quantification of right atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance: verification of the method to standardize thresholds".

Resumen:

Introducción y objetivos: La RMC-RTG permite la detección no invasiva de la fibrosis auricular izquierda en pacientes con FA. Sin embargo, se desconoce si se puede utilizar la misma metodología en la AD.

Nuestro objetivo principal fue definir un umbral estandarizado para caracterizar la fibrosis auricular derecha mediante RMC-RTG.

Métodos: Se realizó una RMC-RTG de 3.0 T a 53 individuos; se segmentó la AD y se calculó la RII para la pared de la AD utilizando 1.557.767 píxeles de RII (40.994 \pm 10.693 por paciente). El límite superior de la normalidad de la RII (RII promedio + 2 DE) se estimó en el grupo de voluntarios sanos (n = 9); para establecer el umbral de cicatriz densa, se utilizó a los pacientes que se habían sometido previamente a una ablación del *flutter* auricular típico (n = 9). Se incluyó a pacientes con FA paroxística y persistente (n = 10 cada grupo) para la validación posterior. Los valores de RII se correlacionaron con un mapa de voltaje bipolar de alta densidad en 15 pacientes sometidos a ablación de FA.

Resultados: El límite superior de la normalidad (umbral de fibrosis total) en voluntarios sanos se fijó en RII = 1,21. En el grupo post-ablación, el 60% del píxel de la RII máximo (umbral de fibrosis densa) se calculó en RII = 1,29. El voltaje bipolar endocárdico mostró una correlación

con la RII débil pero significativa. La precisión general entre el MEA y la RMC-RTG para caracterizar la fibrosis fue del 56%.

Conclusiones: Se determinó una RII > 1,21 como umbral para la detección de fibrosis de la AD, mientras que una RII > 1,29 diferencia la fibrosis intersticial de la cicatriz densa. A pesar de las diferencias entre las aurículas izquierda y derecha, se pudo evaluar la fibrosis mediante RMC-RTG con umbrales similares en ambas cámaras.

Rev Esp Cardiol. 2023;76(3):173-182

Original article

Quantification of right atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance: verification of the method to standardize thresholds



Clara Gunturiz-Beltrán,^{a,b,c} Roger Borràs,^{a,b,d} Francisco Alarcón,^{a,b} Paz Garre,^{a,b} Rosa M. Figueras i Ventura,^e Eva M. Benito,^{a,b} Gala Caixal,^{a,b} Till F. Althoff,^{a,f,g} José María Tolosana,^{a,b} Elena Arbelo,^{a,b} Ivo Roca-Luque,^{a,b} Susanna Prat-González,^{a,b} Rosario Jesús Perea,^{a,b} Josep Brugada,^{a,b} Marta Sitges,^{a,b,c} Eduard Guasch,^{a,b,c,\diamond} and Lluís Mont^{a,b,c,\diamond,*}

^a Institut Clínic Cardiovascular. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona. Spain

^b Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDBAPS), Barcelona, Spain
^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Spain

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Spain

⁴ ADAS3D Medical, S.L., Barcelona, Spain ⁴ Department of Cardiology and Angiology, Charité-University Medicine Berlin, Charité Campus Mitte, Berlin, Germany

^g German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Berlin, Berlin, Germany

Article history: Received 5 March 2022 Accepted 23 June 2022 Available online 7 July 2022

Keywords: atrial fibrillation right atrium fibrosis magnetic resonance

Palabras clave: Fibrilación auricular Aurícula derecha

Fibrosis Resonancia magnética

ABSTRACT

Introduction and objectives: Late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance (LGE-CMR) allows noninvasive detection of left atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation (AF). However, whether the same methodology can be used in the right atrium (RA) remains unknown. Our aim was to define a standardized threshold to characterize RA fibrosis in LGE-CMR.

Methods: A 3 Tesla LGE-CMR was performed in 53 individuals; the RA was segmented, and the image intensity ratio (IIR) calculated for the RA wall using 1 557 767 IIR pixels (40 994 \pm 10 693 per patient). The upper limit of normality of the IIR (mean IIR + 2 standard deviations) was estimated in healthy volunteers (n = 9), and patients who had undergone previous typical atrial flutter ablation (n = 9) were used to establish the dense scar threshold. Paroxysmal and persistent AF patients (n = 10 each) were used for validation. IIR values were correlated with a high-density bipolar voltage map in 15 patients undergoing AF ablation. *Results*: The upper normality limit (total fibrosis threshold) in healthy volunteers was set at an IIR = 1.21. In the postablation group, 60% of the maximum IIR pixel (dense fibrosis threshold) was calculated as IIR = 1.29. Endocardial bipolar voltage showed a weak but significant correlation with IIR.

The overall accuracy between the electroanatomical map and LGE-CMR to characterize fibrosis was 56%. *Conclusions*: An IIR > 1.21 was determined to be the threshold for the detection of right atrial fibrosis, while an IIR > 1.29 differentiates interstitial fibrosis from dense scar. Despite differences between the left and right atria, fibrosis could be assessed with LGE-CMR using similar thresholds in both chambers. © 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Cuantificación de la fibrosis auricular derecha mediante resonancia magnética cardiaca: verificación del método para la estandarización de umbrales

RESUMEN

Introducción y objetivos: La resonancia magnética cardiaca con realce tardío de gadolinio (RMC-RTG) permite la detección no invasiva de la fibrosis auricular izquierda en pacientes con fibrilación auricular (FA). Sin embargo, se desconoce si se puede utilizar la misma metodología en la aurícula derecha (AD). Nuestro objetivo fina ago, se desconce a se prete duiza i a mana anama a dui da di cua da cue da di cua da cue do se do se prete fie definir un umbral estandarizado para caracterizar la fibrosis auricular derecha mediante RMC-RTG. *Métodos*: Se realizaron RMC-RTG de 3 T en 53 personas; se segmentó la AD y se calculó la razón de intensidad de imagen (RII) para la pared de la AD utilizando 1.557.767 píxeles de RII (40.994 \pm 10.693 por paciente). El límite superior de la normalidad de la RII (RII promedio + 2 desviaciones estándar) se estimó en voluntarios sanos (n = 9); para establecer el umbral de cicatriz densa, se utilizó a los pacientes que se habían sometido previamente a una ablación del *flutter* auricular típico (n = 9). Se incluyó a pacientes con FA paroxística y persistente (n = 10 cada grupo) para la validación. Los valores de RII se correlacionaron con un mapa de voltaje bipolar de alta densidad en 15 pacientes sometidos a ablación de FA.

Corresponding author E-mail address: lmont@clinic.cat (L. Mont). @LluisMont2

 $^{\diamond}$ These two authors share senior authorship.

https://doi.org/10.1016/i.rec.2022.06.010 1885-5857/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

174

C. Gunturiz-Beltrán et al. / Rev Esp Cardiol. 2023;76(3):173-182

Resultados: El límite superior de la normalidad (umbral de fibrosis total) en voluntarios sanos se fijó en RII = 1,21. En el grupo postablación, el 60% del píxel de la RII máximo (umbral de fibrosis densa) se calculó como RII = 1,29. El voltaje bipolar endocárdico mostró una correlación con la RII débil pero significativa. La precisión general entre el mapa electroanatómico y la RMC-RTG para caracterizar la fibrosis fue del 56%.

Conclusiones: Se determinó una RII > 1,21 como umbral para la detección de fibrosis de la aurícula derecha, mientras que una RII > 1,29 diferencia la fibrosis intersticial de la cicatriz densa. A pesar de las diferencias entre las aurículas izquierda y derecha, se pudo evaluar la fibrosis con RMC-RTG con umbrales similares en ambas cámaras.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abbreviations

AF: atrial fibrillation EAM: electroanatomical map IIR: image intensity ratio LGE-CMR: late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance RA: right atrium

INTRODUCTION

Atrial fibrosis is a determinant in the pathogenesis of atrial fibrillation (AF). Technical advances in recent years have enabled noninvasive characterization of atrial fibrosis by means of late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance (LGE-CMR).1 fostering numerous potential clinical applications. LGE-CMR may be useful to personalize AF ablation with both first² and re-do³ procedures benefitting from previous characterization of atrial fibrosis.⁴ Discontinuities (gaps) in anatomical lesions induced by ablation have been shown to predict AF recurrences.⁵ Finally, LGE-CMR could aid in selecting patients needing chronic anticoagulation for primary prevention of stroke.⁶ However, the lack of standardized algorithms for fibrosis assessment and their variable reproducibility have limited the uptake and widespread use of LGE-CMR in clinical practice⁷.

There are anatomical, functional, and molecular differences between the left atrium (LA) and the right atrium (RA). The contribution of the RA to AF pathology remains disputed, but clinical insights underpin a central role of the RA in some patients. The RA may be particularly sensitive to damage inflicted by sleep apnea and other respiratory diseases.^{8,9} and ectopic foci sustaining AF have occasionally been localized in the RA.¹⁰ Unfortunately, our knowledge on the contribution of the RA to AF substrate is, at least in part, jeopardized by technical limitations. For example, efforts in recent years have been directed towards the noninvasive identification of atrial fibrosis in the LA, but no study has yet tested whether similar algorithms are applicable to the RA. Few small studies have employed CMR to measure fibrosis in the RA, including a case series.¹¹ In patients with AF and sinus node dysfunction, Akoum et al.¹² found that fibrosis burden was higher in the left than in the right atrium. However, these algorithms had never been validated for RA fibrosis assessment.

Our objective was to define and validate a standardized, systematic, reproducible, and robust method to identify myocardial fibrosis in the RA by mean of LGE-CMR.

METHODS

The study protocol conforms to the Declaration of Helsinki and was approved by the research ethics committee of our institution

(HCB/2018/0382). All patients provided signed informed consent. The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, upon reasonable request. A comprehensive description of the methods is provided in the supplementary data.

Study design and cohorts under study

A systematic, sequential workflow¹³ was used in different cohorts (figure 1) to determine RA wall intensity, differentiating healthy from fibrotic tissue as well as intersitial fibrosis from dense scar. This descriptive technical study was meant to lay the foundations for the interpretation of fibrosis measured by LGE-CMR in RA (figure 2).

A total of 53 individuals who had undergone LGE-CMR were included in consecutive stages of this study. Initially, thresholds to identify fibrosis in the RA were determined in healthy volunteers (individuals aged 18-30 years who had been recruited to assess LA fibrosis threshold,¹³ n = 9) and patients who had undergone typical atrial flutter and AF ablation in the same procedure (n = 9, LGE-CMR performed 3 months postablation). Later, patients with paroxysmal (n = 10) or persistent (n = 10) AF were used for validation (LGE-CMR obtained 2 weeks before the ablation procedure). Finally, correlation between the image intensity ratio (IIR) and the electroanatomical bipolar voltage map (EAM) was evaluated in an additional prospective cohort of patients undergoing a first AF ablation procedure (n = 15).

Both the RA and LA were segmented from 3 Tesla (T) LGE-CMR (Magnetom Prisma Siemens Healthcare, Germany) images with ADAS 3D software (figure 3), and 3D shells were built. Signal intensity from each pixel of the RA wall was normalized to the mean LA blood intensity to calculate the IIR. All IIR values were represented in histograms, and the total fibrosis threshold was set as the mean IIR value in the healthy volunteer group plus 2 standard deviations (SD), which ensured that $\approx 97.5\%$ of all pixels in the healthy volunteers group fell below this threshold. The dense scar threshold was defined as the IIR value corresponding to 60% of the maximum normalized intensity pixel in the RA of patients who had undergone cavotricuspid isthmus ablation, as previously defined in the LA.³ Overall, healthy tissue, interstitial fibrosis, and dense scar were derived from IIR values.

Finally, in 15 consecutive patients undergoing AF ablation, bipolar voltage in an intraprocedural high-density point-by-point EAM of the RA (Lasso or Pentarray catheters, CARTO 3, Biosense-Webster, USA) was correlated to IIR values. Only EAM points projected on the CMR shell less than 10 mm apart were used. Standard voltage thresholds of 0.1 mV and 0.5 mV were used to characterize atrial dense scar, interstitial fibrosis, and healthy tissue.

Statistical analysis

Continuous variables are shown as mean $\pm\,\text{SD}$ or median [interquartile range]) unless otherwise stated, and groups were



Figure 1. Workflow, cohorts used in the present study and summary of the workflow. AF, atrial fibrillation; IIR, image intensity ratio.

compared with 1-way ANOVA. The correlation between IIR and EAM was assessed using the Pearson correlation coefficient (r), and a generalized linear mixed model with random intercept accounted for repeated IIR measurements per patient. A 2-sided type I error of 5% was used for all tests. All analyses were performed using R v3.5.1 (R project for Statistical Computing).

RESULTS

Baseline characteristics of the population

The characteristics of the 4 study groups are shown in table 1. Most participants were male (71%). Young individuals with no risk factors were recruited for the healthy volunteer group. AF groups included middle-aged individuals with a similar burden of cardiovascular risk factors; structural heart disease was uncommon. Echocardiography was only available for AF patients and showed mild LA anteroposterior diameter enlargement (41 \pm 6 mm). CMR showed a progressive enlargement of the RA from healthy volunteers to persistent AF.

Characterization of the pixel intensity in the RA

Overall, standardized LGE-CMR intensity values (ie, IIR) of 2 283 069 pixels were obtained from both atria of all participants: 1 557 767 pixels from the RA (40 994 \pm 10 693 pixels per patient), and 725 302 pixels from the LA (19 087 \pm 11 414 pixels per patient). When all participants were analyzed together, the average IIR was higher in the LA than in the RA (IIR 0.99; 95% confidence interval [95%CI], 0.97-1.02; vs 0.77; 95%CI, 0.74-0.79; respectively; *P* < .0001) (table 2).

175

Figure 4A shows the IIR histograms for the RA; LA histograms are provided for reference. We first characterized these histograms to determine how IIR values (ie, atrial fibrosis) were distributed on the RA. In all groups, the IIR histogram was asymmetric, with a long right tail distribution (mean skewness 0.64; a value of 0 denotes a symmetrical distribution) showing that some RA areas had very dense fibrotic patches. Patients with persistent AF had the smallest kurtosis (3.63; a kurtosis of 3 characterizes a normal distribution), revealing a larger dispersion of IIR values. Conversely, the larger kurtosis (4.66), reflecting a lower dispersion of IIR values around the mean, was observed in healthy volunteers.



Figure 2. Central illustration. Quantification of right atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance with late gadolinium enhancement. A: assessment of RA total fibrosis and dense scar thresholds in healthy volunteers and patients with typical atrial flutter and AF ablation in the same procedure, respectively. Application of the obtained thresholds to paroxysmal and persistent AF groups. B: correlation between LGE-CMR and electroanatomical map in a prospective group of patients undergoing AF ablation. AF, atrial fibrillation; CMR, cardiac magnetic resonance; IIR, image intensity ratio; LA, left atrium; LGE, late gadolinium enhancement; RA, right atrium.

Threshold determination

Normal IIR values of the RA myocardium were defined from healthy, young individuals. The upper limit of normality (mean IIR + 2SD) was calculated to be IIR = 1.21 (figure 4B). Therefore, all fibrosis in the RA. Subsequently, the dense scar threshold was established in the group of patients who had undergone cavotricuspid isthmus ablation. As expected, in most cases, the maximum intensity pixel value in the RA was located in the group road of the maximum intensity pixel value in the RA was located in the superior and inferior cava vein, appendage, septum and peri-sinus coronary ostium (figure 5). Sixty percent of the maximum intensity pixel was calculated as IIR = 1.29, which was therefore used to discriminate interstitial fibrosis from dense scar (figure 4B).

Interindividual reproducibility was assessed with the interobserver Lin concordance correlation coefficient in a subset of 10 randomly selected right atria, segmented by 2 different independent observers. Correlation was 0.92 (0.68-0.98) for total fibrosis and 0.97 (0.89-0.99) for dense scar (table 3).

Validation of RA total fibrosis, interstitial fibrosis, and dense scar thresholds

The percentages of total, interstitial fibrosis and dense RA scar pixels were quantified in all groups to validate thresholds. The results are shown in table 4. Healthy volunteers had the lowest total RA fibrosis burden, followed by paroxysmal and persistent AF patients, and the largest amount of RA fibrosis was found in postablation patients. Subsequently, interstitial fibrosis and dense scar were quantified separately. Healthy volunteers and paroxysmal AF patients showed the least interstitial fibrosis, while persistent AF patients showed the most. Finally, postablation showed the largest dense scar, as expected. We found a strong association between interstitial fibrosis burden and the RA area (r = 0.84).

Correlation of EAM and CMR

A point-by-point correlation between the EAM and IIR of the RA was evaluated in 15 patients undergoing a first AF ablation procedure. Overall, 11 404 voltage values were registered, and 8 830 (407 (324-560)) points per patient remained after exclusion those located > 10 mm apart from the CMR shell. A weak but significant negative correlation was found between the log-transformed bipolar voltage and the IIR (r = -0.19; P < .0001 in the correlation analysis; beta = -1.39; 95%CI, -1.54 to -1.23; P < .0001 in generalized linear mixed modeline) (figure 6).

P < .0001 in generalized linear mixed modeling) (figure 6). Subsequently, each of the EAM- and IIR-paired points were labelled as healthy tissue, interstitial fibrosis or dense scar, and agreement between the 2 was tested (table 5). In comparison with EAM, LGE-CMR tended to underestimate RA fibrosis (healthy tissue CMR 81.0%; 95%CI, 80.2-81.8 vs EAM 60.6%; 95%CI, 59.6-61.6 for



Figure 3. A: postprocessing of LGE-CMR images. In the upper panel, the RA and LA contours were drawn manually in an axial plane; the LA blood pool is shown in red. The 3 lower panels show axial, sagittal and coronal planes of a CMR during RA segmentation. B: anteroseptal (right) and posterolateral (left) views of representative examples of the RA in all the study groups. AF, atrial fibrillation; BP, blood pool; CSOs, coronary sinus ostium; CTI, cavo-tricuspid isthmus; ICV, inferior cava vein; LA, left atrium; LV, left ventricle; RA, right atrium; RAA, right atrium appendage; RV, right ventricle; SCV, superior cava vein; TV, ricuspid valve.

LGE-CMR and EAM, respectively). The overall agreement between the 2 techniques was 56%.

Then, bipolar voltage was averaged in each of the 3 LGE-CMR areas (eg, healthy tissue, interstitial fibrosis, dense scar). Bipolar voltage progressively increased from LGE-CMR-labelled areas as dense scar (mean EAM bipolar value 0.91 mV; 95%CI, 0.52-1.31) to interstitial fibrosis (1.11 mV; 95%CI, 0.72-1.50) to healthy tissue (1.77 mV; 95%CI, 1.40-2.15; P < .0001). Similarly, IIR progressively decreased from EAM-labelled areas as dense scar (mean IIR 0.87; 95%CI, 0.82-0.91) to interstitial fibrosis (IIR 0.81; 95%CI, 0.76-0-86) to healthy tissue (IIR 0.76; 95%CI, 0.72-0.81; P < .0001) (figure 7).

The left atria of the same 15 patients were used as a comparator for accuracy. In 15 479 EAM points (968 (700-1382) points per patient), we obtained a weak but significant negative correlation between the log-transformed bipolar voltage and the IIR (r = -0.17; P < .0001; beta = -1.52; 95%CI, -1.62 to -1.42; P < .0001), similar to results in the RA.

DISCUSSION

In this study, we describe a standardized method to assess RA fibrosis by means of LGE-CMR. Our results show that: *a*) an IIR > 1.21 characterizes myocardial fibrosis in the RA, while dense scar may be identified by an IIR > 1.29; and *b*) the IIR shows a weak but significant association with bipolar voltage in the RA.

LGE-CMR thresholds for atrial fibrosis are similar in the left and the right atria

Several methods have been proposed to characterize LA fibrosis.1 The validated UTAH method2 relies on the bimodal (healthy vs fibrosis) distribution of LA pixel intensity, but largely depends on the choice of an expert-led threshold. 14 The IIR was later designed to improve interindividual reproducibility.¹⁵ Subsequently, characterization of healthy volunteers and patients who had undergone PV isolation enabled standardized categorization into healthy atrial myocardium, interstitial fibrosis, and dense scar.13 We chose healthy volunteers at very low risk of AF (ie, aged less than 30 years) to minimize the degree of aging-induced interstitial fibrosis, thereby establishing a fibrosis threshold beyond which there is an increase in AF risk. Following an analogous approach, in the present study, we found that although IIR values characterizing fibrosis in the RA differed from those previously established for the LA, these differences were minor and, potentially, of little clinical relevance. Indeed, an IIR > 1.21 identified fibrosis in the RA, and an IIR $\,>\,$ 1.29 differentiated interstitial fibrosis from dense scar, compared with an IIR > 1.20 and IIR > 1.32 for total fibrosis and dense scar in the LA, respectively. Structural, molecular, and functional differences between the left and right atria are evidenced by their distinct average IIR. However, despite these differences between the 2 atria,¹⁶ fibrosis might be assessed with LGE-CMR using similar thresholds in both chambers.

w.revespcardiol.org/?ref=111685400, day 03/04/2023. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited Doo

178

C. Gunturiz-Beltrán et al. / Rev Esp Cardiol. 2023;76(3):173-182

Table 1 Characteristics of all the cohorts

	Healthy volunteers $(n = 9)$	Paroxysmal AF (n = 10)	Persistent AF (n = 10)	Postablation $(n = 9)$	Omnibus P (AF patients only)
Clinical data	î.	1	1	1	
Male sex	4 (44)	8 (80)	8 (80)	7 (78)	.99
Age, y	$26~\pm~0$	$58~\pm~10$	57 ± 9	59 ± 8	.85
Hypertension	0 (0)	3 (30)	5 (50)	5 (56)	.49
Diabetes	0 (0)	0 (0)	1 (10)	1 (11)	.57
Sleep apnea	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	.41
Structural heart disease	0 (0)	0 (0)	1 (10)	4 (44)*	.03
Echocardiography					
LVEF, %	N/A	60 ± 7	59 ± 4	$52 \pm 10^{\circ}$.03
LVEDD, mm	N/A	51 ± 4	$49~\pm~7$	51 ± 5	.70
LA diameter, mm	N/A	38 ± 3	$40~\pm~7$	$45 \pm 4^{*}$.02
Magnetic resonance					
RA area, cm ²	94 ± 16	$137~\pm~30$	$149~\pm~24$	$129~\pm~25$.29
RA volume, mL	$77~\pm~20$	$121~\pm~36$	$139~\pm~38$	$104~\pm~28$.10

AF, atrial fibrillation; LA, left atrium; LVEDD, left ventricular end diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction. Unless otherwise specified, values are expressed as count and percentage (qualitative variables) or as mean \pm standard deviation (quantitative variables). * P < .05 vs paroxysmal AF.

Table 2

Histogram descriptive values for the image intensity ratio of right and left atria

	Healthy volunteers	Paroxysmal AF	Persistent AF	Postablation				
IIR								
RA	$\textbf{0.76} \pm \textbf{0.23}$	$\textbf{0.77} \pm \textbf{0.24}$	$\textbf{0.79} \pm \textbf{0.24}$	$\textbf{0.73} \pm \textbf{0.28}$				
LA	$\textbf{0.94} \pm \textbf{0.19}$	$\textbf{0.95} \pm \textbf{0.21}$	1.01 ± 0.24	$\textbf{1.05} \pm \textbf{0.26}$				
Kurtosis								
RA	4.66	4.57	3.63	4.00				
LA	11.70	3.76	4.52	5.46				
Skewness								
RA	0.71	0.70	0.36	0.78				
LA	1.31	-0.31	0.39	0.99				
AF, atrial fibrillation; IIR, image intensity ratio; LA, left atrium; RA, right atrium; SD:								

Interestingly, the correlation between EAM and CMR was statistically significant but of a weak intensity, similar to findings in the LA.¹⁷ At least partially, such a low correlation might result from technical inaccuracies and other factors accounting for a decreased correlation, such as atrial size.¹⁷ Of note, histological assessment is the only gold standard for atrial fibrosis assessment, but is not feasible in healthy individuals. The accuracy of atrial voltage to estimate atrial fibrosis is uncertain. It is likely that structural and functional data provided by CMR and EAM, respectively, yield complementary information on atrial remodeling. Finally, late gadolinium enhancement is found in fibrotic areas, but may also represent inflammation or portions of venous embryologic origin.

IIR values are expressed as mean \pm standard deviation. Kurtosis and skewness are unitless parameters.



Figure 4. A: density distribution of IIR values for the RA and LA in all subgroups. B: identification of thresholds for healthy myocardial tissue (green line, measured in a healthy population) and dense scar (red line, measured in previously ablated patients) over RA histograms of all subgroups. AF, atrial fibrillation; IIR, image intensity ratio; Ku, kurtosis; Sk, skewness.
nloaded from https://www.revespcardiol.org/?ref=111685400, day 03/04/2023. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited Document do



Figure 5. Examples of 3 CMR-LGE shells, depicting common high signal intensity areas in red. IIR, image intensity ratio.

Table 3

Fibrosis assessment reproducibility

	Total	Paroxysmal AF	Persistent AF
Lin concordance coefficient (95%CI)			
Total fibrosis	0.92 (0.68-0.98)	0.97 (0.63-1.00)	0.89 (0.20-0.99)
Dense scar	0.97 (0.89-0.99)	0.91 (0.64-0.98)	0.98 (0.83-1.00)

95%CI, 95% confidence interval; AF, atrial fibrillation.

The Lin concordance correlation coefficient was used to assess the agreement for total fibrosis and dense scar (for total sample and by type of AF) in 10 right atria segmented by 2 different independent observers.

Table 4

Total fibrosis, interstitial fibrosis and dense scar of the right atrium in all groups

	Total fibrosis	Interstitial fibrosis	Dense scar
Threshold	IIR > 1.21	$1.21 < IIR \leq 1.29$	IIR > 1.29
Subgroup			
Healthy volunteers	3.78 (3.71-3.85)	1.28 (1.24-1.32)	2.50 (2.45-2.56)
Paroxysmal AF	4.19 (4.13-4.25)	1.68 (1.64-1.71)	2.52 (2.47-2.56)
Persistent AF	4.49 (4.44-4.55)	2.11 (2.07-2.15)	2.38 (2.34-2.43)
Postablation	5.97 (5.88-6.05)	2.07 (2.02-2.12)	3.90 (3.83-3.97)
P (omnibus)	< .001*	< .001*	< .001*

AF, atrial fibrillation; Cl, confidence interval; IIR, image intensity ratio. Values are expressed as percentage (95% confidence interval). * P post hoc comparisons: all pairwise proportions comparisons were significant at the P<.001 level.

Right atrium fibrosis and remodeling in atrial fibrillation pathology

The driving role of the LA in sustaining AF in most patients is widely acknowledged. However, the RA also undergoes marked changes, and CMR,¹² computed tomography¹⁸ and EAM¹⁹ data suggest a similar remodeling intensity in both atria. In some cases, however, the RA might be particularly relevant to AF pathology and therapy. Some conditions superimpose an excessive pressure and volume overload in the RA^{20} Among AF patients, those with obstructive sleep apnea show decreased conduction velocity,

lower electrogram voltage and a higher complexity in the RA than those without sleep apnea; notwithstanding, electrophysiological remodeling is also evident in sleep apnea patients.⁹ In patients with atrial septal defects undergoing closure, RA dysfunction is a better predictor of incident AF than left atrial echocardiographic indices.²¹ This may also hold true in settings such as congenital heart disease or reentrant arrhythmias after cardiac surgery, among others.

Overall, a "right origin AF", characterized by right atrial ectopia and a right-to-left dominant frequency gradient during AF, has been reported in some patients.^{22,23} "Right AF" is associated with a

w.revespcardiol.org/?ref=111685400, day 03/04/2023. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited



Figure 6. Correlation between bipolar voltage and IIR in the 15 patients undergoing AF ablation. A: overall correlation in the pooled cohort. Rather than a simple linear regression, the analysis was performed with a generalized linear mixed model with random intercept to account for repeated IIR measurements per patient. B: analysis at the patient level. CMR, cardiac magnetic resonance; EAM, electroanatomical map; IIR, image intensity ratio.

Table 5

180

Consistency between techniques in fibrosis categorization

		EAM (bipolar voltage)	
LGE-CMR (IIR)	Dense	Interstitial	Healthy
Dense	216	211	399
Interstitial	180	213	458
Healthy	1068	1592	4493

EAM, electroanatomical map; IIR, image intensity ratio; LGE-CMR, late gadolinium enhancement-cardiac magnetic resonance. Values are expressed as count (number of pixels). Agreement between pixels classified as healthy tissue, interstitial fibrois or dense scar in both the electroanatomical map (EAM) and the LGE-CMR.

smaller PV, LA, and left appendage, but a larger right appendage. $^{\rm 22}$ These data highlight the need for better characterization of the biatrial substrate in patients with AF. Our results will enable a more detailed, noninvasive characterization of RA fibrosis in patients with AF and, particularly, in those in which the RA could play a predominant pathophysiological role.

Clinical implications of right atrium fibrosis assessment

Myocardial fibrosis is a hallmark of AF pathology, and its characterization in daily clinical practice may have marked preventive, prognostic, and therapeutic implications. LGE-CMR has arisen as a potentially powerful tool to noninvasively assess atrial fibrosis, with most efforts focused on the LA. Unfortunately,



Figure 7. Comparative box plot charts (median and interquartile range values). A: bipolar voltage (EAM) in areas classified as healthy tissue, interstitial fibrosis, and dense scar by IIR (CMR). B: IIR values (CMR) in areas classified as healthy tissue, interstitial fibrosis, and dense scar by EAM. CMR, cardiac magnetic resonance; EAM, electroanatomical map; IIR, image intensity ratio.

Document downloaded from https://www.revespcardiol.org/?ref=111685400, day 03/04/2023. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

C. Gunturiz-Beltrán et al. / Rev Esp Cardiol. 2023;76(3):173-182

data on an optimized method for RA fibrosis quantification has been lacking, so it remains underexplored.

FUNDING

The DECAAF trial proved that pre-existing LGE-CMR-detected LA fibrosis predicts postablation outcomes,² but it is unknown whether characterization of RA fibrosis yields additional information. Extra-PV foci sustaining AF have been found in approximately 20% of patients with AF, and in up to 35% of those with permanent AF.¹⁰ Personalized ablation protocols targeting extra-PV fibrosis in the LA have been investigated in randomized clinical trials. Both the DECAAF II²⁴ and ALICIA²⁵ trials recently failed to show improved outcomes when fibrotic patches were targeted. However, ablation of non-PV foci arising from the superior and inferior vena cava, the crista terminalis, the foramen ovale and the coronary sinus ostium¹⁰ has shown to terminate AF in some patients. Dedicated studies are needed to determine whether targeting LGE-CMR-detected RA fibrotic patches will serve to personalize ablation procedures.

Finally, the role of LA fibrosis estimation to flag those individuals at high risk of incident AF is still speculative, although supported by small studies.²⁶ If confirmed, patients with potentially "right AF" may benefit from RA fibrosis estimation. Testing for these potential applications warrant a dedicated, optimized, and refined methodology to quantify RA fibrosis; our findings are crucial for that purpose.

Limitations

Some limitations of our work should be acknowledged. Although blood pool normalization aims to compensate interindividual variability, other parameters may still account for significant variability in correlation analyses. Interelectrode distance, catheter disposition and mapping density might not be completely comparable among groups and could modify the results. Technical inaccuracies should not be disregarded. Registration errors in the EAM due to pressure on the atrial wall, or cardiac and respiratory movements may yield subtle changes in catheter position that could have a strong impact on correlation analyses. Correlation analyses were performed in a point-by-point basis in 3D shells; alternative flattening methods²⁷ or reducing the EAM-to-CMR tolerance distance (ie, 10 mm in our study) may yield more accurate correlations.¹⁷

The external reproducibility of our thresholds is critical to ensure wide clinical application of RA fibrosis assessment. We used a 3.0 T CMR setup that yields a high signal-to-noise ratio and improves image resolution. LA thresholds previously derived from 3.0 T Images ¹³ have been recently validated in 1.5 T setups;²⁸ whether RA thresholds may be applied in 1.5 T CMR setups needs to be proved. Similarly, images were obtained 20 minutes after gadolinium administration to reach enough image contrast;²⁹ shorter delays may result in different thresholds. Finally, our RA thresholds were obtained under specific parameters (see methods in the supplementary data) commonly used for LA fibrosis assessment, enabling the use of a single sequence for LA and RA fibrosis assessment; validity under different parameters cannot be ensured. We have recently shown good intra- and interobserver reproducibility even in the hands of inexperienced operators.³⁰

CONCLUSIONS

The IIR threshold of the RA to determine healthy/fibrotic tissue was established at 1.21, close to the value used for the LA. Fibrosis quantification with CMR-LGE is feasible, and could be useful in both atria.

This work was supported in part by a grant from the European Union Horizon 2020 Research and Innovation Programme under grant agreement [No 633196] (CATCH ME project); Instituto de Salud Carlos III [PI16/00435, PI19/00573]; Agéncia de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca [AGAUR, 2017 SGR 1548]; Fundació la Marató de TV3 [20152730]; CERCA Programme/Generalitat de Catalunya. The sponsor was not involved in the study design, data collection, analysis or interpretation of the results, the writing of the manuscript, or the decision to publish the work.

181

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

C. Gunturiz-Beltrán: conceptualization, methodology, validation, formal analysis, investigation, resources, data curation, original draft writing, review of the draft and editing, visualization. R. Borràs: methodology, software, formal analysis. F. Alarcón, P. Garre, R. M. Figueras i Ventura: methodology, software. E.M Benito: conceptualization, methodology. G. Caixal, T.F, Althoff, J.M. Tolosana, E. Arbelo, I. Roca, J. Brugada: conceptualization, visualization. S. Prat-Gonzalez, R.J. Perea: software, visualization. M. Sitges: conceptualization, visualization, validation. E. Guasch: conceptualization, methodology, validation, formal analysis, investigation, resources, review of draft and editing, visualization, supervision. L. Mont: conceptualization, methodology, validation, resources, review of drafts and editing, supervision, project administration, funding acquisition. E. Guasch and L. Mont share senior authorship.

CONFLICTS OF INTEREST

L. Mont has received research grants, support for a fellowship program, and honoraria as a consultant and lecturer from Abbott, Boston Scientific, Medtronic, and Biosense, and is a shareholder for Galgo Medical S.L. M. Sitges has received research grants and honoraria as a consultant and speaker from Abbott, Medtronic, and Edwards Lifesciences. The remaining authors declare no conflicts of interest.

WHAT IS KNOWN ABOUT THE TOPIC?

- Atrial fibrosis is a determinant in the pathogenesis of AF as part of structural remodeling.
- LGE-CMR allows noninvasive characterization of atrial fibrosis and could be used to personalize AF ablation.
- Research has been focused on determining fibrosis in the LA, but no study has previously assessed right atrial fibrosis with magnetic resonance. This limits our ability to comprehensively characterize its contribution to AF pathology.

WHAT DOES THIS STUDY ADD?

- Thresholds identifying right atrial fibrosis in LGE-CMR: the IIR values above 1.21 identify total atrial fibrosis (interstitial fibrosis and dense scar, if present), and IIR values above 1.29 discern dense scar from interstitial fibrosis.
- IIR values to localize myocardial fibrosis are similar in the LA and RA.
- Endocardial bipolar voltage correlates with IIR in the RA.

aded from https://www.revespcardiol.org/?ref=111685400, day 03/04/2023. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited

182

C. Gunturiz-Beltrán et al. / Rev Esp Cardiol. 2023;76(3):173-182

APPENDIX. SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data associated with this article can be found in the online version, at https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.06.010

REFERENCES

- Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119:1758–1767.
 Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAF study. *JAMA*. 2014;311:498–506.
 Bisbal F, Guiu E, Cabanas-Grandio P, et al. CMR-guided approach to localize and ablate gaps in repeat AF ablation procedure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:653– 663
- 663.
- Segerson NM, Daccarett M, Badger TJ, et al. Magnetic resonance imaging-confirmed Segrison NM, Datcarett M, Badger J, et al. Magnetic resonance imaging committee ablative debulking of the left atrial posterior wall and septum for treatment of persistent atrial fibrillation: rationale and initial experience. J Cardiovasc Electro-physiol. 2010;21:126–132.
 Linhart M, Alarcon F, Borràs R, et al. Delayed Gadolinium Enhancement Magnetic
- Resonance Imaging Detected Anatomic Gap Length in Wide Circumferential Pul-monary Vein Ablation Lesions Is Associated With Recurrence of Atrial Fibrillation.
- monary Vein Ablation Lesions is Associated With Recurrence of Atrial Hibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018;11:e006659.
 Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2011;57:831–838.
 Longobardo L, Todaro MC, Zito C, et al. Role of imaging in assessment of atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation: State-of-the-art review. Eur Heart J Configured Lesion 2014;61:10. 6.
- 7.
- nbrosts in patients with atrial infiliation: State-of-the-art review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:1-5.
 8. Caglar IM, Dasli T, Caglar FNT, Teber MK, Ugurlucan M, Ozmen G. Evaluation of atrial conduction features with tissue doppler imaging in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Res Cardiol*. 2012;101:599–606.
 9. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9:321-327.
- Implications for atrial horitation. Heart Knythm. 2012;9:321–321.
 Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EIRAP[ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommenda-tions for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up. Definitions Endpoints, and Research Trial Design. Heart Rhythm. 2012;9:632–696.
- 11. Sato T. Tsujino I. Ohira H. et al. Right atrial late gadolinium enhancement on cardiac
- Sato I, Isujino I, Ohira H, et al. Kight atrial late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary hypertension. *Circ J.* 2012;76:238–239.
 Akoum N, McGann C, Vergara G, et al. Atrial fibrosis quantified using late gadolini-um enhancement MRI is associated with sinus node dysfunction requiring pace-maker implant. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:44–50.
 Benito EM, Carlosena-Remirez A, Guasch E, et al. Left atrial fibrosis quantification by late gadolinium-enhanced magnetic resonance: a new method to standardize the threshold for careouchibility. *Europsol*. 2012;10:1273–1270.
- b) and give the thresholds for reproducibility. *Europace*. 2017;19:1272–1279.
 McGann CJ, Kholmovski EG, Oakes RS, et al. New Magnetic Resonance Imaging-Based Method for Defining the Extern to Lfeft Artial Wall Injury After the Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1263–1271.

- Khurram IM, Beinart R, Zipunnikov V, et al. Magnetic resonance image intensity ratio, a normalized measure to enable interpatient comparability of left atrial fibrosis. *Heart Rhythm.* 2014;11:85–92.
 Smorofinova N, Lantová L, Bláha M, et al. Bioptic Study of Left and Right Atrial Interstitium in Cardiac Patients with and without Atrial Fibrillation: Interatrial but
- Interstitum in Cardiac Patients with and without Artia Fibrillation; interatrial out Not Rhythm-Based Differences, *PLoS One*. 2015;10:e0129124.
 17. Caixal G, Alarcón F, Althoff TF, et al. Accuracy of left atrial fibrosis detection with cardiac magnetic resonance: correlation of late gadolinium enhancement with endocardial voltage and conduction velocity. *Europace*. 2021;23:380–388.
 18. Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, et al. Association between left and right atrial remodeling with atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein catheter elblishing and interactions. *Cancel Conduct Conduction*.
- ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation a pilot study. Circ Cardiovasc
- ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation a pilot study. Circ Cardiovasc Imaging. 2011;4:524–531.
 19. Prabhu S, Voskoboinik A, McLellan AJA, et al. A comparison of the electrophysiologic and electroanatomic characteristics between the right and left atrium in persistent atrial fibrillation. Is the right atrium a window into the left? J Cardiovasc Electrophysiol. 2017;28:1109–1116.
- Houck CA. Lanters EAH. Heida A. et al. Distribution of Conduction Disorders in 20.
- Houck CA, Lanters EAH, Heida A, et al. Distribution of Conduction Disorders in Patients With Congenital Heart Disease and Right Atrial Volume Overload. *J Am Coll Cardiol EP*. 2020;6:537–548.
 Vitarelli A, Mangieri E, Gaudio C, Tanzilli G, Miraldi F, Capotosto L, Right atrial function by speckle tracking echocardiography in atrial septal defect: Prediction of atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2018;41:1341–1347.
 Hasebe H, Yoshida K, Jida M, et al. Differences in the structural characteristics and distribution of metricular distribution for an atrial barries of the structural characteristics and distribution of metricular distribution for an atrial barries of the structural characteristics and distribution of metricular distribution for an atrial barries of the structural characteristics and distribution of metricular distribution for an atrial barries of the structural characteristics and distribution of metricular distribution for an atrial barries of the structural characteristics and distribution of metricular distribution for an atrial barries of the structural characteristics and distribution of metricular distributions for structural characteristics and the structural characteristics and distribution of metricular distributions for structural characteristics and distribution of metricular distributions for structural characteristics and the structural characteristics and distributions of metricular distributions for structural characteristics and distributions of metricular distributions for structural characteristics and distructu
- Hasebe H, Yoshida K, lida M, et al. Differences in the structural characteristics and distribution of epicardial adipose tissue between left and right atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20:435–442. Hasebe H, Yoshida K, lida M, Hatano N, Muramatsu T, Aonuma K. Right-to-left frequency gradient during atrial fibrillation initiated by right atrial ectopies and its augmentation by adenosine triphosphate: Implications of right atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13:354–363.
- Heart Rhythm. 2016;13:354–363.
 24. Marrouche NF, Wazni OM, Greene T, et al. DECAAF II: efficacy of DE-MRI-guided fibrosis ablation vs. conventional catheter ablation of persistent atrial fibrillation In: ESC Congress 2021–The Digital Experience 2021. 2022. Available at: https:// esc365.escardio.org/presentation/2388177_ga=2.81001623.1615516082.
 1655647275-444216582.1639827571. Accessed 19 June 2022
 25. Bisbal F, Benito E, Teis A, et al. Magnetic Resonance Imaging-Guided Fibrosis Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: The ALICIA Trial. Circ Arrhythm Electrophysicl. 2020:13:008270

- Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: The ALICIA Trial. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020;13:e008707.
 26. Peritz DC, Catino AB, Csecs I, et al. High-intensity endurance training is associated with left atrial fibrosis. Am Heart J. 2020;226:206–213.
 27. Nunez-Carcia M, Bernardino G, Alarcon F, Caixal G, Mont L, Camara CBO. Fast Quasi-Conformal Regional Flattening of the Left Atrium. IEEE Trans Vis Comput Graph. 2020;26:2591–2602.
 28. Bertelsen L, Alarcon F, Andreasen L, et al. Verification of threshold for image intensity ratio analyses of late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging of left atrial fibrosis in 1.5T scans. Int J Cardiovasc Imaging. 2020;36:513–520.
 29. Chubb H, Aziz S, Karim R, et al. Optimization of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging on tableston atrial scar: a cross-
- Chub H, AZZ S, Kalmi K, et al. Optimization of rate gatominum enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging of post-ablation atrial scar: a cross-over study. J Cardiovasc Magn Reson. 2018;20:30. Mrgulescu AD, Nuñez-Garcia M, Alarcón F, et al. Reproducibility and accuracy of late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance measurements for the detection of left atrial fibrosis in patients undergoing atrial fibrillation ablation procedures. Europace. 2019;21:724–731. 30.

Gunturiz-Beltran C, et al. Quantification of right atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance: verification of the method to standardize thresholds. [Rev Esp Cardiol 2022]

SUPPLEMENTARY DATA

SUPPLEMENTARY METHODS

Cohorts under study

A total of 53 individuals who underwent LGE-CMR for research purposes were included in consecutive stages of this study. Initially, thresholds to identify fibrosis in the RA were determined in healthy volunteers (individuals aged 18- 30 years without any relevant comorbidity, who had been recruited to assess LA fibrosis threshold,¹ n = 9) and in patients who had undergone typical atrial flutter and AF ablation in the same procedure (n = 9). Later, patients with paroxysmal (n = 10) or persistent (n = 10) AF were used for validation. Finally, the correlation between the IIR and EAM in an additional prospective cohort of patients undergoing a first AF ablation procedure was evaluated (n = 15). The exclusion criteria were as follows: age less than 18 years, poor quality of LGE-CMR, severe renal failure (glomerular filtration rate < 30 mL/min), known gadolinium allergy, implanted cardiac electronic device, and pregnancy or lactation.

LGE-CMR imaging

An LGE-CMR scan was obtained in all individuals included in the present study. Details of the healthy volunteers have also been reported previously.¹ In the postablation group, LGE-CMR was obtained 3 months after the index ablation procedure. In the validation groups (paroxysmal and persistent AF), an LGE-CMR was performed less than 2 weeks before the ablation procedure.

Gunturiz-Beltran C, et al. Quantification of right atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance: verification of the method to standardize thresholds. [Rev Esp Cardiol 2022]

Acquisition protocol

Images were obtained with a 3.0 Tesla CMR (Magnetom Prisma Siemens Healthcare, Germany) and a dedicated 32-channel cardiac coil, as described previously.^{1,2} Electrical cardioversion was performed, if necessary, prior to the LGE-CMR to improve image acquisition and quality. LGE-CMR scans were acquired 20 minutes after an intravenous bolus injection of 0.2 mmol/kg gadobutrol (Gadovist, Bayer Hispania) using a free-breathing 3D navigator and ECG-gated inversion-recovery gradient-echo sequence applied in the axial orientation. The gadolinium dose was selected for consistency with previous research from our and other groups, and according to current recommendations.³ The voxel size was 1.25 x 1.25 x 2.5 mm. Repetition time/echo time was 2.3/1.4 ms; flip angle, 11°; bandwidth, 460 Hz/pixel; inversion time (TI) 280 to 380 ms; and parallel imaging with GRAPPA technique, with reference lines of R = 2 and 72. A TI scout sequence was used to nullify the left ventricular myocardial signal and determine optimal TI. Typical scan time for an LGE-CMR sequence was 15 [11-18] minutes, depending on heart rate and breathing patterns.

Postprocessing

Both the RA and LA of each patient were initially segmented by an expert investigator and reviewed by a second expert investigator to ensure optimum image processing. RA and LA segmentation was performed using ADAS 3D software (ADAS, Spain). Atrial contours of the wall were manually drawn by 2 expert operators in each axial plane of the LGE-CMR, without invading the interatrial common septum, and a 3-dimensional model was constructed. ADAS automatically builds a 3D shell. Subsequently, pulmonary veins at the ostium level, mitral valve plane and left appendage were excluded in the LA, and the superior and inferior vena cava at the ostium level, tricuspid valve plane and coronary sinus were excluded in the RA.

Gunturiz-Beltran C, et al. Quantification of right atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance: verification of the method to standardize thresholds. [Rev Esp Cardiol 2022]

Signal intensity was internally (within each patient) normalized to blood pool intensity to provide an absolute signal intensity value that would allow comparisons between patients. The LA blood pool was automatically identified by the software. Image intensity ratio (IIR) was calculated as the ratio between the signal intensity of each single pixel and the mean blood pool intensity for each patient. IIR values were colour-coded, projected into the atrial shell, and presented in histograms.

Assessment of total fibrosis and dense scar thresholds

Signal intensity was obtained from each pixel of the RA wall and normalized to the mean LA blood intensity to calculate the IIR; an analogous process in the LA wall was performed as a reference. The LA blood pool intensity was chosen for RA wall normalization because it was found to be less variable than the RA blood pool, and because it enabled comparison between the 2 atria. Notably, the correlation between LA- and RA-blood pool adjusted IIR was very high (r = 0.95, supplementary figure). All the IIR values of each subgroup were represented in histograms, and thresholds were calculated as follows. Using a common definition of normality (ie, mean \pm 2 standard deviations [SD] of a normal cohort),¹ the fibrosis threshold was defined as the mean IIR value in the healthy volunteer group plus 2 SD. By definition \approx 97.5% of all pixels in the healthy volunteers group fell below this threshold. The dense scar threshold was defined and ventricular scar heterogeneity,⁵ as the IIR value corresponding to 60% of the maximum normalized signal intensity pixel in the RA of patients who had undergone cavotricuspid isthmus ablation.

Gunturiz-Beltran C, et al. Quantification of right atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance: verification of the method to standardize thresholds. [Rev Esp Cardiol 2022]

We established an upper limit of healthy tissue IIR in the RA and a threshold discriminating interstitial fibrosis from dense scar. For validation purposes, both values were then used to quantify total, interstitial fibrosis and dense scar in all participants and groups.

Correlation between LGE-CMR and electroanatomical map

In 15 consecutive patients undergoing AF ablation (8 paroxysmal/7 persistent), intraprocedural high density point-by-point electroanatomical bipolar voltage maps (EAM) of the RA and LA (CARTO 3, Biosense Webster) were obtained with a multipolar catheter (Lasso, Biosense Webster or Pentarray, Biosense Webster) before ablation. Standard voltage thresholds of 0.1 mV and 0.5 mV were used to characterize the atrial tissue, as follows: dense scar <0.1 mV; 0.1 mV < interstitial fibrosis < 0.5 mV; 0.5 mV < healthy tissue.⁶

The EAM was merged with the previously built RA/LA LGE-CMR 3D shell. Both structures were aligned, and only EAM points projected on the CMR 3-dimensional image less than 10 mm apart were used. The correlation between bipolar voltage (in the EAM) and normalized IIR (in the LGE-CMR) values was calculated for each patient. The accuracy of LGE-CMR and the EAM in classifying areas as healthy tissue, interstitial fibrosis or dense scar was also calculated.

Statistical analysis

Continuous variables are shown as mean ± SD or median [interquartile range] unless otherwise stated, and comparisons among groups were performed with 1 -way ANOVA. Categorical variables are summarized as total number and percentages. Skewness and kurtosis were computed to characterize the IIR histograms for each group. The Lin concordance correlation coefficient was used to test interobserver agreement. The correlation between IIR and EAM was assessed using the Pearson correlation coefficient (r), and a generalized linear mixed model with

Gunturiz-Beltran C, et al. Quantification of right atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance: verification of the method to standardize thresholds. [Rev Esp Cardiol 2022]

random intercept accounted for repeated IIR measurements per patient. The strength of association was evaluated according to the following criteria: weak \leq 0.3; 0.3 > moderate \geq 0.7; good > 0.7. Since bipolar voltage was not normally distributed, its log-transformation was used. Overall agreement was calculated as the ratio between the number of pixels in which EAM and MRI yielded the same classification (ie, healthy tissue, dense scar, interstitial fibrosis), and the overall number of pixels. A 2-sided type I error of 5% was used for all tests. Because the study was not designed to be a hypothesis testing study involving a null and alternative hypothesis, a sample size was estimated using a similar number of participants to that in previous work in the field.^{1.7} For IIR histogram, but also correlation, analyses were performed in several thousands of data points. All analyses were performed using R v3.5.1 (R project for Statistical Computing).

SUPPLEMENTARY REFERENCES

- Benito EM, Carlosena-Remirez A, Guasch E, et al. Left atrial fibrosis quantification by late gadolinium-enhanced magnetic resonance: a new method to standardize the thresholds for reproducibility. *Europace*. 2017;19:1272-1279.
- den Uijl DW, Cabanelas N, Benito EM, et al. Impact of left atrial volume, sphericity, and fibrosis on the outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2018;29:740-746.
- Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. J Cardiovasc Magn Reson. 2020;22:1-18.

Gunturiz-Beltran C, et al. Quantification of right atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance: verification of the method to standardize thresholds. [Rev Esp Cardiol 2022]

- 4. Bisbal F, Guiu E, Cabanas-Grandío P, et al. CMR-guided approach to localize and ablate gaps in repeat AF ablation procedure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:653-663.
- Andreu D, Berruezo A, Ortiz-Pérez JT, et al. Integration of 3D electroanatomic maps and magnetic resonance scar characterization into the navigation system to guide ventricular tachycardia ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:674-683.
- Khurram IM, Beinart R, Zipunnikov V, et al. Magnetic resonance image intensity ratio, a normalized measure to enable interpatient comparability of left atrial fibrosis. *Heart Rhythm*. 2014;11:85-92.
- Bertelsen L, Alarcón F, Andreasen L, et al. Verification of threshold for image intensity ratio analyses of late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging of left atrial fibrosis in 1.5T scans. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36:513-520.

Gunturiz-Beltran C, et al. Quantification of right atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance: verification of the method to standardize thresholds. [Rev Esp Cardiol 2022]



Figure 1 of the supplementary data

Correlation between left atrium (LA) blood pool- and right atrium (RA) blood pool-standardized image intensity ratio. Correlation, estimated by the Pearson correlation coefficient was found to be very high (r = 0.95).

b. Artículo 2: "Progressive and Simultaneous Right and Left Atrial Remodeling Uncovered by a Comprehensive Magnetic Resonance Assessment in Atrial Fibrillation".

Resumen:

Introducción y objetivos: El remodelado estructural de la AI contribuye al sustrato arritmogénico de la FA, pero el papel de la AD sigue siendo desconocido.

Nuestros objetivos fueron caracterizar exhaustivamente el remodelado estructural de la AD en la FA e identificar los parámetros de la AD que predicen las recurrencias después de la ablación.

Métodos: Se realizó una RMC-RTG de 3.0 T en 109 individuos (9 voluntarios sanos, 100 pacientes con FA sometidos a ablación). Se cuantificaron el volumen, la superficie y la esfericidad de AD y AI. La carga de fibrosis global y regional de la AD se evaluó con los umbrales validados. Tras la ablación de FA, los pacientes fueron seguidos sistemáticamente con tal de objetivar posibles recurrencias.

Resultados: Se observó una dilatación progresiva y aumento de la esfericidad en AD desde voluntarios sanos a pacientes con FA paroxística y persistente; la fibrosis fue similar entre los grupos. La correlación entre los parámetros relacionados con el remodelado de AD entre sí fue leve. Posteriormente se comparó el remodelado en ambas aurículas. La AD fue mayor que la AI en todos los grupos. La carga de fibrosis fue mayor en la AI que en la AD en los pacientes con FA, mientras que la esfericidad fue mayor en la AI de los pacientes con FA persistente únicamente. La fibrosis, el volumen y la superficie de la AD y AI, pero no la esfericidad, se

correlacionaron fuertemente. La insuficiencia tricúspide predijo el volumen y la forma de la AD, mientras que la diabetes se asoció con la carga de fibrosis de la AD; el sexo y la FA persistente también predijeron el volumen de la AD. La fibrosis en la AD se localizaba mayoritariamente en la unión de vena cava inferior-AD. Solo la esfericidad de la AD se asoció significativamente con las recurrencias de FA tras ablación (HR 1,12, IC 95 % 1,01-1,25).

Conclusiones: La progresión de la FA se asocia con el remodelado de la AD en paralelo con la AI. La esfericidad de AD tiene importancia pronóstica después de la ablación.

Journal of the American Heart Association

ORIGINAL RESEARCH

Progressive and Simultaneous Right and Left Atrial Remodeling Uncovered by a Comprehensive Magnetic Resonance Assessment in Atrial Fibrillation

Clara Gunturiz-Beltrán 💿, MD; Marta Nuñez-Garcia 💿, MSc, PhD; Till F. Althoff 💿, MD, PhD; Roger Borràs, MSc; Rosa M. Figueras i Ventura, MSc, PhD; Paz Garre , MSc; Gala Caixal, MD; Susanna Prat-González, MD, PhD; Rosario J. Perea, MD, PhD; Eva Maria Benito, MD; Jose Maria Tolosana, MD, PhD; Elena Arbelo, MD, PhD; Ivo Roca-Luque 🔍, MD, PhD; Josep Brugada 🔍, MD, PhD; Marta Sitges 🔍, MD, PhD; Lluís Mont 🔍, MD, PhD*; Eduard Guasch (D, MD, PhD*

BACKGROUND: Left atrial structural remodeling contributes to the arrhythmogenic substrate of atrial fibrillation (AF), but the role of the right atrium (RA) remains unknown. Our aims were to comprehensively characterize right atrial structural remodeling in AF and identify right atrial parameters predicting recurrences after ablation.

METHODS AND RESULTS: A 3.0 T late gadolinium enhanced-cardiac magnetic resonance was obtained in 109 individuals (9 healthy volunteers, 100 patients with AF undergoing ablation). Right and left atrial volume, surface, and sphericity were quantified. Right atrial global and regional fibrosis burden was assessed with validated thresholds. Patients with AF were systematically followed after ablation for recurrences. Progressive right atrial dilation and an increase in sphericity were observed from healthy volunteers to patients with paroxysmal and persistent AF; fibrosis was similar among the groups. The correlation between parameters recapitulating right atrial remodeling was mild. Subsequently, remodeling in both atria was compared. The RA was larger than the left atrium (LA) in all groups. Fibrosis burden was higher in the LA than in the RA of patients with AF, whereas sphericity was higher in the LA of patients with persistent AF only. Fibrosis, volume, and surface of the RA and LA, but not sphericity, were strongly correlated. Tricuspid regurgitation predicted right atrial volume and shape, whereas diabetes was associated with right atrial fibrosis burden; sex and persistent AF also predicted right atrial volume. Fibrosis in the RA was mostly located in the inferior vena cava-RA junction. Only right atrial sphericity is significantly associated with AF recurrences after ablation (hazard ratio, 1.12 [95% CI, 1.01-1.25]).

CONCLUSIONS: AF progression associates with right atrial remodeling in parallel with the LA. Right atrial sphericity yields prognostic significance after ablation.

Key Words: atrial dilatation = atrial fibrillation = atrial remodeling = atrial sphericity = late gadolinium-enhanced magnetic resonance regional fibrosis right atrium

trial fibrillation (AF) is the most frequent sustained arrhythmia in clinical practice. Among other contributors, hypertension and structural heart disease

as well as AF itself promote anatomical and functional changes in atrial properties, so-called atrial remodeling, that facilitate AF instauration and maintenance. The

Correspondence to; Lluís Mont, MD, PhD, or Eduard Guasch, MD, PhD, Arrhythmia Section, Cardiovascular Clinic Institute, Hospital Clínic, University of Barcelona, Villarroel 170, 08036, Barcelona, Catalonia, Spain. Email: Imont@clinic.cat, eguasch@clinic.cat

*L. Mont and E. Guasch are co-senior authors. Supplemental Material is available at https://www.ahaiournals.org/doi/suppl/10.1161/JAHA.122.026028

For Sources of Funding and Disclosures, see page 12.

© 2022 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made. JAHA is available at: www.ahajournals.org/journal/jaha

J Am Heart Assoc. 2022;11:e026028. DOI: 10.1161/JAHA.122.026028

Right Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation

CLINICAL PERSPECTIVE

What Is New?

- Atrial fibrillation (AF) causes atrial structural remodeling that contributes to the arrhythmogenic substrate.
- The left atrium plays a major role in the development and maintenance of AF.
- More complex substrate and triggers located beyond the pulmonary veins seem to be involved, and the role of the right atrium remains unknown.

What Are the Clinical Implications?

- The right atrium shows a progressive remodeling process from healthy individuals to persistent AF.
- Right atrial remodeling evolves in parallel to left atrium remodeling in AF.
- Right atrial volume and sphericity predict AF recurrences after an AF ablation procedure.
- Fibrosis in the right atrium is preferentially located in the inferior vena cava-right atrium junction.

Nonstandard Abbreviations and Acronyms

СТІ	cavo-tricuspid isthmus
IIR	image intensity ratio
LGE	late gadolinium enhanced
PV	pulmonary vein
RA	right atrium

structural AF arrhythmogenic substrate is composed of atrial enlargement, deformation, and increased collagen deposit.¹

Although characterization of left atrial remodeling and its contribution to AF development and prognosis have focused most research,² the role of the right atrium (RA) still remains debated. Pathophysiological,^{3,4} clinical,^{5,6} and ablation^{7,8} data support that, at least in some cases, right atrial remodeling may be central to AF mantainance.9 However, studies focusing on the RA have been quite often overlooked because of a lack of a standardized approach and guite often are hindered by the need for invasive procedures to characterize its arrhythmogenic substrate. Late gadolinium enhanced (LGE)-cardiac magnetic resonance (CMR) appears as an attractive tool to overcome these limitations because of its accuracy in measuring cardiac chambers.10 Moreover, recent standardized algorithms¹¹ support the ability of LGE-CMR to noninvasively characterize atrial fibrosis.1,12

Our aims for this project were to comprehensively characterize right atrial structural remodeling occurring in patients with AF, including its progression,

J Am Heart Assoc. 2022;11:e026028. DOI: 10.1161/JAHA.122.026028

predictive factors, and regional distribution; to correlate these changes to left atrial remodeling; and to assess whether right atrial remodeling predicts AF recurrences after ablation procedures.

METHODS

The corresponding author had full access to all the data in the study and takes responsibility for its integrity and the data analysis. The data are available upon reasonable request.

Study Design and Sample Population

A cohort of 109 individuals were included in this study: a control group composed of 9 healthy volunteers and a study group that included 100 patients with paroxysmal or persistent AF.

The control group (healthy volunteers) involved young individuals (aged 20 to 30 years) with no known comorbidities who had a cardiac LGE-CMR performed for research purposes.¹¹ These CMRs served as a reference for right atrial analyses, including remodeling progression and correlation to left atrial data.

The study group included patients with AF who had been referred for a first pulmonary vein (PV) isolation procedure at our center between December 2013 and September 2018. Exclusion criteria were age <18 years, claustrophobia, severe renal failure (glomerular filtration rate <30 mL/min), gadolinium allergy, poor quality of LGE-CMR, implantable devices, pregnancy, or lactation. Data from patients undergoing ablation were obtained from a prospectively collected registry at the arrhythmia unit of our center that includes clinical, ECG, echocardiographic, and LGE-CMR data. An echocardiography was obtained from all patients before ablation and analyzed following current guidelines. Those parameters with a well-known impact on AF pathology (left atrial anteroposterior diameter, left ventricular ejection fraction, and left ventricular end-diastolic diameter) as well as parameters involved in right-side function (pulmonary pressure, tricuspid regurgitation of at least a moderate intensity) were recorded. The duration of the PR interval and the QRS were measured manually from the basal ECG of all patients.

The study protocol was reviewed and approved by our institution research ethics committee (HCB/2018/0382), and all patients signed an informed consent.

LGE-CMR Acquisition and Postprocessing

An LGE-CMR was obtained in all individuals. In patients undergoing AF ablation, it was obtained <2 weeks before the ablation procedure.

Acquisition Protocol

LGE-CMR exams were obtained with a 3.0 T CMR setup for clinical use (MAGNETOM Prisma, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany), as previously reported.¹ Technical specifications of the acquisition protocol are comprehensively described in Data S1. Both the CMR setup and the imaging protocol remained unaltered for the 5 years of the study. Electrical cardioversion was performed if necessary prior to the LGE-CMR to improve image acquisition and quality. Images were acquired 20minutes after an intravenous bolus injection of 0.2 mmol/kg gadobutrol (Gadovist, Bayer Hispania, Langreo, Spain).

Postprocessing

The right and left atria were segmented using the ADAS 3D software (Galgo Medical SL, Barcelona, Spain). The contours of both the left and right atrial walls were manually drawn in each axial plane. To minimize endocardial and epicardial segmentation artifacts, ADAS built an editable 3-dimensional shell to ensure that it crossed through the wall. Pixel signal intensity maps were calculated and projected onto the 3-dimensional shell. The following structures were cut and removed from the segmented figure: PV at the ostium level, mitral valve and appendage plane (left atrium [LA]), superior and inferior cava veins at the ostium level, tricuspid

Right Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation

valve plane, and coronary sinus (RA). Both atria of each patient were segmented by an expert investigator and reviewed by a second expert investigator to ensure optimal image processing.

Signal intensity of both atria was normalized at the pixel level using the left atrial blood pool intensity of the same patient, thereby obtaining an image intensity ratio (IIR) value for each pixel. Each IIR value was color coded as healthy (IIR<1.20), interstitial fibrosis ($1.20 \le IIR \le 1.32$), and dense scar (IIR ≥ 1.32) using previously standardized thresholds for the LA.¹¹ Of note, however, formal histological validation is missing. The complete process is summarized in Figure 1.

Analysis of Atrial Remodeling Parameters

LGE-CMR remodeling parameters were automatically calculated by ADAS 3D on the final postprocessed right and left atria. Specifically, atrial fibrosis burden (total, interstitial fibrosis, and dense scar assessed as percentage over total atrial surface), atrial surface (cm²), volume (mL), and sphericity (unitless) were recorded. Atrial sphericity is a unitless parameter that assesses atrial shape and deformation in which larger values denote a closer similitude with a sphere.¹³ A heightened sphericity index has demonstrated to independently predict AF ablation outcomes in single and multicenter studies,^{13–15} outperforming other atrial size



Figure 1. Segmented and postprocessed right and left atria from CMR images.

Steps to obtain the final product for the study. 3D indicates 3-dimensional; CMR, cardiac magnetic resonance; IIR, image intensity ratio; LA, left atrium; and RA, right atrium.

J Am Heart Assoc. 2022;11:e026028. DOI: 10.1161/JAHA.122.026028

parameters.¹⁶ A comprehensive technical description of the sphericity index is provided in Data S1.

We subsequently categorized atria according to whether they had a high fibrosis burden. Because the IIR fibrosis threshold has been set at mean+2SD of the values of a healthy population,¹¹ healthy atria have a 2.5% fibrosis burden average. Therefore, those atria accumulating >2.5% fibrosis were considered to have a high fibrosis burden.^{11,17}

Regional Fibrosis Analysis

The RA was divided into anatomically meaningful regions where the fibrosis burden was analyzed in the 3-dimensional right atrial shell.¹⁷ First, all right atrial meshes from the 100 patients with AF were aligned and rigidly registered using as reference the right atrial shell with tricuspid valve and cava veins ostia sizes closest to the mean values in the whole data set. This reference right atrial shell was then nonrigidly registered to the remaining RA using the open-source Deformetrica software,¹⁸ resulting in a set of right atrial meshes with point-by-point correspondence. A mean right atrial template shape was computed by averaging the registered meshes (Figure 2). We manually defined 9 segments in the averaged atrial shape surface using the open-source MeshLab software (Visual Computing Lab, Pisa, Italy). Segment boundaries were set as follows:

- 1. Regions 1 and 2: superior and inferior vena cava-RA junction-from the upper/lowest lateral edge of the superior/inferior vena cava at the roof/floor level to the posterior, septal, and anterior side, including the wide anatomical area of perivenous ostium with a curved line.
- Region 3: posterior venous wall—the embryologic sinus venosus. Lateral posterior limit, the sulcus terminalis; septal limit, the interatrial sulcus at the posterior level; superior and inferior limits, the superior and inferior peri-cava vein ostia lines.
- Region 4: posterolateral wall—internal limit, sulcus terminalis; lateral limit, from the lateral lower edge of appendage through the anatomically marked outgrowth between the posterior and vestibular lateral edges to the cavo-tricuspid isthmus (CTI) lateral line.
- Region 5: right appendage—anatomically defined structure with anterior, lateral, and posterior borders to the roof adjacent to superior vena cava ostium.
- 5. Region 6: anterolateral wall—right atrial vestibule included. Lateral limit, anatomically marked outgrowth lateral border between the appendage and CTI; septal limit, the line between the roof adjacent to the superior vena cava ostium and tricuspid valve ostium at the septal level.

J Am Heart Assoc. 2022;11:e026028. DOI: 10.1161/JAHA.122.026028

Right Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation

- 6. Region 7: septum—anterior limit: anterolateral wall border; posterior limit, interatrial sulcus.
- Region 8: CTI—external line, from the lateral border of tricuspid annulus to the lateral border of the inferior vena cava ostium; internal line, from the septal border of the tricuspid annulus to the septal border of the inferior vena cava ostium.
- Region 9: pericoronary sinus ostium (including Koch's triangle)—superior septal line, from the anterior tricuspid annulus border to the coronary sinus superior border and around it; inferior line, inner edge of the CTI.

This parcellation was automatically transferred from the averaged right atrial shape to all right atrial shells, taking advantage of the previously known point-topoint correspondence between them, thereby enabling a robust and consistent regional parcellation transfer. We carefully reviewed each computed parcellation, and manual corrections were applied to 13 cases. For each region, the percentage of fibrosis (IIR>1.20) over the total area of the region was calculated.

Ablation Procedure and Follow-Up

All patients in the ablation group underwent radiofrequency ablation at our center in accordance with standard practice using the electroanatomical navigator CARTO 3 (Biosense Webster, Diamond Bar, CA) and a multipolar, high-density mapping catheter (Lasso or Pentarray, Biosense Webster). The objective of the ablation was PV isolation, and additional left atrial lines were performed in 27% of patients with AF at the criteria of the treating electrophysiologist (posterior box in 6%, roof line in 15%, fractionated electrograms in 7%, CMR-detected fibrosis or low voltage areas in 3%, focal atrial tachycardia in 1%). If typical atrial flutter had been documented, CTI ablation was also performed.¹⁹ No right atrial triggers were targeted or ablated.

Patients were followed at a dedicated clinic at our center at 3, 6, 12 (±1), and 24 (±4) months and annually thereafter after ablation. An ECG and a 24-hour Holter were obtained at each visit. Patients were also advised to seek for an ECG recording in case of symptoms suggestive of AF. Time to recurrence was defined as time from ablation day until first recurrence date. All patients were followed until recurrence, the 2-year visit, or May 2020, whichever occurred first. All patients were followed for at least 6 months and were censored at the last follow-up. AF lasting >30 seconds in long-term recordings or in a standard 12-lead, 10-second ECG, and occurring \geq 3 months after ablation were considered to have recurred.

Statistical Analysis

Continuous variables are shown as mean±SD. Normality was assessed by visual inspection of



Right Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation

Figure 2. Template average of all right atria in patients with AF. Right atrial division by 9 regional (see Methods) views: (A) LAO, (B) RAO, (C) anterior, (D) posterior, (E) septal, (G) inferior, and (H) superior. AF indicates atrial fibrillation; LAO, left anterior oblique; and RAO, right anterior oblique.

the residuals in a QQ-plot. When 2 groups were compared, a *t* test or a Mann–Whitney test were used. One-way ANOVA was used for comparisons of >2 groups; post hoc pairwise comparisons were performed with false discovery rate adjustment. Correlations between parameters were analyzed by the Pearson coefficient and by modeling

a linear regression model, and the interaction with group was tested by including an interaction term. Predictors of right atrial remodeling parameters were tested in univariate linear regression models, and those with a P value <0.1 were included in a multivariate analysis. Categorical variables were represented as absolute number and percentage,

J Am Heart Assoc. 2022;11:e026028. DOI: 10.1161/JAHA.122.026028

and groups were compared with χ^2 or Fisher exact test. Recurrence predictors were tested in a Cox regression model; those with a *P* value <0.1 were included in a forward, stepwise multivariate analysis. A 5% type I error was required to reach statistical significance. All analyses were performed using R version 3.5.1 (R Project for Statistical Computing, Vienna, Austria) and SPSS version 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY).

RESULTS

Baseline Population Characteristics

The baseline characteristics of the study population are shown in Table 1. We included 109 individuals: 9 healthy volunteers (control group) and 100 patients with AF who underwent ablation (study group). Among the latter, there were slightly more patients with paroxysmal than persistent AF (55 and 45 patients, respectively). Patients with persistent AF had a larger echocardiographic left atrial diameter and a lower, yet within the range of normality, mean ejection fraction. There were no significant differences for other clinical, ECG, or echocardiographic characteristics between both AF subgroups. Right Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation

Right Atrial Characterization and Remodeling With AF Progression

We first characterized healthy RAs from young volunteers. Mean right atrial volume was 77±20 mL, atrial surface was 94±16 cm², fibrosis was 3.7±4.3%, and sphericity was 76.7±1.9. Progression of right atrial remodeling from healthy volunteers to paroxysmal and persistent AF was subsequently analyzed (results plotted in Figure 3). Changes in right atrial shape were evident with AF progression, including progressive dilation noted by a 2-fold increase in volume (Figure 3A), an ~60% increase in right atrial surface (Figure 3B), and a nonsignificant (P=0.087) increase in sphericity denoting progressive atrial ballooning (Figure 3D). Right atrial total fibrosis remained relatively stable across groups (Figure 3C).

Correlation between right atrial size, deformation, and fibrosis were nonsignificant or of a mild intensity, similar to previous findings in the LA (Figure S1). For example, there was a low, yet significant, correlation between right atrial surface and the presence of total fibrosis in the RA (r=0.15, P=0.049), and a highly significant correlation, but of a modest intensity (r=0.35), between right atrial volume and sphericity. Overall, these results suggest that right atrial fibrosis, dilation and deformation develop in a different manner from healthy to diseased atria, with each parameter potentially yielding additive information.

Та

ble 1. Baseline Characteristics of All Population	ns
---	----

	Healthy volunteers (n=9)	Total AF (n=100)	P (healthy vs AF)	Paroxysmal AF (n=55)	Persistent AF (n=45)	P (paroxysmal vs persistent AF)
Clinical data						
Male sex	4 (44)	70 (70)	0.116	38 (69)	32 (71)	0.826
Age, y	22±0	59±11	<0.001	60±11	57±9	0.164
Weight, kg	63±11	83±14	<0.001	80±13	86±15	0.024
Height, m	168±7	170±11	0.574	169±14	172±7	0.127
Body mass index, kg/m ²	22±3	29±6	0.001	29±7	29±5	0.590
Typical atrial flutter	0 (0)	11 (11)	0.294	7 (13)	4 (9)	0.542
Hypertension	0 (0)	54 (54)	0.002	29 (53)	25 (56)	0.778
Diabetes	0 (0)	9 (9)	0.347	6 (11)	3 (7)	0.461
Structural heart disease	0 (0)	20 (20)	0.138	10 (18)	10 (22)	0.615
Sleep apnea	0 (0)	11 (11)	0.294	6 (11)	5 (11)	0.974
ECG data	·					
PR, milliseconds	N/A	167±33		167±34	167±32	0.996
QRS, milliseconds	N/A	91±20		94±24	89±15	0.239
Echocardiographic data	·					
Left atrial diameter, mm	N/A	42±6		41±5	44±6	0.009
LVEF, %	N/A	58±8		59±6	56±9	0.039
PASP, mm Hg	N/A	31±8		30±8	32±8	0.275
LVEDD, mm	N/A	51±6		50±5	51±6	0.478
Tricuspid regurgitation (moderate or severe)	N/A	12 (12)		4 (7)	8 (18)	0.115

Data are provided as mean±SD or number (percentage). AF indicates atrial fibrillation; LA, left atrium; LVEDD, left ventricular end diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; N/A, not available; and PASP, pulmonary artery systolic pressure.

J Am Heart Assoc. 2022;11:e026028. DOI: 10.1161/JAHA.122.026028

Tesis Doctoral

```
Gunturiz-Beltrán et al
```

Right Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation



Figure 3. Progression of RA from healthy volunteers to paroxysmal and persistent AF.

Individual values and mean and SD for right atrial volume (A), surface (B), and sphericity (D); a boxplot is shown for right atrial fibrosis (C) because of data asymmetry. **P<0.01; ***P<0.001. AF indicates atrial fibrillation; and RA, right atrium.

Comparison and Correlation of Remodeling in the RA and LA

Pairwise comparisons between right and left atrial LGE-CMR remodeling parameters are shown in Table 2. In general, the RA was larger than the LA. Subgroup analyses demonstrated that the fibrosis burden was similar in the RA and LA in healthy volunteers, but in patients with paroxysmal and persistent AF, total and interstitial fibrosis were lower in the RA than in LA (both P<0.001). Sphericity was significantly higher in the LA than in the RA in patients with persistent AF only.

Right and left atria with a gadolinium enhancement burden >2.5% were considered to have a high fibrosis burden.¹¹ A total of 39 patients (39%) in the study group presented with high fibrosis in the RA, whereas it was found in the LA of 71 (71%) patients (Figure S2). Most patients who had fibrosis in the RA also did in the LA: only 2 (2%) patients had fibrosis in the RA but not in the LA. Overall, 27 (27%) patients did not have fibrosis in any atria, and 37 (37%) patients had a high fibrosis burden in both atria. Similar conclusions were reached after categorizing fibrosis into interstitial and dense scar (Figure S2).

Subsequently, we analyzed whether right atrial remodeling progressed in parallel to changes in the LA.

J Am Heart Assoc. 2022;11:e026028. DOI: 10.1161/JAHA.122.026028

Results are shown in Table S1 and plotted in Figure 4. In healthy volunteers, we found a significant correlation between right and left atrial fibrosis burden (r=0.837, P=0.005), but volume and surface of both atria were uncorrelated. In contrast, total fibrosis, volume and atrial surface of the RA and LA were significantly correlated with a moderate to high intensity in both AF groups. Interestingly, right and left atrial sphericity were not correlated in either healthy volunteers or patients with AF.

Predictors of Right Atrial Remodeling

Potential clinical, ECG, and echocardiographic predictors of right atrial remodeling (ie, total fibrosis, atrial surface, and sphericity) were tested in univariate and subsequent multivariate analyses (Table S2).

Female sex was independently associated with smaller right atrial surface, whereas PR segment duration, persistent AF, and significant tricuspid regurgitation all positively associated with a larger right atrial surface. Although left ventricular ejection fraction and left atrial size predicted right atrial surface in univariate analyses, their predictive power was lost after multivariate adjustment. Tricuspid regurgitation of at least

Downloaded from http://ahajournals.org by on April 3, 2023

Right Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation

 Table 2.
 Comparisons of Right and Left Atrial Remodeling in the Total Population and Subgroups

Overall			Healthy volunteers		Paroxysmal AF						
	RA	LA	RA	LA	P value	RA	LA	P value	RA	LA	P value
Volume, mL	123±39	81±33	77±20	37±9	<0.001	107±25	69±25	<0.001	151±38	103±29	<0.001
Atrial surface, cm ²	134±28	87±21	94±16	60±11	<0.001	125±21	81±17	<0.001	153±25	100±19	<0.001
Total fibrosis, %	4.1±6.7	8.9±10	3.7±4.3	5.0±6.1	0.281	4.0±6.4	8.1±8.7	<0.001	4.4±7.4	10.5±12	<0.001
Interstitial fibrosis, %	2.1±2.7	5.2±4.6	1.8±1.9	2.9±2.7	0.12	2.1±2.7	5.1±4.5	<0.001	2.2±2.7	5.9±4.9	<0.001
Dense scar, %	2.0±4.2	3.6±6.2	1.9±2.5	2.1±4.2	0.84	1.9±3.8	3±4.8	0.116	2.1±4.9	4.7±7.8	0.001
Sphericity	78±2.6	79.1±3.8	76.7±1.9	75.6±2.8	0.342	77.8±2.8	78.3±3.5	0.403	78.6±2.5	80.7±3.5	0.004

Data are provided as mean±SD. AF indicates atrial fibrillation; LA, left atrium; and RA, right atrium.

moderate intensity was the only predictor for right atrial sphericity. Finally, both bundle branch block and diabetes predicted a higher total right atrial fibrosis (percentage) in univariate analysis, but only diabetes remained as an independent predictor in multivariate analyses.

Pulmonary pressure was not included in right atrial remodeling prediction analysis because it could only be analyzed in patients with tricuspid regurgitation. Among these patients (n=49), those with pulmonary hypertension (systolic pulmonary pressure >35 mm Hg) tended to have larger RAs (131.4 \pm 40.3 mL versus 152.9 \pm 37.5 mL for patients without and with pulmonary hypertension, respectively; *P*=0.07), but not a higher fibrosis burden (5.8 \pm 9.3% versus 3.7 \pm 6.3%, respectively; *P*=0.37).

Right Atrial Remodeling and Postablation Recurrences

During a median follow-up time of 23.6 months (interquartile range, 11.1-27.2 months), 50 patients (50%) had an AF recurrence beyond the 3-month blanking period. A Cox regression analysis was performed to ascertain whether right atrial remodeling parameters predicted recurrent AF ablation (Table 3). Both right atrial volume (hazard ratio [HR], 1.07 [95% CI, 1.00-1.14]) and right atrial sphericity (HR, 1.12 [95% Cl, 1.01-1.25]) were predictors of AF recurrence in univariate analysis and were included in multivariate analysis, but the latter was the unique independent predictor factor (right atrial sphericity: HR, 1.12 [95% CI, 1.01-1.25]). Incorporating LA-related parameters into multivariate analysis did not modify conclusions. Adding extra PV ablation lines did not decrease postablation recurrences (HR, 0.68 [95% Cl, 0.37-1.23]).

Regional Fibrosis Analysis

Atrial fibrosis was not uniformly distributed along the right atrial wall (Figure 5). Regional fibrosis analyses demonstrated highly significant differences between regions (omnibus P<0.001) (Figure 6). Pairwise comparisons between all regions are shown in Figure S3.

J Am Heart Assoc. 2022;11:e026028. DOI: 10.1161/JAHA.122.026028

The largest fibrosis burden was located in the inferior vena cava–RA junction (region 2), with a mean fibrosis of 22% (95% Cl, 19–24). This was almost 6-fold higher than the overall right atrial fibrosis and significantly higher than all other regions. Fibrosis was also relevant in regions 7 (septum), 3 (posterior venous wall), and 9 (pericoronary sinus ostium), although they were not significantly different than other regions (except when compared with region 2). The study workflow and results were summarized in Figure 7.

DISCUSSION

In this article, we report the results of a comprehensive analysis of right atrial remodeling in a large cohort of patients with AF and healthy volunteers. The main findings are that (1) the RA enters a progressive remodeling process from healthy individuals to persistent AF characterized by enlargement and deformation; (2) except for sphericity, atrial remodeling evolves simultaneously in the RA and LA; (3) right atrial volume and sphericity predict AF recurrences after an AF ablation procedure, but only sphericity remains as an independent predictor; and (4) right atrial fibrosis is usually localized in the inferior vena cava–RA junction.

AF Associates With Progressive Right Atrial Remodeling

Clinical insights suggest a role for the RA in AF development. Chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, and congenital heart disease impose a hemodynamic overload in right-sided chambers.^{5,20} In studies conducted in patients undergoing ablation, extrapulmonary ectopic foci have been occasionally found in the RA,⁷⁸ and the RA might drive AF in up to 20% of patients with persistent AF.²¹ Experimental studies further support that the RA may sustain AF in some cases. Allessie and collaborators found that sustained AF was more readily inducible in those animals with right atrial dilation than in those with left atrial dilation.³ In a pulmonary hypertension mouse model, right atrial reentrant activity sustained

Downloaded from http://ahajournals.org by on April 3, 202:

Tesis Doctoral

Gunturiz-Beltrán et al

Right Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation



Figure 4. Correlation between remodeling parameters in the RA and LA.

The correlation between right and left atrial volume (**A**), surface (**B**), fibrosis (**C**), and sphericity (**D**) is plotted. The *P* value reports the significance of the correlation in a linear regression model. The interaction term including the group was nonsignificant in all cases. AF indicates atrial fibrillation; LA, left atrium; and RA, right atrium.

AF.⁴ However, right atrial remodeling has been scarcely studied in patients with AF. Echocardiographic²² and electrophysiologic²³ studies suggested right atrial dilation, conduction velocity slowing, and electrogram fragmentation in patients with AF compared with those in sinus rhythm. Nevertheless, only right atrial volume has been studied.

In this article, we use LGE-CMR to show that AF associates with progressive right atrial remodeling from healthy volunteers to persistent AF. Interestingly, each of the right atrial remodeling markers seemed to develop independently of the other atrial remodeling parameters. Right atrial dilation occurred early in AF development, increased sphericity evolves only in later stages what substantiates its role as the strongest and only independent factor of AF recurrence after ablation in our study; while no significant changes could be identified for atrial fibrosis. The lack of a robust and strong correlation between them supports that

information yielded by each marker is additive to the remaining ones.

Myocardial Fibrosis in the RA Is Heterogeneously Distributed and Is Not Increased in Patients With AF

Histological analysis in patients undergoing surgery or in necropsy specimens show that fibrosis burden is higher in the RA of patients with AF than those in sinus rhythm.²⁴ Nevertheless, conflicting results have also been published.^{25,26} Our results support the latter and suggest that right atrial fibrosis remains relatively stable during the course of AF development. Differences in the methodology may explain these apparently contradictory conclusions. The heterogeneous distribution of fibrosis in the RA limits the ability of histological analysis to characterize the whole-atrial fibrosis burden through the analysis of small samples; conversely, LGE-CMR

J Am Heart Assoc. 2022;11:e026028. DOI: 10.1161/JAHA.122.026028

Right Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation

Table 3. Right Atrial Remodeling Parameters Predictive of Recurrences After AF Ablation (Out of Blanking Period)

	Univariate			Multivariate			
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	
Volume, per 10mL	1.067	1.000–1.138	0.052				
Area, per 10 cm ²	1.081	0.983–1.189	0.106				
Total fibrosis, %	1.014	0.979-1.051	0.44				
Interstitial fibrosis, %	1.035	0.938–1.143	0.49				
Dense scar, %	1.021	0.969-1.077	0.44				
Sphericity	1.121	1.006-1.248	0.038	1.121	1.006-1.248	0.038	

AF indicates atrial fibrillation; and HR, hazard ratio

enabled us to estimate whole-atrial fibrosis. Moreover, we only included patients who planned to undergo AF ablation, and those with permanent AF, who are likely to have more diseased atria, were excluded. In contrast, surgical specimens are commonly obtained in patients with permanent AF. Finally, we cannot rule out some minor degree of right atrial fibrosis in those patients at more advanced AF stages that could not be captured because of the insufficient statistical power of our study. Of note, the estimated difference between healthy volunteers and patients with persistent AF (0.7% [95% Cl, -4.14% to 5.54%]) cannot rule out a difference in right atrial fibrosis as large as 5.5%. In any case, our results show that right atrial fibrosis is substantially lower than that of the LA. Consistent with this finding, an experimental study in an animal model found that, although right and left atrial fibrosis burden were similar in healthy animals, left atrial fibrosis was remarkably higher than right atrial fibrosis in animals with AF.27

Current evidence suggests that atrial fibrosis accumulates in specific areas. In the LA, work in LGE-CMR found that fibrosis clustered in the posterior wall and floor around the left inferior PV.¹⁷ Interestingly, the close anatomical relationship between these areas and the descending aorta has been recently claimed to potentially contribute to fibrosis accumulation by means of continuous and repetitive microtrauma.²⁸ Right atrial fibrosis localization had not been systematically assessed. By mean of rough visual inspection, Akoum and coworkers suggested that the most affected areas were the septum, superior and inferior peri-cava veins and posterior venous wall.²⁹ By taking advantage of a systematic workflow and robust algorithms, we found that fibrosis generally located septally, involving the RA-inferior vena cava junction, septum, posterior venous wall, and pericoronary sinus ostium. Although our work was not designed to ascertain their potential causes, these areas are close to the junction with the LA, in contact with the ascending aorta (Figure S4), may be involved in lipomatous hypertrophy in some cases, and share a common embryological origin (ie, the initial invagination of the right atrial wall that forms the embryological septum secundum).

Right Atrial Remodeling Is Associated With Hemodynamic Overload and Systemic Conditions

We assessed which factors might contribute to right atrial changes occurring with AF. Hemodynamic overload was particularly associated with geometrical remodeling. Tricuspid regurgitation of at least a moderate



Figure 5. Examples of fibrosis localization in the right atrium.

A total of 5 examples are shown, and 3 views are provided for each. In each example, fibrosis is shown in the 3D postprocessed colorcoded shell constructed by ADAS software (fibrosis in red) (**A**) and after being transferred to the 9-region template (**B**). 3D indicates 3-dimensional; and IIR, image intensity ratio.

J Am Heart Assoc. 2022;11:e026028. DOI: 10.1161/JAHA.122.026028

```
Gunturiz-Beltrán et al
```

Right Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation



Figure 6. Regional distribution of right atrial fibrosis. Boxplot diagram for each region representing fibrosis (percentage) (median and 95% Cl). R indicates region.

degree was associated with larger and deformed RA, whereas pulmonary hypertension seemed to associate with a right atrial enlargement of \approx 20 mL (*P*=0.07).

Surprisingly, despite hemodynamic overload, diabetes was the strongest predictor of right atrial fibrosis. The dependence of right atrial fibrosis on systemic



Figure 7. Assessment of right atrial remodeling by LGE-CMR in AF: summary study workflow and results.

AF indicates atrial fibrillation; CMR, cardiac magnetic resonance; HR, hazard ratio; LA, left atrium; LGE, late gadolinium enhanced; RA, right atrium; and TR, tricuspid regurgitation.

J Am Heart Assoc. 2022;11:e026028. DOI: 10.1161/JAHA.122.026028

conditions is supported by recent work in a pulmonary hypertension animal model in which right atrial fibrosis fully recovered after targeting inflammation, whereas right atrial dilation remained unaltered.³⁰

Limitations

Some limitations of our work should be acknowledged. Image acquisition and postprocessing could be a common source of inaccuracies. Although we have previously proved good intra- and interobserver reproducibility even in the hands of nonexperienced operators,31 small errors in technical parameters may still be relevant. Specifically, the reproducibility of the sphericity index, although excellent in the LA,13 has never been tested in the RA. Notably, most parameters are automatically calculated once images have been segmented, thereby blunting any observation bias. An intrinsic limitation of the technique is that LGE represents fibrosis but also may flag inflammation or portions of venous embryologic origin. Moreover, the inferior vena cava commonly extends into the posterior and inferior aspect of the RA32 and could artifact fibrosis burden measurements, particularly in regions 2 and 3. Validating LGE-CMR findings with intracavitary voltage may help to elucidate these limitations. Finally, we could only test for associations, and causality cannot be claimed from our study.

CONCLUSIONS

The analysis of right atrial remodeling using LGE-CMR is feasible and shows dilation and spheronization with progression from healthy individuals to persistent AF. Right atrial fibrosis localizes in the RA-inferior vena cava junction and remains almost stable at all stages. There is a high right-to-left correlation for atrial volume and fibrosis, but not for sphericity. Sphericity was the strongest predictor for AF recurrence after ablation. These results may be useful to predict AF incidence and recurrence after ablation and to plan individualized strategies for AF therapy, but these need to be tested in dedicated studies.

ARTICLE INFORMATION

Received April 27, 2022; accepted August 9, 2022.

Affiliations

Arrhythmia Section, Institut Clinic Cardiovascular, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain (C.G., T.F.A., R.B., P.G., G.C., S.P., R.J.P., E.M.B., J.M.T., E.A., I.R., J.B., M.S., L.M., E.G.); Institut d'Investigacions Biomédiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Catalonia, Spain (C.G., R.B., P.G., G.C., S.P., R.J.P., E.M.B., J.M.T., E.A., I.R., J.B., M.S., L.M., E.G.); Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain (C.G., S.P., R.J.P., J.M.T., E.A., I.R., J.B., M.S., L.M., E.G.); Electrophysiology and Heart Modeling Institute (HU LIRYC), Pessac, France (M.N.); Université de Bordeaux, Bordeaux, France (M.N.); Department of Cardiology and Angiology, Charite', University Medicine Berlin, Charite' Campus Mitte, Berlin, Germany (T.F.A.); DZHK

J Am Heart Assoc. 2022;11:e026028. DOI: 10.1161/JAHA.122.026028

(German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, Berlin, Germany (T.F.A.); Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain (R.B.); and ADAS 3D Medical SL, Barcelona, Catalonia, Spain (R.M.F.I).

Sources of Funding

This work was supported in part by a grant from the European Union Horizon 2020 research and innovation program (633196; Characterising Atrial fibrillation by Translating its Causes into Health Modifiers in the Elderly, CATCH ME project), Instituto de Salud Carlos III (P16/00435, P19/00573, P19/00443), Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR, 2017 SGR 1548), Fundació la Marató de TV3 (20152730), and CERCA Programme/Generalitat de Catalunya.

Disclosures

Dr Mont has received research grants, support for fellowship programs, and honoraria as consultant and lecturer from Abbott, Boston Scientific, Medtronic, and Biosense. Dr Mont is a shareholder for Galgo Medical SL. Dr Sitges has received research grants and honoraria as consultant and speaker from Abbott, Medtronic, and Edwards Lifesciences. The remaining authors declare no conflicts of interest.

Supplemental Material

Data S1 Tables S1–S2 Figures S1–S4

REFERENCES

- den Uiji DW, Cabanelas N, Benito EM, Figueras R, Alarcón F, Borràs R, Prat S, Guasch E, Perea R, Sitges M, et al. Impact of left atrial volume, sphericity, and fibrosis on the outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2018;29:740–746. doi: 10.1111/jce.13482
- tion. J Cardiovasc Electrophysiol. 2018;29:740–746. doi: 10.1111/jce.13482
 McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damai K, Wilson B, Cates J, Harrison A, Ranjan R, et al. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2014. 7, 23, 30, doi: 10.1161/CIRCEP113.000689. Available from: http://www.ncbi.nlm.nlb.gov/pubmed/24363354
 Zarse M, Deharo JC, Mast F, Allessie MA. Importance of right and
- Zarse M, Deharo JC, Mast F, Allessie MA. Importance of right and left atrial dilation and linear ablation for perpetuation of sustained atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2002;13:164–171. doi: 10.1046/j.1540-8167.2002.00164.x
- Hiram R, Naud P, Xiong F, Al-U'datt D, Algalarrondo V, Sirois MG, Tanguay J-F, Tardif J, Nattel S. Right atrial mechanisms of atrial fibrillation in a rat model of right heart disease. J Am Coll Cardiol. 2019;74:1332–1347. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.066
- Grymonprez M, Vakaet V, Kavousi M, Stricker BH, Ikram MA, Heeringa J, Franco OH, Brusselle GG, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and the development of atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2019;276:118–124. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.056
- Guasch E, Mont L. Diagnosis, pathophysiology, and management of exercise-induced arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:88–101. doi: 10.1038/nrcardio.2016.173
- Santangeli P, Marchlinski FE. Techniques for the provocation, localization, and ablation of non-pulmonary vein triggers for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;41:1087–1096. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.02.030. Available from: http://www.ncbi.nlm.nh.gov/pubmed/28259654
- Lin W-S, Tai C-T, Hsieh M-H, Tsai C-F, Lin Y-K, Tsao H-M, Huang J-L, Yu W-C, Yang S-P, Ding Y-A, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*. 2003;10:3176–3183. doi: 10.1161/01.CIR.0000074206.52056.2D
 Hasebe H, Yoshida K, Iida M, Hatano N, Muramatsu T, Nogami A,
- Hasebe H, Yoshida K, lida M, Hatano N, Muramatsu T, Nogami A, Aonuma K. Differences in the structural characteristics and distribution of epicardial adipose tissue between left and right atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20:435–442. doi: 10.1093/europace/eux051
- Maceira AM, Cosin-Sales J, Prasad SK, Pennell DJ. Characterization of left and right atrial function in healthy volunteers by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18:1-16.
 Benito EM, Cardosena-Remirez A, Guasch E, Prat-González S, Perea
- Benito EM, Carlosena-Remirez A, Guasch E, Prat-González S, Perea RJ, Figueras R, Borràs R, Andreu D, Arbelo E, Tolosana JM, et al. Left atrial fibrosis quantification by late gadolinium-enhanced magnetic resonance: a new method to standardize the thresholds for reproducibility. *Europace*. 2017;19:1272–1279. doi: 10.1093/europace/euw219

12

Downloaded from http://ahajournals.org by on April 3, 2023

- Linhart M, Alarcon F, Borràs R, Benito EM, Chipa F, Cozzari J, Caixal G. Enomoto N, Carlosena A, Guasch E, 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;11:e006659. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubme
- Bisbal F, Guiu E, Calvo N, Marin D, Berruezo A, Arbelo E, Ortiz-Pérez J. de Caralt TM, Tolosana JM, Borràs R, et al. Left atrial sphericity a new method to assess atrial remodeling. Impact on the outcome o atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:752–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23489827 Bisbal F, Alarcón F, Ferrero-de-Loma-Osorio A, González-Ferrer JJ,
- 14. Alonso C, Pachón M, Tizón H, Cabanas-Grandio A, Golzalez-Perfer JJ, Alonso C, Pachón M, Tizón H, Cabanas-Grandio P, Sanchez M, Benito E, et al. Left atrial geometry and outcome of atrial fibrillation ablation: results from the multicentre LAGO-AF study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:1002–1009. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih. ov/pubmed/29659784
- Nakamori S, Ngo LH, Tugal D, Manning WJ, Nezafat R. Incremental value of left atrial geometric remodeling in predicting late atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a cardiovascular magnetic resonance study. J Am Heart Assoc. 2018;7:e009793. Available from:
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30371333 Varela M, Bisbal F, Zacur E, Berruezo A, Aslanidi O V, Mont L, Lamata P. 16. Novel computational analysis of left atrial anatomy improves prediction of atrial fibrillation recurrence after ablation. Front Physiol. 2017;8:68. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28261103
- Benito EM, Cabanelas N, Nuñez-Garcia M, Alarcón F, Figueras I Ventura RM, Soto-Iglesias D, Guasch E, Prat-Gonzalez S, Perea RJ, Borràs R, 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 fibrilla-tion. *Europace*. 2018;20:1959–1965. Available from: http://www.ncbi. lm.nih.gov/pubmed/29860416
- Bône A, Louis M, Martin B, Durrleman S. Deformetrica 4: an open-source software for statistical shape analysis. In: Reuter M, Wachinger C, Lombaert 18. H, Paniagua B, Lüthi M, Egger B, eds. Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics). Springer, Cham; 2018.3–13. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-04747-4_1 Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L,
- 19. Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, et al. 2017 HRS/EHRA/ ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018;20:157–208. doi: 10.1093/europace/eux275. Available from: http://
- Www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29016841 Drakopoulou M, Nashat H, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Wort SJ, Price LC, McCabe C, Wong T, Gatzoulis MA, et al. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2018;104:1963–1969. 20.
- Hocini M, Nault I, Wright M, Veenhuyzen G, Narayan SM, Jaïs P, Lim KT, Knecht S, Matsuo S, Forclaz A, et al. Disparate evolution of right and left

Right Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation

atrial rate during ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2010:55:1007-1016. doi: 10.1016/i.jacc.2009.09.060 Zatuchni J. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. 22.

- Circulation 1991;83:1458. Available from: https://www.ahajournals.org/ 23.
- Circulation 1991;83:1458. Available from: https://www.ahajournals.org/ doi/10.1161/circ.83.4.1826477 Stiles MK, John B, Wong CX, Kuklik P, Brooks AG, Lau DH, Dimitri H, Roberts-Thomson KC, Wilson L, De Sciscio P, et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate. Characterizing the "second factor". J Am Coll Cardiol. 2009;53:1182– 1191. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19341858 Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnor-
- 24 malities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. J Am Coll Cardiol. 2011;58:2225-2232. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.061 Nakai T, Chandy J, Nakai K, Bellows WH, Flachsbart K, Lee RJ, Leung
- 25. JM. Histologic assessment of right atrial appendage myocardium in pa-tients with atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. Cardiology. 2007;108:90-96. doi: 10.1159/000095936
- Smorodinova N, Lantová L, Bláha M, Melenovský V, Hanzelka J, Pirk J, Kautzner J, Kučera T. Bioptic study of left and right atrial interstitium in cardiac patients with and without atrial fibrillation: interatrial but not rhythm-based differences. PLoS One. 2015;10:e0129124. doi: 10.1371/ al.pone.0129124
- Li B, Luo F, Luo X, Li B, Qi L, Zhang D, Tang Y. Effects of atrial fibrosis induced by mitral regurgitation on atrial electrophysiology and suscep-tibility to atrial fibrillation in pigs. *Cardiovasc Pathol*. 2019;40:32–40. doi: 10.1016/i.carpath.2019.01.006
- Caixal G, Althoff T, Garre P, Alarcón F, NuñezGarcia M, Benito EM, Borras R, Perea RJ, Prat-González S, Gunturiz C, et al. Proximity to the descending aorta predicts regional fibrosis in the adjacent left atrial wall: aetiopathogenic and prognostic implications. *Europace*. 2021;23:1559– 1567. doi: 10.1093/europace/euab107
- Akoum N, McGann C, Vergara G, Badger T, Ranjan R, Mahnkopf C, 29. Kholmovski E. Macleod R. Marrouche N. Atrial fibrosis quantified using late gadolinium enhancement MRI is associated with sinus node dys-function requiring pacemaker implant. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012;23:44–50. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02140.x Hiram R, Xiong F, Naud P, Xiao J, Sirois M, Tanguay J-F, Tardif J-C,
- 30. Nattel S. The inflammation-resolution promoting molecule resol-vin-D1 prevents atrial proarrhythmic remodelling in experimental right heart disease. Cardiovasc Res. 2021;117:1776-1789. doi: 10.1093/cvr/
- 31. Mrgulescu AD, Nuñez-Garcia M, Alarcón F, Benito EM, Enomoto N, Cozzari J, Chipa F, Fernadez H, Borras R, Guasch E, et al. Reproducibility and accuracy of late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance measurements for the detection of left atrial fibrosis in patients undergoing atrial fibrillation ablation procedures.
- Europace. 2019;21:724–731. doi: 10.1093/europace/euy314 Igawa O, Adachi M, Yano A, Miake J, Inoue Y, Ogura K, Kato M, Tanaka H, litsuka K, Hisatome I, et al. Extension of the inferior vena cava into the posteroinferior right atrium. Heart Rhythm. 2006;3:1481-1485. doi: 10.1016/j.hrthm.2006.08.031

J Am Heart Assoc. 2022;11:e026028. DOI: 10.1161/JAHA.122.026028

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Data S1. Supplemental Methods

LGE-CMR imaging

Acquisition protocol: Images were obtained with a 3.0 Tesla CMR (Magnetom Prisma Siemens Healthcare, Germany) and a dedicated 32-channel cardiac coil. LGE-CMR scans were acquired 20 min after an intravenous bolus injection of 0.2 mmol/kg gadobutrol (Gadovist, Bayer Hispania) using a free-breathing 3D navigator and ECG-gated inversion-recovery gradient-eco sequence applied in the axial orientation. The voxel size was 1.25x1.25x2.5 mm. Repetition time/echo time was 2.3/1.4 ms; flip angle, 11°; bandwidth, 460 Hz/pixel; inversion time (TI) 280 to 380 ms; and parallel imaging with GRAPPA technique, with reference lines of R=2 and 72. A TI scout sequence was used to nullify the left ventricular myocardial signal and determine optimal TI. Typical scan time for LGE-CMR sequence was 15 minutes (11-18), depending on heart rate and breathing patterns.

Post-processing: RA and LA segmentation was performed using ADAS 3D software (Barcelona, Spain). Atrial contours of the wall were manually drawn by two expert operators in each axial plane of the LGE-CMR, without invading the interatrial common septum, and a tridimensional model was constructed. ADAS automatically builds a 3D shell. Subsequently, pulmonary veins at the ostium level, mitral valve plane and left appendage were excluded in the LA, and the superior and inferior vena cava at the ostium level, tricuspid valve plane and coronary sinus were excluded in the RA.

Signal intensity was internally (within each patient) normalized to blood pool intensity to provide an absolute signal intensity value that would allow comparisons between patients. The LA blood pool was automatically identified by the software. It was chosen both for LA and RA wall normalization because it was found to be less

variable than the RA blood pool. Image Intensity Ratio (IIR) was calculated as the ratio between the signal intensity of each single pixel and the mean blood pool intensity for each patient. Each IIR value was colour-coded as healthy (IIR<1.20), interstitial fibrosis (1.20 \leq IIR \leq 1.32) and dense scar (IIR \geq 1.32) using previously standardized thresholds for the LA.¹¹ Dense scar threshold was defined as those fibrotic patches that were predicted conduction block in re-do procedures. Interstitial fibrosis was defined as atrial tissue with IIR lying between the normality-fibrosis boundary (average IIR + 2SDs in a healthy volunteer cohort) and the dense scar threshold.¹¹ Of note, however, formal histological validation is missing.

Sphericity assessment: Sphericity evaluates the variation between the chamber and the sphere that best fitted its shape. The radius of such sphere is calculated as the mean of distances between all points of the atrium wall and the center of mass (average radius-AR). Finally, the coefficient of variation of the sphere (CVS = AR standard deviation/AR) was obtained to define the atrium sphericity [(1- CVS)*100]. A comprehensive technical description of the method is provided in its original description¹³ and its Supplemental Methods

(https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fjce.121 <u>16&file=jce12116-sup-0001-S1.doc</u>). The final sphericity number is a unitless value which may potentially be from 0 to 100 (a perfect sphere), but common values in the LA range from 70 to 90.¹³ No previous data are available for the RA.

	Overall		Healthy volunteers		Paroxysmal AF		Persistent AF	
RA / LA correlation	R Pearson	Р	R Pearson	Р	R Pearson	Р	R Pearson	Р
Volume (mL)	0.695	<0.0001	0.457	0.25	0.426	0.001	0.581	<0.0001
Surface (cm ²)	0.725	<0.0001	0.473	0.2	0.600	<0.0001	0.547	<0.0001
Total fibrosis (%)	0.589	< 0.0001	0.837	0.005	0.468	<0.0001	0.679	<0.0001
Interstitial fibrosis (%)	0.463	<0.0001	0.713	0.031	0.460	<0.0001	0.450	0.002
Dense scar (%)	0.638	<0.0001	0.67	0.054	0.406	0.002	0.784	<0.0001
Sphericity	-0.010	0.92	0.12	0.75	-0.050	0.72	-0.222	0.14

Table S1. Correlation between RA and LA remodeling parameters for total population

and by subgroups.

*Abbreviations: AF: atrial fibrillation; LA: left atrium; RA: right atrium

Table S2. Prediction models of RA remodeling - total fibrosis (%), area (cm2) and sphericity- between clinical, electrocardiographic, and echocardiographic parameters, using univariate and multivariate linear regression analysis.

		Univariate	Multivariate			
	Beta	95% CI	р	Beta	95% CI	р
RA FIBROSIS (%)						
Age	0.05	-0.08 to 0.18	0.45			
Female sex	-0.34	-3.36 to 2.67	0.82			
Bundle branch block	4.13	-0.19 to 8.44	0.006			
QRS	-0.04	-0.10 to 0.03	0.293			
PR	-0.03	-0.08 to 0.01	0.12			
BMI	0.19	-0.05 to 0.42	0.12			
Hypertension	-0.05	-2.81 to 2.70	0.97			
Diabetes	7.71	2.92 to 12.5	0.002	7.70	2.81 to 12.5	0.002
Sleep apnea	1.83	-2.53 to 6.18	0.41			
Atrial Flutter	0.35	-4.02 to 4.72	0.87			
AF pattern	0.08	-2.68 to 2.84	0.96			
LVEF	0.04	-0.15 to 0.22	0.71			
LA diameter	0.16	-0.08 to 0.40	0.19			
TR ≥ moderate	3.52	-0.65 to 7.68	0.10			
RA AREA (cm ²)						
Age	0.01	-0.48 to 0.52	0.96			
Female sex	-12.57	-23.7 to -1.4	0.028	-14.95	-24.9 to -4.94	0.004
Bundle branch block	5.10	-11.6 to -21.8	0.545			
QRS (ms)	-0.01	-0.27 to 0.25	0.92			
PR (ms)	0.13	-0.03 to 0.29	0.11	0.15	0.011 to 0.28	0.034
BMI	0.43	-0.46 to 1.32	0.34			
Hypertension	-3.32	-13.83 to 7.19	0.53			
Diabetes	-3.25	-21.6 to 15.1	0.73			
Sleep apnea	8.57	-8.12 to 25.25	0.31			
Atrial flutter	-3.61	-20.4 to 13.2	0.67			
AF pattern	27.77	18.8 to 36.7	<0.0001	26.3	17.4 to 35.2	<0.0001
LVEF	-0.801	-1.49 to 0.11	0.02			
LA diameter	1.37	0.49 to 2.26	0.003			
TR ≥ moderate	13.17	-2.82 to 29.2	0.11	12.9	-1.11 to 26.9	0.07
RA SPHERICITY						
Age	-0.021	-0.07 to 0.03	0.41			

Female sex	0.534	-0.63 to 1.70	0.36			
Bundle branch block	0.163	-1.53 to 1.86	0.85			
QRS (ms)	-0.003	-0.03 to 0.02	0.85			
PR (ms)	<0.001	-0.02 to 0.02	0.96			
BMI	0.026	-0.07 to 0.12	0.57			
Hypertension	-0.50	-1.56 to 0.57	0.36			
Diabetes	-1.30	-3.15 to 0.55	0.17			
Sleep apnea	-0.14	-1.85 to 1.57	0.87			
Atrial Flutter	0.10	-1.61 to 1.81	0.91			
AF pattern	0.85	-0.21 to 1.92	0.11			
LVEF	-0.05	-0.12 to 0.02	0.17			
LA diameter	-0.03	-0.12 to 0.07	0.59			
TR ≥ moderate	1.55	-0.06 to 3.17	0.06	1.47	-0.17 to 3.10	0.08

*Abbreviations: AF: atrial fibrillation; BMI: body mass index; LA: left atrium; LVEF: left

ventricular ejection fraction; RA: right atrium; TR: tricuspid regurgitation



Figure S1. Correlation between RA remodeling parameters.

The diagonal cells show the distribution of each fibrosis, sphericity, volume, and surface. In the lower-left corner, their bivariate scatter plot is shown in the intersection cell. In the upper-right corner, the magnitude of their correlation (Pearson coefficient) is shown in number, and the significance in asterisks (***p<0.001; \cdot 0.10<p<0.05; no sign means p>0.1).

Figure S2. Bar chart representing percentage of AF patients with fibrosis in RA and LA

(total fibrosis and breakdown by type of fibrosis).



*LA: left atrium; RA: right atrium



Figure S3. Pairwise comparisons of atrial fibrosis burden for each of the RA regions.

Each region is plotted in the Y-axis (top to low: higher to lower fibrosis burden, labels). Segments linking two regions are plotted in the X-axis value corresponding to the fdradjusted p-value of their pairwise comparison.



Figure S4. Anatomical relationship between right and left atria and ascending and

3D shells postprocessed together.

descending aorta.

*LAO: left anterior oblique; LL: left lateral; RAO: right anterior oblique
Discusión

10. Discusión

Esta tesis se centra en el estudio del sustrato arritmogénico de la AD y en el desarrollo y validación de técnicas útiles para su análisis exhaustivo. Inicialmente obtuvimos un método estandarizado y consistente para la detección de la fibrosis mediante RMC-RTG en el tejido auricular derecho. Se calcularon los umbrales de intensidad en la RMC para definir el tejido fibrótico: una RII > 1,21 caracteriza la fibrosis miocárdica en la AD (umbral de tejido sano versus fibrosis total), mientras que una RII > 1,29 identifica la cicatriz densa, valores similares, pero no iguales, a los previamente establecidos para la AI. El valor de RII en la RMC-RTG muestra una asociación débil pero significativa con el voltaje bipolar en la AD en el MEA. A continuación, mediante la tecnología desarrollada, realizamos un análisis completo de las características del remodelado auricular derecho (Figura 50). Calculamos el volumen y el área, la fibrosis y la esfericidad o morfología de la aurícula en un grupo de pacientes con FA y lo comparamos con un conjunto de voluntarios sanos. En este estudio pormenorizado determinamos los valores basales de estos parámetros en pacientes sanos y su evolución progresiva a lo largo de la historia natural de la FA. Demostramos que la AD tiene un proceso de remodelado progresivo de individuos sanos hasta aquellos con FA persistente caracterizada por aumento del tamaño y deformación; que el remodelado de la AD ocurre en paralelo, para la mayoría de factores, con la AI; identificamos los factores de riesgo clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos que se asocian al remodelado de la AD y la implicación del remodelado para predecir las recurrencias post-ablación de FA. Por último, describimos la topografía de la fibrosis en la AD de los pacientes con FA, que se localiza preferentemente en la unión entre la vena cava inferior y la AD.



Figura 50. Ejemplo de aurícula derecha con post-procesado mediante *software ADAS 3D* y representada mediante *software Paraview* mostrando posibilidad de corte en plano sagital (vista anterior). Figura original.

a. Aurícula derecha y fisiopatología de la fibrilación auricular

Los mecanismos de la FA han sido extensamente estudiados. Clásicamente, 3 son los factores necesarios para su desarrollo: un desencadenante como la ectopia auricular, un factor modulador como la influencia del SNA, y la presencia de un sustrato arritmogénico generado por el remodelado auricular, que implica heterogeneidad tisular con reducción de la velocidad de conducción.[198] El remodelado se define como los cambios en la aurícula que ocurren como consecuencia de la evolución de la arritmia y que la perpetúan. Estructuralmente, el remodelado se caracteriza principalmente por el aumento de tamaño auricular, cambio de su morfología, y degeneración del tejido con aparición de áreas de fibrosis, así como otros cambios a nivel funcional.[61]

Estos 3 factores confluyen en los mecanismos electrofisiológicos responsables del mantenimiento de la FA, tanto como actividad eléctrica focal como actividad reentrante. Las VVPP son la localización predominante de actividad focal;[72,199] sin embargo, en muchos casos existe actividad focal fuera de las VVPP (Figura 51).[200] Se han identificado focos ectópicos a nivel de la AI y la AD implicados en el origen de la arritmia como parte del propio sustrato o como desencadenantes, en aproximadamente el 20% de los pacientes con FA, y hasta el 35% en FA permanente.[44] Sus localizaciones más frecuentes son la vena cava superior e inferior,[201] la pared posterior de AI (éstos en >25% cada uno de ellos),[200] la *crista terminalis*, el foramen oval, el seno coronario y su *ostium*, las regiones peri-anillo mitral y tricúspide, la cresta de Eustaquio, la orejuela izquierda, el ligamento de *Marshall* y el septo interauricular en ambos lados.[200,202–204] La distribución de estos focos no pulmonares predomina en la AD en algunos casos.[203] En estos pacientes los desencadenantes pueden localizarse mediante protocolos de inducción estandarizados, que incluyen la infusión de isoproterenol a dosis altas.[204]

De forma similar a la actividad focal, Nadamanee et al.[205] estableció que los electrogramas auriculares complejos fraccionados (CFAEs), que pueden estar relacionados con zonas auriculares dañadas, fibróticas o de confluencia de frentes de ondas, se ubicaban preferentemente en áreas de plexos ganglionares en la unión de la AI y las VVPP, pero en

casos de enfermedad más avanzada estaban localizados también en otras áreas como el techo

de AI, ostium del seno coronario, anillo mitral, e istmo cavo-tricuspídeo (ICT).



Figura 51. A. Prevalencia general de desencadenantes de venas no pulmonares en pacientes con fibrilación auricular paroxística, persistente y persistente de larga duración. B. Prevalencia de *triggers* focales procedentes de regiones de venas no pulmonares según los diferentes tipos de fibrilación auricular.[78]

A pesar de esta evidencia, la contribución de la AD a la fisiopatología de la FA sigue en

gran parte desconocida.

Hasebe et al.[206] defienden la existencia de una entidad descrita como "FA de origen

derecho" en contraposición a la "clásica" FA de origen predominantemente izquierdo. La "FA 151

de origen derecho" se define por su inicio mediante ectopia auricular derecha principalmente, presencia de gradiente de frecuencia dominante de derecha a izquierda, y/o aumento del gradiente mediante infusión de ATP.[207] A nivel experimental Allessie et al. utilizaron un modelo animal con estudio de ambas aurículas, objetivando que la FA sostenida era inducible en el 100 % de los corazones con dilatación biauricular, en el 92 % de los corazones con dilatación de AD y en el 67 % con dilatación de AI aisladas. En presencia de dilatación biauricular, la ablación biauricular reducía la inducibilidad de la FA.[208] Posteriormente, Haissaguerre et al. evaluaron si la ablación adicional en la AD mejoraba el porcentaje de finalización de la FA durante el procedimiento. Algunos pacientes no tuvieron un aumento significativo en la duración de la longitud de ciclo en la AD después de la ablación de la AI, lo que creó un gradiente de frecuencia de derecha a izquierda y, por tanto, la arritmia persistió. En esos casos, añadieron ablación de la AD que logró acabar con la FA hasta en un 55%. Los autores concluyeron que la AD estaba manteniendo la FA en aproximadamente el 20 % de los pacientes con FA persistente. [209] En un modelo animal de ratón con cardiopatía derecha se demostró que ésta implica la presencia de un sustrato para el mantenimiento de la FA en relación con actividad reentrante en la AD, secundaria al desarrollo de fibrosis tisular y alteraciones de la conducción.[210]

Algunos pequeños trabajos sugieren que la AD sufre cambios notables en la evolución de la FA. Algunas patologías afectan principalmente al corazón derecho, imponen una sobrecarga excesiva en la AD favoreciendo su remodelado, aunque los mecanismos subyacentes son menos conocidos.[211,212] La disfunción de AD, la insuficiencia tricúspide severa, la presencia de hipertensión pulmonar o las cardiopatías congénitas se han asociado 152 con la FA (Figura 52).[213–215] En pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) y enfermedad pulmonar crónica, la FA se caracteriza por un profundo remodelado electrofisiológico de la AD.[211,216] El deporte de intensidad moderada-alta igualmente se ha relacionado con disfunción biauricular y un mayor riesgo de esta arritmia. [217,218] Por último, el mecanismo de la FA que ocurre en el postoperatorio podría estar asociado con un sustrato estructural y eléctrico preexistente en la AD.[219]



Figura 52. Post-procesado con obtención de mapas de fibrosis de ambas aurículas a partir de imagen de resonancia magnética cardiaca en paciente con defecto septal auricular (izquierda). Tres ejemplos representativos de segmentación de ambas aurículas con mayor carga de fibrosis en aurícula derecha (medio). Curvas ROC para la predicción de arritmias auriculares a partir de la presencia de fibrosis en aurícula derecha e izquierda (derecha). Modificado de L. O'Neill et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2022.[220]

De esta manera, algunos factores clínicos individuales podrían favorecer el desarrollo en mayor o menor medida del sustrato arritmogénico en la AD y, en consecuencia, otorgar a la AD un papel variable en el inicio y mantenimiento de la arritmia. En nuestros estudios analizamos los factores clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos asociados al

remodelado de AD en pacientes con FA, y que por tanto podrían contribuir a la fisiopatología de una FA de origen derecho.

El sexo femenino se asoció con AD de menor tamaño, mientras que la duración del segmento PR en el electrocardiograma, la propia FA persistente y la presencia de insuficiencia tricúspide significativa se asociaron con un mayor tamaño de AD. La insuficiencia tricúspide también predijo la esfericidad de AD. Por último, la diabetes se asoció con la presencia de fibrosis total en la AD. Los pacientes con hipertensión pulmonar probable medida por ecocardiografía (presión sistólica arteria pulmonar >35 mmHg) tenían una tendencia a presentar mayor tamaño de AD.

b. Metodología para estudio del remodelado auricular

La miocardiopatía fibrótica auricular (FACM)[221] puede expresarse en grados leve (I), moderada (II) o excesiva (III) y puede manifestarse clínicamente bien asintomática o como diferentes arritmias (FA, taquicardia macroreentrante en AI o AD, enfermedad del nodo sinusal y nodo auriculoventricular).[221–223] La afectación de la FACM no ocurre solo a nivel izquierdo, sino biauricular.[222,223] El componente esencial de la FACM es la fibrosis miocárdica, caracterizada por el acúmulo excesivo de material colágeno en el espacio extracelular.[222] La fibrosis auricular causa anomalías en la activación auricular que pueden ser la base para la generación de la FA, considerándose a su vez un marcador de remodelado auricular arritmogénico.[224] Hasta el momento, pocos estudios han investigado la existencia del remodelado de la AD relacionado con la FA mediante técnicas de imagen. En general, los trabajos sugieren la implicación de una afectación biauricular. Zatuchni et al. utilizaron la ecocardiografía para medir las dimensiones de la AI y AD en pacientes con FA en dos momentos diferentes del tiempo y observaron un aumento biauricular significativo como consecuencia de la arritmia.[225] Stiles et al. mediante el MEA estudiaron en profundidad la presencia de sustrato auricular en FA paroxística en comparación con controles. Los pacientes con FA tenían volúmenes mayores de ambas aurículas, un tiempo de activación biauricular más prolongado, una velocidad de conducción más lenta y un voltaje más bajo en ambas aurículas, así como más EGMs fraccionados patológicos en éstas como se muestra en la Figura 53.[52] De forma similar, se estudió el tejido mediante MEA biauricular detallado con tal de determinar la relación electrofisiológica entre ambas aurículas. Se evidenció una correlación significativa entre la AD e izquierda en cuanto al voltaje global unipolar y bipolar, presencia de cicatriz y actividad fraccionada compleja y en velocidad de conducción global (la conducción fue significativamente más lenta en la AD respecto a la AI).[226]



Figura 53. Mapa de voltaje representativo biauricular de paciente con fibrilación auricular (abajo) y paciente control (arriba). El paciente con fibrilación auricular presenta más áreas de bajo voltaje (rojo) en ambas aurículas y más señales patológicas (*tags* representan zonas de anomalías de conducción por potenciales fraccionados y dobles). Adaptado de MK. Stiles et al. J Am Coll Cardiol 2009.[52]

Akutsu et al. usaron la tomografía cardiaca con multidetector para la medición del volumen de AI y AD antes de la ablación. Ambos se asociaron con recurrencia de arritmia con sensibilidad y especificidad similares, y los datos combinados de ambos volúmenes auriculares tuvieron un valor pronóstico incremental y aditivo.[94] Hasebe et al. investigaron las características estructurales diferenciales de ambas aurículas y del volumen de tejido adiposo medidos también mediante tomografía, en pacientes con FA "clásica" y FA "de origen derecho" (Figura 54). El segundo subgrupo se caracterizaba por tener un volumen de AI y orejuela izquierda menor, VVPP menores y volumen de orejuela derecha mayor. La presencia de tejido adiposo epicárdico fue menor tanto en AD como AI en el caso de "FA de origen derecho".[206]



Figura 54. Figuras representativas de ambas aurículas reconstruidas con mapa electroanatómico (arriba) en las que se muestran las características más comunes de la fibrilación auricular de "origen derecho" (izquierda) y "origen izquierdo clásico" (derecha). Imágenes de tomografía computerizada (TAC) que muestran igualmente diferencias en el tejido adiposo epicárdico en ambas entidades (abajo). Modificado de H. Hasebe et al. Europace 2018.[206]

Los estudios histológicos de caracterización y localización de la fibrosis auricular en humanos son escasos y el tejido se limita a pequeñas muestras en áreas específicas de la aurícula. La extensión de la fibrosis en la orejuela derecha de pacientes sometidos a cirugía cardíaca se asoció significativamente tanto con la edad como con la incidencia de FA.[227,228] En muestras quirúrgicas de las orejuelas derecha e izquierda [229] y de 5 localizaciones de 157 ambas aurículas recolectadas durante las autopsias, [230] la extensión de la fibrosis fue mayor en pacientes con FA que en personas sanas, tanto en la AD como en la AI.

Por tanto, estos estudios de nuevo apoyan la existencia de un sustrato más extenso mediante un remodelado que afecta a ambas aurículas con interrelación entre éstas, y que predispone a la progresión de la FA.

En este contexto, el uso de la RMC-RTG se presenta como una herramienta clave, atractiva para el estudio del remodelado auricular, ya que no solo es el estándar de oro para la medición de las cámaras cardíacas,[231] sino que mediante la técnica de RTG también es capaz de detectar este parámetro subrogado de especial relevancia a nivel tisular, la fibrosis (Figura 55).[232]

La RMC-RTG es una técnica bien establecida para caracterizar la necrosis tisular y la fibrosis en el miocardio ventricular. Asimismo, la utilidad de RMC-RTG se ha probado en la detección, cuantificación y localización de la fibrosis auricular izquierda,[69,222,233] y varios grupos de investigación han estudiado en profundidad su asociación con la FA. La presencia de fibrosis auricular izquierda y su cuantificación estimada mediante RMC se ha correlacionado con la incidencia de recurrencias post-ablación de FA,[66,101] y se detecta una mayor extensión de fibrosis en pacientes con FA persistente que en paroxística sugiriendo una afectación evolutiva.[187,222]



Figura 55. Vista previa del *software* de segmentación utilizado (*ADAS 3D*) mostrando ejemplos de segmentación de aurícula izquierda (arriba) y aurícula derecha (abajo). Figura en 3D con umbrales de determinación de fibrosis aplicados (izquierda) y proyecciones axial, sagital y coronal delimitando los contornos de la pared auricular (derecha). Figura original.

Akoum et al. es el único estudio que utiliza RMC-RTG para detectar fibrosis de AD en pacientes con FA, pero en predicción de enfermedad del nodo sinusal significativa. La fibrosis media en AI fue superior a la de la AD; sin embargo, se objetivó una correlación en la fibrosis detectada entre las dos cámaras; la presencia de fibrosis biauricular significativa se asoció con disfunción del nodo sinusal que requería implante de marcapasos.[234]

En el presente estudio analizamos el remodelado de la AD mediante RMC-RTG obteniendo parámetros de fibrosis, tamaño y esfericidad. Objetivamos un remodelado 159 progresivo de la AD desde individuos sanos hasta FA persistente como se muestra en la Figura 56, aunque de forma significativa únicamente en parámetros de tamaño y deformación, pero no de fibrosis.



Figura 56. Representación gráfica de un ejemplo de aurículas derecha e izquierda tras post-procesado (segmentación y recorte de estructuras venosas y anillos valvulares) de cada subgrupo de población estudiada (voluntarios sanos, fibrilación auricular paroxística y persistente) mostrando evolución del remodelado de aurícula derecha progresivo. Figura original.

En este sentido, los análisis histológicos en pacientes sometidos a cirugía o en muestras de necropsia muestran que la fibrosis en AD es mayor en pacientes con FA que en ritmo sinusal.[230] Sin embargo, se han publicado resultados no concordantes.[228,235] Nuestros resultados sugieren que la fibrosis en la AD permanece relativamente estable a lo largo de la evolución de la arritmia. Ciertos aspectos metodológicos pueden explicar estas conclusiones aparentemente contradictorias. La distribución heterogénea de la fibrosis en la AD limita la capacidad del análisis histológico para caracterizar toda la carga de fibrosis auricular mediante el análisis de muestras pequeñas; por el contrario, la RMC-RTG sí permite estimar la fibrosis auricular completa. En nuestro trabajo solo se incluyen pacientes con indicación de ablación, excluyendo aquellos con FA permanente o con enfermedad más avanzada, que probablemente tengan aurículas más enfermas, introduciendo un sesgo de selección. Por el contrario, las muestras quirúrgicas se obtienen comúnmente en pacientes con FA permanente o de larga evolución. En cualquier caso, nuestros resultados muestran que la fibrosis de la AD es sustancialmente menor que la de la AI en pacientes con FA (Figura 57), y se desarrolla a un ritmo más lento en la AD que en la AI, similar a los hallazgos en un modelo animal.[236]



Figura 57. Promedio de los valores de razón de intensidad de imagen en aurículas izquierda y derecha en global (izquierda) y separado por subgrupos (derecha) demostrando mayor cantidad de fibrosis en aurícula izquierda. Figura original.

De hecho, en la muestra estudiada, el 39% de los pacientes con FA presentaron fibrosis significativa en la AD, y el 71% de pacientes en la AI. La mayoría de los que tenía fibrosis en la AD también tenía en la AI, a excepción de un 2% que tenía únicamente en la AD. Tan solo un 27% no tenía fibrosis en ninguna aurícula. La Figura 58 representa la distribución de la fibrosis en ambas aurículas.



Figura 58. Diagrama circular representando pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente que presentan fibrosis significativa auricular (>2,5%). En parte superior, diagrama representa fibrosis total (%) y se acompaña a su derecha de diagrama de barras resumen sobre gráfico de ambas aurículas. En la parte inferior, los diagramas circulares representan porcentajes de población con escara densa (%; izquierda) y fibrosis intermedia (%; derecha). Figura original.

Por otro lado, el estudio anatómico mediante la RMC permitió también calcular otros parámetros del remodelado auricular como son el tamaño y la deformación o esfericidad. La AD presentó un mayor tamaño que la AI en todos los grupos, mientras que la esfericidad fue mayor en la AI únicamente en pacientes con enfermedad más avanzada (FA persistente). Estos datos confirman la evolución del remodelado en paralelo en ambas aurículas con una correlación en los parámetros de volumen/área y fibrosis entre AD y AI en los grupos de FA 162 paroxística y persistente (Figuras 59 y 60). Sin embargo, la esfericidad no presentó esta correlación entre ambas aurículas. Así pues, cada uno de los factores del remodelado parece contribuir de forma independiente y en distintos grados a la FA. Mientras la dilatación de la AD ocurre de forma precoz, la fibrosis permanece relativamente estable (Figura 61), y la esfericidad únicamente se afecta en estadios avanzados, justificando su papel como único factor predictor independiente de la recurrencia de FA post-ablación, según nuestro estudio.



Figura 59. Correlación desglosada por subgrupos (voluntarios sanos, fibrilación auricular paroxística y persistente) entre parámetros de remodelado de aurícula derecha y aurícula izquierda: área (cm2) (arriba izquierda), volumen (ml) (arriba derecha) y fibrosis (%) (abajo). Figura original.



Figura 60. Representación mediante diagrama de cajas de la evolución de los parámetros del remodelado (fibrosis izquierda y área derecha) de aurícula derecha (arriba) y aurícula izquierda (abajo) entre los 3 subgrupos. Figura original.



Figura 61. Diagramas de barras que representan los parámetros de remodelado de aurícula derecha y aurícula izquierda conjunta y comparativamente (área izquierda; fibrosis derecha) y su evolución progresiva por subgrupos de población (voluntarios sanos, fibrilación auricular paroxística y persistente). Figura original.

La determinación de la fibrosis auricular mediante RMC-RTG es uno de los factores sobre el que se ha depositado más esperanza para mejorar el abordaje diagnóstico, pronóstico y terapéutico de la FA.[97] Sin embargo, distintos grupos de investigación han desarrollado diferentes métodos y algoritmos de segmentación e identificación de tejido fibrótico mediante RTG. La variabilidad metodológica y la falta de algoritmos estandarizados para la evaluación de la fibrosis ha limitado la aplicabilidad de la técnica impidiendo su difusión y uso generalizado en la práctica clínica.[237] En 2017 nuestro grupo [129] desarrolló una nueva metodología combinada, específica para AI, para determinar los umbrales de intensidad de señal de tejido sano y cicatriz densa, con el objetivo de estandarizar su medición y hacerla reproducible. La normalización de la intensidad del píxel en AI por la intensidad media de la sangre en su interior (RII), y la identificación de los límites de normalidad en un grupo de voluntarios sanos y de fibrosis densa en pacientes con ablación previa de FA, permitieron la categorización estandarizada en miocardio auricular sano, fibrosis intersticial y cicatriz densa.[129] A continuación, la Figura 62 constituye un ejemplo de representación de la distribución de la fibrosis en la AI mediante la aplicación de estos umbrales establecidos para determinar los resultados de la ablación y la presencia de gaps de tejido residual. La Figura 63 evalúa la utilidad de esta técnica para los segundos procedimientos de ablación de FA.



Figura 62. Post-procesado de aurícula izquierda mediante resonancia magnética cardiaca de pacientes postablación de venas pulmonares. A. Aislamiento completo. B-F. Ejemplos de gaps eléctricos visualizados en distintas localizaciones. Adaptado de M. Linhart et al. Circ Arrhythm Electrophysiol 2018.[107]



Figura 63. Análisis de Kaplan Meyer que muestra la supervivencia libre de recurrencia de fibrilación/*flutter* auricular post-ablación en grupos convencional y mediante uso de resonancia magnética cardiaca como guía para re-ablación. Adaptado de L. Quinto et al. Europace 2020.[111]

Nuestro estudio aplica por primera vez una metodología de determinación y cuantificación de la fibrosis de forma no invasiva mediante la RMC-RTG a la AD, para su uso en estudios posteriores. De forma análoga al estudio de Benito et al.[129] se utiliza una metodología combinada para obtener el límite superior de normalidad de la RII en un grupo de voluntarios sanos (RII + 2 DE), y el límite de fibrosis densa en una muestra de pacientes con ablación previa en este caso, de ICT, medido a partir del 60% del píxel de máxima intensidad. Los valores obtenidos de RII que caracterizan la fibrosis en la AD son similares a los previamente establecidos para la AI. El umbral de tejido sano *versus* fibrosis total en AD es RII>1,21 y umbral de fibrosis intersticial *versus* densa se establece en RII>1,29; en comparación con una RII>1,20 y RII>1,32, respectivamente en la AI.[129]

La diferencia obtenida entre ambos valores de umbral superior de AD y AI, que define el límite arbitrario entre fibrosis intersticial y cicatriz densa, aunque mínima y de significación incierta, podría explicarse por la diferente morfología, histología y disposición de ambas aurículas: el umbral de la AD se obtiene a partir de cicatrices post-ablación a nivel del ICT mientras que en la AI se utilizan cicatrices peri-VVPP tras aislamiento de las mismas. Las características anatómicas y tisulares de ambos son diferentes, siendo el ICT más grueso y con más recesos e irregularidades que pueden implicar que la densidad de la cicatriz post-ablación sea de menor intensidad en esta zona, y por tanto explicaría que el umbral de cicatriz densa sea ligeramente menor. Por otro lado, la adquisición en la RMC puede presentar mayor dificultad para la obtención de un corte óptimo del ICT por su disposición paralela al mismo

plano de corte, y la consecuente posible infraestimación del píxel de máxima intensidad. En la Figura 64 se representa la AD con el píxel de máxima intensidad a nivel del ICT.



Example of RA segmentation: AF + atrial flutter (post-ablation)

Figura 64. Ejemplo de aurícula derecha segmentada (vista septal inferior) en paciente con fibrilación auricular y *flutter* auricular típico post-ablación: aplicación de umbrales de fibrosis obtenidos (izquierda) mostrando zonas de fibrosis (rojo) prioritarias a nivel de unión vena cava inferior con aurícula derecha, septal e istmo cavo-tricuspídeo. Variación de escala de fibrosis progresiva hasta obtener únicamente punto de razón de intensidad de imagen de máxima intensidad (derecha), que se sitúa a nivel del istmo cavo-tricuspídeo. Figura original.

Validación mediante Resonancia Magnética Cardiaca-Realce Tardío de Gadolinio de la cuantificación de la Fibrosis Auricular

Además de la RMC-RTG otras técnicas se han postulado para identificar las zonas de fibrosis auricular. Se ha evidenciado la presencia de fibrosis en zonas de bajo voltaje en el mapeo electroanatómico mediante sistemas de navegación intracardiaca [222]. El estudio histológico a partir de muestras obtenidas de forma intraoperatoria o hallazgos de autopsias postmortem es la técnica de referencia ("gold estándar") para la determinación de fibrosis miocárdica (Figura 65).



Figura 65. Muestras histológicas representativas según tipo de fibrilación auricular. Cantidad de fibrosis total (%) en orejuela derecha y correlación con complejidad de fibrilación auricular (izquierda). Cantidad de fibrosis endomisial en orejuela derecha y correlación con la complejidad de la fibrilación auricular (derecha). Modificado de B. Maesen et al. Europace 2022.[238]

La validación de la determinación de la fibrosis mediante RMC requeriría la recolección de muestras histológicas extensas, por lo que su viabilidad es muy limitada.

Por ello, los esfuerzos se han centrado en comparar los datos de la RMC-RTG con otros parámetros de fibrosis como el voltaje intracavitario (Figuras 66 y 67) o el análisis de la velocidad de conducción medidos mediante mapeo electroanatómico de alta densidad.



Figura 66. Ejemplo de caso de ablación de venas pulmonares que muestra vista previa de la pantalla principal del sistema de navegación electroanatómica (*CARTO*) con mapa de voltaje de aurícula izquierda con proyección de puntos de ablación mediante radiofrecuencia alrededor de las coronas izquierda, derecha y carinas intervenas ipsilaterales (visión anterior a izquierda y posterior a derecha). Figura original.



Figura 67. Ejemplo de caso de ablación de *flutter* auricular típico con vista previa de la pantalla principal del sistema de navegación electroanatómica (*CARTO*) mostrando mapa de voltaje de aurícula derecha con proyección de puntos de ablación mediante radiofrecuencia a lo largo del istmo cavo-tricuspídeo (visión anterior a izquierda; posterior en centro y lateral a derecha). Figura original.

Algunos estudios han comparado el voltaje e intensidad de RTG de la Al promediando datos sobre áreas auriculares relativamente grandes.[69] Sin embargo, la validación a un nivel mucho más detallado puede ofrecer mayor precisión. Harrison et al. encontraron una correlación débil punto por punto entre la intensidad auricular no estandarizada en el RTG y el voltaje endocárdico en MEA de la Al en pacientes sometidos a procedimientos de reablación.[133] En un estudio más reciente se utilizó un método semiautomático mediante técnicas de fusión no rígidas. El voltaje bipolar y la velocidad de conducción local se midieron en Al mediante MEA de alta densidad registrados en ritmo sinusal y posteriormente se proyectaron sobre la RMC-RTG. Ambos parámetros disminuyeron progresivamente desde tejido sano, fibrosis intersticial hasta fibrosis densa. El voltaje bipolar mostró una correlación punto por punto negativa significativa con la RII local (r = -0,39, P <0,001); también se encontró una correlación negativa entre la velocidad de conducción local y la RII (r =-0,24, P < 0,001) (Figura 68).[134]



Figura 68. Obtención de anatomía y tipo de tejido de aurícula izquierda procedente de imagen de resonancia magnética cardiaca y su combinación con mapa electroanatómico de voltaje mediante el alineamiento espacial de los puntos adquiridos. Análisis de correlación global entre parámetros obtenidos del mapa electroanatómico (voltaje bipolar, izquierda; velocidad de conducción, derecha) y razón de intensidad de imagen obtenida a partir del realce tardío de gadolinio. Modificada de G. Caixal et al. Europace 2021.[134]

De la misma manera, en nuestro estudio se analizó la correlación punto por punto entre la fibrosis detectada mediante RMC como zonas de captación de RTG medido por la RII (valores normalizados) y las zonas de bajo voltaje medidas durante el MEA bipolar invasivo, siendo ésta estadísticamente significativa pero de intensidad débil, similar a los hallazgos previos publicados para la AI.[134] La baja correlación observada podría deberse en parte a imprecisiones técnicas y otros factores como el tamaño auricular.[134] Algunos aspectos pueden influir en la variabilidad en los análisis de correlación; el voltaje obtenido mediante el MEA se ha utilizado como una estimación de la fibrosis pero la metodología de su medición (catéter usado,[239] medición en ritmo sinusal o FA,[240]...) y la precisión de la estimación a partir del voltaje de los EGMs son inciertos. Así pues, la correlación entre ambas técnicas ejemplifica la similitud entre dos parámetros que pretenden estimar un mismo parámetro. Es posible que la RMC y el MEA proporcionen información complementaria entre ellos: mientras que la RMC aporta información principalmente estructural (volumen intersticial en el miocardio), el MEA proporciona datos funcionales (activación eléctrica de los haces de miocardio), y el voltaje depende de factores como el grosor de la pared auricular. En este sentido, la velocidad de conducción y el voltaje presentan resultados diferentes cuando se correlacionan con la fibrosis detectada por RMC.[134]



Figura 69. Diagramas circulares comparativos que muestran en misma muestra poblacional, la cantidad de tejido sano/fibrosis intermedia y fibrosis densa (%) obtenida según mapa electroanatómico (izquierda) y resonancia magnética cardiaca (derecha). Demuestra que la resonancia magnética con realce tardío de gadolinio tiende a infraestimar la detección de fibrosis respecto al mapa electroanatómico. Figura original.

c. Heterogeneidad de remodelado y distribución fibrosis regional

En el análisis de la fibrosis y su implicación como sustrato arrítmico, es relevante tener en consideración las posibles diferencias que existen a nivel estructural y molecular entre estas dos cámaras. La anatomía de ambas aurículas es altamente específica, cada una de ellas dispone de obstáculos anatómicos como las venas cavas o la *crista terminalis* en AD y las VVPP en la AI, y los anillos aurículo-ventriculares en ambas.[226] A nivel histológico [235] se ha descrito en muestras quirúrgicas un mayor contenido de elastina, colágeno I, III y expresión de VEGF en la AD y una mayor densidad microvascular en la AI.[235] En los pacientes con FA se evidenció que la expresión de TGF-β y periostina correlacionaban con la fibrosis en la orejuela derecha.[224]

Es esperable que en la AD exista una distribución preferencial regional de la fibrosis auricular, tal como ocurre en la AI. Se analizó mediante RMC-RTG la distribución anatómica de la fibrosis en la AI en 113 pacientes con FA. Dividieron la pared de la aurícula en 12 173 segmentos y hubo un área ubicada en la pared postero-inferior alrededor de la vena pulmonar inferior izquierda con una cantidad significativamente mayor de fibrosis que el resto (Figura 70).[241] Posteriormente, en estudios dedicados, la proximidad de la aorta descendente se ha asociado con la presencia de fibrosis nativa a este nivel (Figura 71).[242]



Figura 70. Imagen de resonancia magnética cardiaca con segmentación de aurícula izquierda y obtención de figura en 3D con sus correspondientes zonas de fibrosis (en rojo). Propuesta de división de aurícula izquierda en 12 regiones. Adaptado de EM. Benito et al. Europace 2018.[241]



Figura 71. Aurícula izquierda con visualización de pared posterior con representación de la zona preferencial de fibrosis y localización de aorta descendente con superposición de ambas estructuras. Modificado de G. Caixal et al. Europace 2021.[242]

Hay muy poca información sobre la detección de fibrosis en la AD y su distribución; sin embargo, su presencia parece habitual en pacientes con FA. La AD tiene una estructura histológica compleja, con fibras miocárdicas superpuestas a lo largo de varias áreas que pueden facilitar la conducción anisotrópica debido a la heterogeneidad del tejido (Figuras 72 y 73) y dar lugar a taquicardias focales o por reentrada como desencadenante o áreas críticas para el mantenimiento de la FA.[200,243]



Figura 72. Anatomía auricular. Vista posterior ambas aurículas (izquierda); vista anterior ambas aurículas (medio); vista anterior aurícula derecha con sus estructuras internas (derecha). Modificado de S. Mori, K. Shivkumar. Atlas of Cardiac Anatomy. Vol 1. Minneapolis, MN: Cardiotext; 2022.[244]



Figura 73. Visión de aurícula derecha mediante transiluminación. Se aprecia anatomía auricular compuesta de distintas fibras musculares que implican tejido de dirección y grosor variable. Adaptado de S. Mori, K. Shivkumar. Atlas of Cardiac Anatomy. Vol 1. Minneapolis, MN: Cardiotext; 2022.[244]

Algunas áreas donde comúnmente se detectan los CFAEs podrían corresponder con áreas de fibrosis por tejido anormal, dañado y heterogéneo. Aunque actualmente en desuso, algunos estudios realizaron ablación guiada por CFAEs en la AD en pacientes con FA persistente refractaria a la ablación de la AI y en algunos casos lograron una conversión a taquicardia auricular o incluso a ritmo sinusal, siendo los sitios críticos más frecuentes la *crista terminalis*, la orejuela derecha, el septo y también la vena cava superior -unión AD.[243,245]

Starreveld et al. analizó 36 estudios que describen el fraccionamiento en AI y AD. Solo cinco artículos incluyeron la AD y la proporción de pacientes con EGMs fraccionados en la AD fue del 29 %, siendo mayor en la *crista terminalis* (63 %) y el septo de la AD (39 %).[246] En el único estudio que usó la RMC-RTG para detectar fibrosis de AD en pacientes con FA, observaron que las zonas visualmente más afectadas eran el septo, las zonas peri-venas cavas superior e inferior y la pared posterior venosa como se muestra en la Figura 74.[234]



Figura 74. Ejemplos de reconstrucción de aurícula derecha a partir de imágenes de resonancia magnética cardiaca mostrando varios grados de fibrosis (verde). La región septal parece comúnmente afectada en las etapas tempranas con afectación más difusa de la aurícula derecha en etapas más avanzadas. Adaptado de N. Akoum et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2012.[234]

Nuestro estudio confirma mediante un análisis estructurado, los hallazgos del trabajo de Akoum et al.[234] Demostramos que la mayor cantidad de fibrosis se sitúa en el área septal extensa que involucra la unión de la vena cava inferior y la AD como sitio más frecuente tanto en FA paroxística como persistente (Figura 75), pero también en menor medida el septo, la pared venosa posterior y peri-ostium de seno coronario. En la Figura 76 se distingue la determinación de las áreas de fibrosis de varios pacientes con FA y la localización predilecta a este nivel.

Todo ello podría estar relacionado con el origen embriológico del seno venoso, la proximidad con la AI, así como el anillo aórtico y la aorta ascendente; aunque se necesitarían estudios más específicos y dedicados a este objetivo para identificar la causa de esta localización predilecta.



Figura 75. Gráfico de cajas representando distribución regional de fibrosis en aurícula derecha separada por subgrupos (fibrilación auricular paroxística a izquierda/ fibrilación auricular persistente a derecha). Figura original.



Figura 76. Ejemplos de cuatro aurículas derechas (azul/verde/rojo/amarillo de arriba a bajo), segmentadas mediante *software ADAS 3D* y post-procesado adicional mediante *software Paraview* con representación de diferentes vistas (5 columnas). Se muestra en la parte superior la distribución regional gráfica del total del área

de fibrosis; y en la parte inferior la correspondencia con la representación habitual de la fibrosis con aplicación de los umbrales de razón de intensidad de la imagen obtenidos a partir de los datos de la resonancia magnética cardiaca con realce tardío de gadolinio. Figura original.

d. <u>Aportación clínica estudio de aurícula derecha en fibrilación</u> auricular

Aunque el aislamiento de VVPP es el principal objetivo de ablación y constituye la piedra angular del tratamiento invasivo de la FA, existe una tasa de éxito anual de tan solo 65-85%,[203] con un porcentaje de recidivas post-ablación que sigue siendo elevado, especialmente en pacientes con FA persistente. Además de la presencia de reconexiones de las VVPP, la recurrencia está probablemente en estrecha relación con la presencia de otros focos[202,247,248] o en general un sustrato arritmogénico auricular más extenso, en parte desconocido.[205] Durante las últimas décadas muchos estudios han propuesto distintas estrategias complementarias enfocadas a abarcar todo el sustrato responsable de la FA con tal de aumentar su tasa de éxito especialmente en la FA persistente. [187,247,249,250] Es el caso de la ablación de los CFAEs, [251] la realización de líneas adicionales de bloqueo en la AI y AD,[252] la ablación de focos desencadenantes fuera de las VVPP o incluso el aislamiento de la orejuela izquierda.[253] Otras estrategias, implicadas en la neuromodulación incluyen: ablación de complejos nerviosos autonómicos cardiacos, [254] o la ablación selectiva de los plexos ganglionares parasimpáticos.[255,256] De igual manera, se está investigando la posibilidad de localizar zonas de mayor actividad eléctrica y estrategias personalizadas para abolir los rotores o "drivers" como origen y mantenimiento de la arritmia, así como frecuencias dominantes.[257] Sin embargo, hasta la actualidad no se ha demostrado de forma taxativa que el empleo de ninguno de ellos, solos o en combinación, resulte una estrategia definitiva, ni tampoco superior al empleo de la estrategia de ablación estándar mediante el aislamiento de VVPP únicamente,[187,192,257,258] siendo necesario el desarrollo de nuevas estrategias.[44]



Figura 77. Ejemplo de caso de ablación compuesta dos sustratos (fibrilación auricular y *flutter* auricular típico) que muestra vista previa de la pantalla principal del sistema de navegación electroanatómica (*software CARTO*) mostrando mapa de voltaje de ambas aurículas izquierda y derecha, en su disposición habitual, con proyección de puntos de ablación mediante radiofrecuencia alrededor de los antros de las venas pulmonares izquierdas, derechas y carinas; y línea de istmo cavo-tricuspídeo (visión anterior a izquierda y posterior a derecha). Figura original.

Se ha investigado recientemente en ensayos clínicos aleatorizados el beneficio de los protocolos de ablación de sustrato personalizados dirigidos a la fibrosis extrapulmonar en la AI, bien utilizando el MEA para la determinación de zonas de bajo voltaje, [259,260] o la RMC mediante la técnica de captación del RTG,[104,105] ambos como parámetros subrogados de detección de fibrosis, y con obtención de resultados controvertidos. Se ha observado en algunas series que en los casos de clara ectopia procedente de AD en focos originados en la vena cava superior e inferior, la *crista terminalis*, el foramen oval y el ostium del seno coronario [44] o bien el aislamiento de estructuras arritmogénicas, la ablación del ICT, ablación focal o la búsqueda de canales críticos, etc. eliminó la FA sin recurrencia en hasta 84% de pacientes.[203,205] Sin embargo, la ablación focalizada de las áreas de fibrosis en la AD para personalizar los procedimientos de ablación se desconoce si puede tener algún papel y debe probarse en estudios específicos.

La disponibilidad de una metodología estandarizada que permita la medición de la fibrosis mediante RMC-RTG específicamente en la AD (Figuras 78 y 79), supone un avance para ampliar el estudio de la fisiopatología de la FA y plantear la posibilidad de realizar un abordaje terapéutico invasivo más exhaustivo y focalizado en pacientes candidatos de ablación, sobretodo en FA persistente o incluso en segundos procedimientos, en los que el abordaje estándar no sea suficiente.


Figura 78. Ejemplo de aurícula derecha con post-procesado mediante *software ADAS 3D* y representada mediante *software Paraview* como figura geométrica (vista anterior y posterior). Figura original.



Figura 79. Ejemplo de aurícula derecha con post-procesado mediante *software ADAS 3D* y representada mediante *software Paraview* mostrando sustracción visual de áreas de fibrosis (mismo ejemplo arriba y abajo con representación en color más o menos intenso y borde delimitado más o menos grueso) (Visión anterior a izquierda; posterior a derecha). Figura original.

En cualquier caso, la caracterización del remodelado de AD, así como el de la AI, mediante los diferentes parámetros obtenidos en la RMC-RTG (Figura 80), puede ser de extrema utilidad para conocer y definir mejor el estado de la patología en cada paciente.



Figura 80. Ejemplo de aurículas izquierda y derecha post-procesadas con *software ADAS 3D* y aplicación de herramienta de cálculo de esfericidad del mismo *software*. Figura original.

Por tanto, la aportación del estudio de la AD, de forma complementaria al de la AI, en pacientes con FA implica realizar un análisis exhaustivo del tejido auricular y su remodelado adquirido, en relación a la propia fisiopatología de la arritmia, como paso básico previo a la consecución de un conocimiento individualizado y completo de la misma.

e. Limitaciones y fortalezas

Fortalezas

Podrían destacarse algunos aspectos. En cuanto a la metodología utilizada para la obtención de los valores umbral mediante RMC-RTG, la normalización de los valores de intensidad del píxel del tejido auricular por la intensidad de la sangre tiene como objetivo anular o minimizar la variabilidad interindividual. Los parámetros utilizados para AD son los mismos que los empleados para la evaluación de la fibrosis de AI, lo que permite el uso de una sola secuencia para la evaluación de la fibrosis en ambas aurículas. En este trabajo dedicado a la AD, se decidió normalizar por la intensidad media de la sangre de la AI por distintos motivos. En primer lugar, no existe una implicación fisiológica directa entre el tejido auricular y la intensidad de la sangre en el interior de la AD (hasta nuestro conocimiento, no hay una base fisiológica que sugiera que la captación en la AD depende en mayor grado de la intensidad de la sangre en AD que de la intensidad de la AI). En segundo lugar, usar el mismo parámetro en la normalización para la AD y AI permite simplificar su cuantificación y teóricamente, 185

comparar el depósito de fibrosis entre ambas directamente (Figura 81). La variabilidad de la intensidad de la sangre auricular fue ligeramente menor en la AI que en la derecha (coeficiente de variación 0,41 para la AI, 0,43 para la AD), y la correlación entre la RII en tejido auricular derecho obtenido tras ajustar con la intensidad de la sangre de la AD y la sangre de la AI fue muy alta (r=0,95).



Figura 81. Histogramas de la aurícula derecha e izquierda de cada subgrupo (voluntarios sanos, fibrilación auricular paroxística y persistente y fibrilación/*flutter* auricular post-ablación), calculados a partir de los valores de razón de intensidad de imagen obtenidos de la resonancia magnética cardiaca con realce tardío de gadolinio. Figura original.

En cuanto a la adquisición de la imagen, con finalidad de establecer los umbrales de fibrosis para su uso sistemático, se consideró apropiado utilizar un equipo de 3.0 T, ya que proporciona una mayor resolución espacial y temporal respecto a las resonancias de 1.5 T, teniendo en cuenta el fino espesor de la pared auricular; por lo que podría ser de mayor

utilidad para obtener un punto de corte inicial más preciso. Cabe destacar que en la Al los umbrales hallados en equipos de 3.0 T [129] se confirmaron posteriormente en equipos de 1.5 T.[261] Las imágenes se obtuvieron 20 minutos tras la inyección de gadolinio; este periodo es óptimo para la máxima captación tisular del contraste a nivel auricular según estudios recientes que sugieren que la adquisición debe realizarse al menos 20 minutos tras la administración de una sola dosis de contraste. [262] En la actualización de 2020 del documento de consenso de la "Task Force on Standardized Protocols" de la "Society for Cardiovascular Magnetic Resonance" (SCMR) para la estandarización del protocolo de RMC en la evaluación de los pacientes pre y post-ablación de FA, se propone el uso indistintamente de una dosis de Gadolinio de 0,1-0,2 mmol/kg.[116] Con el objetivo de conseguir suficiente contraste en los píxeles con captación de RTG consideramos más adecuado, desde el inicio de nuestra línea de investigación, el empleo de la mayor dosis aceptada para obtener una captación completa y óptima calidad de la imagen. De hecho, la dosis de 0,2 mmol/kg ha sido la usada de forma habitual en los proyectos de nuestro grupo. Por estos motivos, y para mantener la consistencia con nuestros trabajos previos, usamos para este proyecto una dosis de 0,2 mmol/kg. Asimismo, otros grupos líderes en este campo han usado habitualmente la dosis de 0,2 mmol/kg (por ejemplo, el grupo del "King College" de Londres, Harrisson et al.;[133] o el del Dr. Hugh Calkins en "The Johns Hopkins", Habibi et al. [263]). En cuanto a las potenciales diferencias entre ambas dosis, debemos remarcar que Chubb et al.[262] describió que la calidad de la imagen es similar entre dosis de 0,1 mmol/kg y 0,2 mmol/kg de gadolinio.

En el post-procesado de la imagen obtenida, con tal de comprobar la escasa variabilidad a pesar de requerir una segmentación manual de las aurículas, se realizó una 187 doble comprobación por parte de 2 investigadores independientes expertos en cada una de las aurículas segmentadas; y la reproducibilidad de la técnica fue confirmada posteriormente en una muestra aleatoria representativa de los pacientes del mismo estudio, mediante un alto coeficiente de correlación de Lin. Además de lo anterior, recientemente hemos demostrado una buena reproducibilidad intra e interobservador incluso en manos de operadores no experimentados.[264] Con el fin de evitar artefactos del pericardio, el *software ADAS 3D* está diseñado para minimizar los artefactos de segmentación endocárdicos y epicárdicos mediante la construcción de una cubierta 3D editable que garantiza que la línea de contorno dibujada atraviese la pared (Figura 82).



Figura 82. Vista previa del *software* de segmentación utilizado (*ADAS 3D*) mostrando figuras en 3D de aurícula derecha (azul) e izquierda (rosa) colocadas en su disposición habitual según la resonancia magnética. A la derecha proyecciones axial, sagital y coronal con delimitación de bordes de ambas estructuras. Figura original.

Por otro lado, aunque la metodología para establecer un valor umbral sigue siendo arbitraria, consideramos que encontrar un límite superior de normalidad que abarque el 97,5% de todos los valores en una población sana es probablemente la forma más apropiada 188 de discriminar tejido sano frente a patológico. En el mismo estudio, tras la obtención de los valores umbral, se realiza un análisis de validación interna añadiendo grupos de pacientes con FA paroxística y persistente con resultados coherentes con lo esperado en cuanto al grado de fibrosis total en función de la evolución natural de la enfermedad (Figura 83).



Figura 83. Aplicación de umbrales de razón de intensidad de imagen para medición de fibrosis en aurícula derecha mediante resonancia magnética cardiaca. Validación de umbrales con representación del porcentaje de fibrosis (%) total, intersticial y densa según subgrupos. Figura original.

Los análisis de correlación se realizaron punto por punto en capas tridimensionales mediante alineación de las estructuras en el propio *software* específico para este fin. La validación relativa de los hallazgos obtenidos en la RMC-RTG con los mapas de voltaje intracavitario completan el estudio metodológico de la cuantificación de la fibrosis mediante RMC. 189

Finalmente, en relación con la población de estudio, en la primera parte del proyecto, el tamaño muestral podría parecer limitado en alguno de los análisis; sin embargo, se consideró suficiente y adecuado para los objetivos planteados, basándonos principalmente en estudios similares realizados previamente. En cuanto a los voluntarios sanos, se limitó el número de individuos por recomendación de nuestro comité ético puesto que, debido a la regulación legal actual, el gadolinio se suministró fuera de la indicación aprobada (Gadovist, ficha técnica en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63535/63535 ft.pdf), lo que convirtió la determinación de normalidad en un ensayo clínico con medicamentos, con todo lo que ello conlleva, limitando el número de exploraciones en individuos sanos a aquellos estrictamente esenciales. En este sentido, la misma cohorte de sanos sirvió para establecer unos criterios de normalidad en la AI [129] que han sido demostrados como reproducibles y de aceptable fiabilidad. [261] Así pues, la evidencia previa sugería que 9 voluntarios sanos eran suficientes para establecer unos umbrales de normalidad, y no permitía incrementar el tamaño muestral simplemente para el estudio de la AD. Por tanto, el estudio actual estima los umbrales de normalidad en la AD en 9 individuos. Por otro lado, en cuanto a los pacientes con ablación de FA, la correlación entre el MEA y la RMC se determinó como "débil" (r=-0,19) y permitió estimar una pendiente de la correlación (beta) de -1,39, con un intervalo de confianza del 95% para encontrar la beta real entre -1,54 y -1,23. A pesar de que incrementar el tamaño muestral de este subgrupo de pacientes con FA permitiría una estimación más precisa del coeficiente beta real, con un intervalo de confianza menor, no creemos que ésta tuviese ningún impacto sobre nuestras conclusiones. Asimismo, el coeficiente de Pearson fue bajo en el análisis global y en cada uno de los pacientes. En concreto, el coeficiente de 190

correlación de Pearson para cada uno de los 15 pacientes analizados fue: -0,165; -0,172; -0,124; -0,302; -0,276; -0,235; -0,187; -0,112; -0,337; -0,243; -0,215; -0,039; -0,269; -0,091; -0,239. Ninguno de ellos se situó por encima de -0,4. Es improbable pues que, aun incrementando el tamaño muestral el coeficiente de correlación de Pearson medio se situase por encima de -0,3, lo que implicaría un grado de correlación moderada. Así, aunque el tamaño muestral es relativamente reducido en el primer estudio, incrementarlo no modificaría de forma remarcable las conclusiones del mismo. Además, cabe destacar que se trata de un estudio técnico en el que el análisis se establece en base a miles de datos numéricos, puesto que el cálculo se realiza a partir de cada uno de los píxeles del tejido auricular derecho de los diferentes individuos de la población a estudio. El tamaño muestral de los pacientes con FA en el segundo estudio es más elevado ya que el análisis no se realiza a partir de los píxeles punto por punto, sino que la mayoría de los parámetros del remodelado auricular analizados se calculan automáticamente por parte del *software* utilizado, una vez que se han segmentado las imágenes, lo que a su vez elimina cualquier sesgo de observación.

Por último, en ambos estudios se incluyeron un grupo de voluntarios sanos de menos de 30 años. Si bien es cierto que un voluntario sano de menos de 30 años, con muy bajo riesgo de FA, podría tener menor cantidad de fibrosis en su tejido auricular que un control de edad superior, este hecho supondría una ventaja para establecer un valor umbral de tejido sano o bien para determinar los parámetros del remodelado auricular como valores de referencia. El envejecimiento conlleva un incremento en la fibrosis miocárdica que se asocia a un mayor riesgo de ser diagnosticado de FA. Puesto que se trata de definir un umbral de fibrosis "fisiológica" que no se asocie a alteraciones del sustrato electrofisiológico, se considera que

la población de voluntarios sanos menores de 30 años es la idónea para alcanzar nuestro objetivo. Toda fibrosis que supere este límite, sea por envejecimiento o por patología cardiovascular, podría asociarse a un mayor riesgo de FA.

Limitaciones

Deben reconocerse algunas limitaciones de nuestro trabajo. Para la caracterización auricular en pacientes con FA se utiliza la RMC-RTG. La adquisición de imágenes y el post-procesado de las mismas podrían suponer una fuente de imprecisiones inherentes a la técnica, y pequeños errores o variaciones en los parámetros técnicos utilizados en cada paso podrían ser relevantes en los resultados finales. En primer lugar, en cuanto a la adquisición de las imágenes, ciertas características individuales como índice de masa corporal, función renal o hematocrito podrían influir en el lavado del contraste (gadolinio) y conllevar una variabilidad que limitaría la validez de nuestro y otros algoritmos para la cuantificación de la fibrosis mediante RMC.

En cuanto al post-procesado, éste puede ser también una fuente de errores, puesto que la exactitud de identificación manual y semiautomática del endocardio y epicardio auricular sigue siendo un aspecto crítico debido al fino espesor de la pared auricular, además depende en gran medida de la experiencia del investigador. Por otra parte, una vez completada la figura en 3D, la mayoría de parámetros de remodelado utilizados en el estudio se pueden obtener de forma automática a partir del análisis del *software* utilizado; pero la reproducibilidad del índice de esfericidad, aunque excelente en la AI, nunca se ha probado en la AD.[102]

La secuencia de RTG puede localizar la fibrosis, pero también inflamación, edema, infiltración o porciones de origen embriológico venoso.[265] Además, la vena cava inferior comúnmente se extiende de forma triangular hacia el aspecto posterior e inferior de la AD;[266] por lo tanto, el límite exacto entre la vena cava inferior y el tejido auricular puede ser difícil de diferenciar por RMC y podría alterar las mediciones de la carga de fibrosis en las regiones más cercanas. La unión vena cava-AD se cortó horizontalmente a <10 mm del ostium, para minimizar la adquisición de tejido no auricular, sin embargo, haría falta la validación histológica sólida para conocer de forma fiable la presencia de fibrosis.[121]

En nuestros trabajos determinamos un valor de corte entre fibrosis y tejido sano, pero el depósito de colágeno en el espacio intersticial es un parámetro de distribución continua con un grado variable de superposición entre sanos y pacientes con FA; cualquier umbral será, por tanto, arbitrario.

Para la alineación de las estructuras auriculares tridimensionales el valor de la tolerancia en la distancia entre los puntos del MEA y RMC (10 mm en nuestro trabajo) se fija teniendo en cuenta el balance entre incluir en el análisis un número suficientemente alto de puntos, y la precisión de la proyección de estos puntos sobre la imagen post-procesada. Es probable que reduciendo la tolerancia de la distancia RMC-MEA mejorasen las métricas de correlación, pero disminuiría el número de puntos analizados y el subsiguiente poder estadístico. Al fusionar ambas figuras, la RMC tiende a presentar un tamaño ligeramente más pequeño, principalmente debido a factores como la hipervolemia relativa durante la

adquisición de MEA, pero también debido a imprecisiones en el registro debido a la presión del catéter en la pared auricular con sobredimensionamiento de la aurícula o los movimientos cardíacos y respiratorios que pueden generar cambios sutiles en la posición del catéter, la distancia entre electrodos de los catéteres de mapeo utilizados, la disposición del catéter o la densidad de mapeo.[239] Por lo tanto, se garantiza una distancia de tolerancia para excluir desviaciones excesivamente grandes en las proyecciones de la carcasa.

Existen distintos métodos para la medición de la correlación entre ambas técnicas con variaciones en los resultados obtenidos. En nuestro estudio se realizó basándose en un método punto por punto en capas tridimensionales, pero es probable que la correlación fuera mejor utilizando técnicas de aplanamiento auricular. [134,267]

Por último, la división de la AD por regiones se establece siguiendo una lógica anatómica. No existe una compartimentación auricular previa estandarizada, lo que dificulta la interpretación o validación externa, aunque puede servir de base para su uso en otros estudios posteriores (Figuras 84 y 85).



Figura 84. Plantilla de aurícula derecha post-procesada obtenida a partir del promedio de la anatomía de todas las segmentaciones de aurícula derecha de los individuos incluidos en el estudio del remodelado. Se muestran diferentes vistas de la plantilla con la división por regiones representada en colores y la leyenda especificando el nombre de cada región. Figura original.



Figura 85. Ejemplo de aurícula derecha segmentada y representada posteriormente mediante *software Paraview* destacando el reborde anatómico externo que establece el límite entre la pared posterior y la pared vestibular de la aurícula, desde la orejuela derecha (superior) hasta alcanzar el istmo cavo-tricuspídeo. Figura original.

f. Aportación del proyecto y perspectivas futuras

La FA es la arritmia sostenida más prevalente en la población general. Existen múltiples factores de riesgo que favorecen su aparición en grupos poblacionales muy dispares. Esta diversidad manifiesta entre otros la complejidad de esta arritmia, y dificulta a su vez la tarea de encontrar un nexo en común entre todos ellos que pueda favorecer el origen del sustrato que la inicia y sustenta; igualmente ha habido una gran variedad de opiniones en los mecanismos electrofisiológicos responsables.

El estudio del sustrato arritmogénico en pacientes con FA y la caracterización del tejido auricular es relevante para ayudar a conocer la historia natural de la arritmia, su fisiopatología, la afectación individual por parte de la misma, y un potencial planteamiento individualizado del procedimiento de ablación del sustrato más focalizada. Así pues, la RMC ha supuesto un gran avance para el estudio no invasivo identificando el remodelado subyacente con las áreas de fibrosis mediante la técnica de RTG. La fibrosis miocárdica es un sello distintivo de la FA, y su caracterización en la práctica clínica diaria puede tener importantes implicaciones preventivas, pronósticas y terapéuticas.

La contribución de la AI en la FA es de sobra conocida, y el tratamiento invasivo principal se basa en el aislamiento de las VVPP; sin embargo, la eficacia de la ablación de la FA todavía sigue siendo moderada, por lo que el estudio de la extensión de la patología y de sus

mecanismos es fundamental. El papel que desempeña la AD en la FA no ha sido estudiado hasta el momento actual con suficiente profundidad, es por ello que faltaban datos sobre una metodología optimizada para la cuantificación no invasiva del remodelado de la AD.

La obtención de una metodología estandarizada para la medición de la fibrosis auricular tanto en la AI como también en la AD mediante RMC-RTG permite establecer una sistemática básica en los subsiguientes estudios realizados. Ello supone el primer paso para su difusión y uso generalizado en la práctica clínica. Así pues, se pretende sentar las bases para la investigación futura acerca de la caracterización del sustrato no invasiva de ambas aurículas con aplicación principal en pacientes con FA y también podría ser de utilidad en otras arritmias con origen en AI y/o AD.

El presente proyecto por tanto, tiene una importante implicación a nivel clínicotraslacional:

- La AD se sabe implicada, aunque en menor medida, en el desarrollo de la FA, especialmente en etapas más avanzadas de la enfermedad, donde hay una afectación auricular más extensa.
- El estudio de las propiedades tisulares y morfológicas de la AD tanto basal (voluntarios sanos) como en pacientes con FA permite un mayor conocimiento del sustrato.
- Caracterizar el sustrato arritmogénico procedente de ambas aurículas supone realizar un estudio exhaustivo de la enfermedad analizando todas las zonas que pueden contribuir al desarrollo de la misma. La fisiopatología de la FA es compleja y no del todo conocida, por lo que el análisis del tejido auricular completo puede ser útil para entender su historia natural.

- El grado de implicación de la AD puede relacionarse con la presencia de patologías o factores de riesgo específicos y su análisis permite comprender su relación etiológica con la arritmia.
- El estudio de ambas aurículas puede ser clave también para individualizar el tratamiento definitivo mediante ablación por catéter de esta arritmia, minimizando el daño en el tejido sano que conlleva una reducción del riesgo del procedimiento, y un potencial aumento de eficacia, aunque debería probarse en estudios específicos dedicados.

En resumen, en este trabajo se realiza un análisis completo de la AD utilizando la RMC-RTG para su caracterización anatómica y tisular en un conjunto de voluntarios sanos y una cohorte de pacientes con FA. En un primer estadio se establecen las bases para la adecuada definición de la fibrosis mediante esta técnica y comprobar la factibilidad de su uso para este fin. A continuación, se da un paso más en la profundización del estudio de la AD, analizando las características del remodelado estructural de la misma. Nuestros resultados son la base para establecer un conocimiento no invasivo, más detallado, del remodelado de la AD en pacientes con FA.

Se abre un campo de investigación futura potencial con el planteamiento de las siguientes consideraciones:

La reproducibilidad externa de los umbrales obtenidos para identificar el tejido fibrótico es fundamental para garantizar una amplia aplicación clínica de la evaluación de la fibrosis de la AD, por lo que estudios de validación serían interesantes para afianzar el método. Igualmente se debería garantizar la validez externa en configuraciones de equipos de 1.5 T con fines más asistenciales, tal como se ha realizado en la AI.

Se necesitarán estudios específicos para determinar si la presencia de tejido fibrótico en AD detectado por RMC-RTG puede ser de utilidad para personalizar los procedimientos de ablación. Por otra parte, el papel de la estimación de la fibrosis en AI para determinar a las personas con alto riesgo de FA incidente sigue siendo especulativo, aunque está respaldado por estudios pequeños. Si se confirma, los pacientes con "FA derecha" potencial pueden beneficiarse en este sentido, de la estimación de la fibrosis en la AD. Las pruebas para estas aplicaciones potenciales justifican una metodología dedicada, optimizada y refinada para cuantificar la fibrosis en AD; nuestros hallazgos son cruciales para ese propósito.

La correlación significativa entre RMC y voltaje en el MEA sugiere un elemento en común entre ambas técnicas, pero la baja intensidad de la correlación permite hipotetizar que existen diferencias remarcables en la forma en que se evalúa este parámetro (fibrosis) en cada una de las técnicas; por ello se precisan estudios focalizados en este campo para determinar la superioridad de una técnica sobre la otra, sus ventajas y limitaciones.

Según nuestros resultados, el remodelado de la AD y AI evolucionan en paralelo, aunque los distintos parámetros implicados lo hacen a un tiempo diferente, lo que da paso a ampliar la investigación en el ámbito de la fisiopatología de esta arritmia. Es igualmente relevante conocer que algunos factores de riesgo (imagen o clínicos) puedan asociarse al desarrollo de un remodelado en AD, y que a su vez algunos parámetros del remodelado puedan ser predictores de recurrencia de FA en pacientes tras ablación. En este sentido, se tendrán que desarrollar estudios a más amplia escala con diseño específico para dichos objetivos y que confirmen estos resultados.

Determinamos la existencia de una localización preferencial de la fibrosis auricular derecha en pacientes con FA con predominio en la unión de la AD con la vena cava inferior involucrando en menor medida el septo, la pared venosa posterior y el ostium del seno coronario. Estas áreas están cerca de la unión con la AI, en contacto con la aorta ascendente, y pueden estar involucradas en la hipertrofia lipomatosa o bien tener un fundamento embriológico. Sin embargo, las causas de esta localización deberán estudiarse en mayor profundidad.

En definitiva, se plantea este proyecto teniendo en cuenta la necesidad de ampliar el conocimiento de la AD, determinar la presencia y características de su remodelado, y esclarecer su contribución en la FA, con tal de avanzar en la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de esta arritmia.

Conclusiones

11. Conclusiones

Concluimos en esta tesis que:

- Es posible identificar la fibrosis miocárdica en la aurícula derecha en la resonancia magnética cardiaca con realce tardío de gadolinio mediante un método estandarizado y reproducible, aportando información adicional a la de la aurícula izquierda.
- El umbral de intensidad en la resonancia magnética para determinar el tejido fibrótico en la aurícula derecha (umbral de fibrosis total) se estimó en voluntarios sanos en una razón de intensidad de imagen de 1,21. El umbral de cicatriz densa, determinada en pacientes sometidos previamente a una ablación de *flutter* auricular típico, se situó en una razón de intensidad de imagen de 1,29. Estos valores obtenidos son similares, pero no iguales, a los de la aurícula izquierda; la determinación de fibrosis con resonancia magnética cardiaca es factible en ambas aurículas mediante una sola adquisición.
- La correlación entre el voltaje bipolar endocárdico en el mapa electroanatómico y la razón de intensidad de imagen en la resonancia magnética es débil en la aurícula derecha. En comparación con el mapa electroanatómico, la resonancia magnética cardiaca tiende a infraestimar el grado de fibrosis en la aurícula derecha.
- La aurícula derecha tiene un proceso de remodelado progresivo desde individuos sanos hasta fibrilación auricular persistente caracterizada por agrandamiento y deformación, manteniéndose la fibrosis más estable en los distintos estadios

estudiados. Sin embargo, más de un tercio de los pacientes con fibrilación auricular presentan una carga de fibrosis alta en aurícula derecha.

- Existen diferencias entre el tamaño, la morfología y la fibrosis de las aurículas derecha e izquierda. A excepción de la esfericidad, el remodelado evoluciona en paralelo en ambas aurículas con una moderada a alta correlación.
- El grado de dilatación, deformación y fibrosis de la aurícula derecha en los pacientes con fibrilación auricular se asocia con factores clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos.
- El volumen y la esfericidad de la aurícula derecha son predictores de recurrencia de fibrilación auricular después de un procedimiento de ablación, pero solo la esfericidad es predictor independiente.
- La fibrosis nativa de la aurícula derecha en pacientes con fibrilación auricular se localiza preferencialmente en la unión entre la vena cava inferior y la aurícula.

Bibliografía

12. Bibliografía

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2021;42:373–498.
- Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship With Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database. Circ Arrhythm Electrophysiol 2018;11:e006274.
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2019;139:e56–528.
- 4. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. Circ Res 2017;120:1501–17.
- 5. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I, et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). Circulation 2017;136:1588–97.
- Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. Nat Rev Cardiol 2016;13:321–32.

- 7. Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, Ambrose M, Chamberlain AM, Prineas RJ, et al. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am Heart J 2009;158:111–7.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation 2014;129:837–47.
- 9. Cano Ó, Bazán V, Arana E, collaborators of the Spanish Catheter Ablation Registry, COLABORADORES DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ABLACIÓN CON CATÉTER DE 2022. Spanish catheter ablation registry. 22nd official report of the Heart Rhythm Association of the Spanish Society of Cardiology (2022). Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2023;76:910–21.
- Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2024;149:e1–156.
- 11. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. Int J Mol Sci 2021;23:6.
- 12. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22:983–8.
- 13. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.

- 14. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. Heart Rhythm 2012;9:1761–8.
- Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. Circulation 1991;84:40– 8.
- 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;98:946– 52.
- 17. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Larsen TB. Evaluation of the C2HEST Risk Score as a Possible Opportunistic Screening Tool for Incident Atrial Fibrillation in a Healthy Population (From a Nationwide Danish Cohort Study). Am J Cardiol 2020;125:48–54.
- Gómez-Outes A, Lagunar-Ruíz J, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML,
 Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation.
 J Am Coll Cardiol 2016;68:2508–21.
- Nattel S, Guasch E, Savelieva I, Cosio FG, Valverde I, Halperin JL, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. Eur Heart J 2014;35:1448– 56.
- 20. McNamara RL, Brass LM, Drozda JP, Go AS, Halperin JL, Kerr CR, et al. ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Com. J Am Coll Cardiol 2004;44:475–95.

- 21. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. Europace 2016;18:1455–90.
- 22. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. Heart 2019;105:1860–7.
- 23. Kottkamp H, Schreiber D. The Substrate in 'Early Persistent' Atrial Fibrillation: Arrhythmia Induced, Risk Factor Induced, or From a Specific Fibrotic Atrial Cardiomyopathy? JACC Clin Electrophysiol 2016;2:140–2.
- 24. Cheniti G, Vlachos K, Pambrun T, Hooks D, Frontera A, Takigawa M, et al. Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. Front Physiol 2018;9:1458.
- 25. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. Circ Res 2014;114:1453–68.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994;271:840–4.
- 27. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JPM, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. J Am Coll Cardiol 2015;66:1–11.

- 28. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. Circ Res 2014;114:1500–15.
- 29. Hayashi K, Tada H, Yamagishi M. The genetics of atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol 2017;32:10–6.
- Simpson RJ, Foster JR, Mulrow JP, Gettes LS. The electrophysiological substrate of atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 1983;6:1166–70.
- Hashiba K, Centurion OA, Shimizu A. Electrophysiologic characteristics of human atrial muscle in paroxysmal atrial fibrillation. Am Heart J 1996;131:778–89.
- 32. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. J Physiol 2003;551:801–13.
- 33. Tada H, Oral H, Ozaydin M, Greenstein R, Pelosi F, Knight BP, et al. Response of pulmonary vein potentials to premature stimulation. J Cardiovasc Electrophysiol 2002;13:33–7.
- 34. Centurion OA, Fukatani M, Konoe A, Tanigawa M, Shimizu A, Isomoto S, et al. Different distribution of abnormal endocardial electrograms within the right atrium in patients with sick sinus syndrome. Br Heart J 1992;68:596–600.
- 35. Tanigawa M, Fukatani M, Konoe A, Isomoto S, Kadena M, Hashiba K. Prolonged and fractionated right atrial electrograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sick sinus node syndrome. J Am Coll Cardiol 1991;17:403–8.

- 36. Jaïs P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. Circulation 2002;106:2479–85.
- 37. Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, Josephson ME. Atrial conduction: effects of extrastimuli with and without atrial dysrhythmias. Am J Cardiol 1984;54:755–61.
- 38. Williams SE, Linton NWF, Harrison J, Chubb H, Whitaker J, Gill J, et al. Intra-Atrial Conduction Delay Revealed by Multisite Incremental Atrial Pacing is an Independent Marker of Remodeling in Human Atrial Fibrillation. JACC Clin Electrophysiol 2017;3:1006–17.
- Karperien L, Navaei A, Godau B, Dolatshahi-Pirouz A, Akbari M, Nikkhah M.
 Nanoengineered biomaterials for cardiac regeneration. In: Nanoengineered
 Biomaterials for Regenerative Medicine Elsevier; 2019. p. 95–124.
- 40. Pachon JCM, Pachon EIM, Cunha Pachon MZ, Lobo TJ, Pachon JCM, Santillana TGP. Catheter ablation of severe neurally meditated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. Europace 2011;13:1231–42.
- 41. Olgin JE, Sih HJ, Hanish S, Jayachandran JV, Wu J, Zheng QH, et al. Heterogeneous atrial denervation creates substrate for sustained atrial fibrillation. Circulation 1998;98:2608–14.
- 42. Hou Y, Zhou Q, Po SS. Neuromodulation for cardiac arrhythmia. Heart Rhythm 2016;13:584–92.

- 43. Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, Zipes DP, Hutchins GD, Olgin JE. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. Circulation 2000;101:1185–91.
- 44. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Europace 2018;20:e1–160.
- Aksu T, Gupta D, D'Avila A, Morillo CA. Cardioneuroablation for vasovagal syncope and atrioventricular block: A step-by-step guide. J Cardiovasc Electrophysiol 2022;33:2205– 12.
- 46. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. J Am Coll Cardiol 2014;63:2335–45.
- 47. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. Circ Res 2014;114:1483–99.
- 48. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. Circ Arrhythm Electrophysiol 2008;1:62–73.
- 49. Nattel S. Changes in the atrial transcriptome and atrial fibrillation: susceptibility, persistence, causes, and consequences. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015;8:5–7.
- 50. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. Cardiovasc Res 2002;54:230–46.
- 51. Martins RP, Kaur K, Hwang E, Ramirez RJ, Willis BC, Filgueiras-Rama D, et al. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. Circulation 2014;129:1472–82.

- 52. Stiles MK, John B, Wong CX, Kuklik P, Brooks AG, Lau DH, et al. Paroxysmal Lone Atrial Fibrillation Is Associated With an Abnormal Atrial Substrate. Characterizing the 'Second Factor'. J Am Coll Cardiol 2009;53:1182–91.
- 53. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca2+ leak and increased Na+-Ca2+ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. Circulation 2012;125:2059–70.
- 54. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17:355–83.
- 55. Corradi D, Callegari S, Manotti L, Ferrara D, Goldoni M, Alinovi R, et al. Persistent lone atrial fibrillation: clinicopathologic study of 19 cases. Heart Rhythm 2014;11:1250–8.
- 56. Skalidis EI, Hamilos MI, Karalis IK, Chlouverakis G, Kochiadakis GE, Vardas PE. Isolated atrial microvascular dysfunction in patients with lone recurrent atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008;51:2053–7.
- 57. Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S, Alfieri O. Structural remodeling in atrial fibrillation. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008;5:782–96.
- 58. Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities. Eur Heart J 2012;33:1870–7.
- 59. Ben Amar M, Bianca C. Towards a unified approach in the modeling of fibrosis: A review with research perspectives. Phys Life Rev 2016;17:61–85.

- 60. Jalife J. Mechanisms of persistent atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol 2014;29:20–7.
- 61. Jalife J, Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. Trends Cardiovasc Med 2015;25:475–84.
- 62. Roberts-Thomson KC, Sanders P, Kalman JM. Sinus node disease: an idiopathic right atrial myopathy. Trends Cardiovasc Med 2007;17:211–4.
- 63. Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat? Cardiovasc Pathol 2005;14:37–41.
- 64. Allessie MA, de Groot NMS, Houben RPM, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, et al. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010;3:606–15.
- 65. Zou R, Kneller J, Leon LJ, Nattel S. Substrate size as a determinant of fibrillatory activity maintenance in a mathematical model of canine atrium. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;289:H1002-12.
- 66. McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K, et al. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:23–30.
- 67. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, de Jonge N, et al. Slow conduction in the infarcted human heart. 'Zigzag' course of activation. Circulation 1993;88:915–26.

- 68. Yue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. Cardiovasc Res 2011;89:744–53.
- 69. 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;119:1758–67.
- 70. Nishida K, Maguy A, Sakabe M, Comtois P, Inoue H, Nattel S. The role of pulmonary veins vs. autonomic ganglia in different experimental substrates of canine atrial fibrillation. Cardiovasc Res 2011;89:825–33.
- 71. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. Circ Res 1986;58:356–71.
- 72. Haïssaguerre M, Jaïs 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;339:659–66.
- 73. Oral H, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Scharf C, Hassan S, et al. Mechanistic significance of intermittent pulmonary vein tachycardia in patients with atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2002;13:645–50.
- David J. Callans M. Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations.
 SIXTH EDIT. Zinner EES, Fischer SDEA, Pfeiffer ECA, Hitner MMP, Dudlick PPMB, Kasmer
 DCE, et al., editors. Phladelphia: Wolters Kluwer; 2021. 839 p.

- 75. Patterson E, Lazzara R, Szabo B, Liu H, Tang D, Li YH, et al. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca2+ transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. J Am Coll Cardiol 2006;47:1196–206.
- 76. Nattel S. Paroxysmal atrial fibrillation and pulmonary veins: relationships between clinical forms and automatic versus re-entrant mechanisms. Can J Cardiol 2013;29:1147–9.
- 77. Atienza F, Almendral J, Moreno J, Vaidyanathan R, Talkachou A, Kalifa J, et al. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. Circulation 2006;114:2434–42.
- 78. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, Riley MP, Lin D, Frankel DS, et al. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. Heart Rhythm 2016;13:374–82.
- 79. Nattel S, Dobrev D. Electrophysiological and molecular mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation. Nat Rev Cardiol 2016;13:575–90.
- 80. Smeets JLRM, Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FI, Hollen J. The wavelength of the cardiac impulse and reentrant arrhythmias in isolated rabbit atrium. The role of heart rate, autonomic transmitters, temperature, and potassium. Circ Res 1986;58:96–108.
- 81. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. Nature 2002;415:219–26.
- 82. Nattel S, Dobrev D. Controversies About Atrial Fibrillation Mechanisms: Aiming for Order in Chaos and Whether it Matters. Circ Res 2017;120:1396–8.
- Waks JW, Josephson ME. Mechanisms of Atrial Fibrillation Reentry, Rotors and Reality.
 Arrhythm Electrophysiol Rev 2014;3:90–100.

- Fast VG, Kléber AG. Role of wavefront curvature in propagation of cardiac impulse.
 Cardiovasc Res 1997;33:258–71.
- 85. 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 Modulat. J Am Coll Cardiol 2014;63:1761–8.
- 86. Chinitz JS, Gerstenfeld EP, Marchlinski FE, Callans DJ. Atrial fibrillation is common after ablation of isolated atrial flutter during long-term follow-up. Heart Rhythm 2007;4:1029–33.
- 87. Maskoun W, Pino MI, Ayoub K, Llanos OL, Almomani A, Nairooz R, et al. Incidence of Atrial Fibrillation After Atrial Flutter Ablation. JACC Clin Electrophysiol 2016;2:682–90.
- 88. Emori T, Fukushima K, Saito H, Nakayama K, Ohe T. Atrial electrograms and activation sequences in the transition between atrial fibrillation and atrial flutter. J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9:1173–9.
- 89. Cuculich PS, Wang Y, Lindsay BD, Faddis MN, Schuessler RB, Damiano RJ, et al. Noninvasive characterization of epicardial activation in humans with diverse atrial fibrillation patterns. Circulation 2010;122:1364–72.
- 90. Thomas L, Abhayaratna WP. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance. JACC Cardiovasc Imaging 2017;10:65–77.
- 91. Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GYH. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients

with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. Int J Cardiol 2013;168:4744–9.

- 92. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, et al. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration. Circulation 2017;135:1851–67.
- 93. Aljaroudi WA, Saliba WS, Wazni OM, Jaber WA. Role of cardiac computed tomography and cardiovascular magnetic resonance imaging in guiding management and treatment of patients with atrial fibrillation: state of the art review. J Nucl Cardiol 2013;20:426–42.
- 94. Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, Suyama J, Li HL, Hamazaki Y, et al. Association between left and right atrial remodeling with atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a pilot study. Circ Cardiovasc Imaging 2011;4:524–31.
- 95. Beyer C, Tokarska L, Stühlinger M, Feuchtner G, Hintringer F, Honold S, et al. Structural Cardiac Remodeling in Atrial Fibrillation. JACC Cardiovasc Imaging 2021;14:2199–208.
- 96. Huo Y, Gaspar T, Pohl M, Sitzy J, Richter U, Neudeck S, et al. Prevalence and predictors of low voltage zones in the left atrium in patients with atrial fibrillation. Europace 2018;20:956–62.
- 97. Bisbal F, Fernández-Armenta J, Berruezo A, Mont L, Brugada J. Use of MRI to guide electrophysiology procedures. Heart 2014;100:1975–84.

- 98. Bisbal F, Alarcón F, Ferrero-de-Loma-Osorio A, González-Ferrer JJ, Alonso C, Pachón M, et al. Left atrial geometry and outcome of atrial fibrillation ablation: results from the multicentre LAGO-AF study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018;19:1002–9.
- 99. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, et al. Preprocedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. Eur Heart J 2007;28:836–41.
- 100. Nakamori S, Ngo LH, Tugal D, Manning WJ, Nezafat R. Incremental Value of Left Atrial Geometric Remodeling in Predicting Late Atrial Fibrillation Recurrence After Pulmonary Vein Isolation: A Cardiovascular Magnetic Resonance Study. J Am Heart Assoc 2018;7:e009793.
- 101. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. JAMA 2014;311:498–506.
- 102. Bisbal F, Guiu E, Calvo N, Marin D, Berruezo A, Arbelo E, et al. Left atrial sphericity: a new method to assess atrial remodeling. Impact on the outcome of atrial fibrillation ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 2013;24:752–9.
- 103. Akoum N, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Cates J, Marchlinski F, et al. MRI Assessment of Ablation-Induced Scarring in Atrial Fibrillation: Analysis from the DECAAF Study. J Cardiovasc Electrophysiol 2015;26:473–80.
- 104. Bisbal F, Benito E, Teis A, Alarcón F, Sarrias A, Caixal G, et al. Magnetic Resonance Imaging-Guided Fibrosis Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: The ALICIA Trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2020;13:e008707.
- 105. Marrouche NF, Wazni O, McGann C, Greene T, Dean JM, Dagher L, et al. Effect of MRI-Guided Fibrosis Ablation vs Conventional Catheter Ablation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The DECAAF II Randomized Clinical Trial. JAMA 2022;327:2296–305.
- 106. Bisbal F, Guiu E, Cabanas-Grandío P, Berruezo A, Prat-Gonzalez S, Vidal B, et al. CMRguided approach to localize and ablate gaps in repeat AF ablation procedure. JACC Cardiovasc Imaging 2014;7:653–63.
- 107. Linhart M, Alarcon F, Borràs R, Benito EM, Chipa F, Cozzari J, 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;11:e006659.
- 108. Chrispin J, Ipek EG, Habibi M, Yang E, Spragg D, Marine JE, et al. Clinical predictors of cardiac magnetic resonance late gadolinium enhancement in patients with atrial fibrillation. Europace 2017;19:371–7.
- 109. Parikh SS, Jons C, McNitt S, Daubert JP, Schwarz KQ, Hall B. Predictive capability of left atrial size measured by CT, TEE, and TTE for recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation. Pacing Clin Electrophysiol 2010;33:532–40.
- 110. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2011;57:831–

8.

- 111. Quinto L, Cozzari J, Benito E, Alarcón F, Bisbal F, Trotta O, et al. Magnetic resonanceguided re-ablation for atrial fibrillation is associated with a lower recurrence rate: a case-control study. Europace 2020;22:1805–11.
- 112. Mont L, Roca-Luque I, Althoff TF. Ablation Lesion Assessment with MRI. Arrhythm Electrophysiol Rev 2022;11:e02.
- 113. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. Circulation 1999;100:1992–2002.
- 114. Peters DC, Wylie J V, Hauser TH, Kissinger K V, Botnar RM, Essebag V, et al. Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MR imaging: initial experience. Radiology 2007;243:690–5.
- 115. McGann CJ, Kholmovski EG, Oakes RS, Blauer JJE, Daccarett M, Segerson N, et al. New magnetic resonance imaging-based method for defining the extent of left atrial wall injury after the ablation of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008;52:1263–71.
- 116. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. J Cardiovasc Magn Reson 2020;22:17.
- 117. Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, Yarmohammadi H, Barcelon B, Needleman M, et al. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: success and limitations. Heart Rhythm 2012;9:2003–9.

- 118. Knowles BR, Caulfield D, Cooklin M, Rinaldi CA, Gill J, Bostock J, et al. 3-D visualization of acute RF ablation lesions using MRI for the simultaneous determination of the patterns of necrosis and edema. IEEE Trans Biomed Eng 2010;57:1467–75.
- 119. Hunter RJ, Jones DA, Boubertakh R, Malcolme-Lawes LC, Kanagaratnam P, Juli CF, et al. Diagnostic accuracy of cardiac magnetic resonance imaging in the detection and characterization of left atrial catheter ablation lesions: a multicenter experience. J Cardiovasc Electrophysiol 2013;24:396–403.
- 120. Hwang SH, Oh YW, Lee DI, Shim J, Park SW, Kim YH. Evaluation of quantification methods for left arial late gadolinium enhancement based on different references in patients with atrial fibrillation. Int J Cardiovasc Imaging 2015;31 Suppl 1:91–101.
- 121. Harrison JL, Jensen HK, Peel SA, Chiribiri A, Grøndal AK, Bloch LØ, et al. Cardiac magnetic resonance and electroanatomical mapping of acute and chronic atrial ablation injury: a histological validation study. Eur Heart J 2014;35:1486–95.
- 122. Malcolme-Lawes LC, Juli C, Karim R, Bai W, Quest R, Lim PB, et al. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with endocardial voltage and clinical outcomes: a 2-center study. Heart Rhythm 2013;10:1184–91.
- 123. Flett AS, Hasleton J, Cook C, Hausenloy D, Quarta G, Ariti C, et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. JACC Cardiovasc Imaging 2011;4:150–6.
- 124. Fernández-Armenta J, Berruezo A, Andreu D, Camara O, Silva E, Serra L, et al. Threedimensional architecture of scar and conducting channels based on high resolution ce-

CMR: insights for ventricular tachycardia ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013;6:528–37.

- 125. Andreu D, Berruezo A, Ortiz-Pérez JT, Silva E, Mont L, Borràs R, et al. Integration of 3D electroanatomic maps and magnetic resonance scar characterization into the navigation system to guide ventricular tachycardia ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011;4:674–83.
- 126. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Kilicaslan F, Minor S, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. J Am Coll Cardiol 2005;45:285–92.
- 127. Dewire J, Khurram IM, Pashakhanloo F, Spragg D, Marine JE, Berger RD, et al. The association of pre-existing left atrial fibrosis with clinical variables in patients referred for catheter ablation of atrial fibrillation. Clin Med Insights Cardiol 2014;8:25–30.
- 128. Khurram IM, Beinart R, Zipunnikov V, Dewire J, Yarmohammadi H, Sasaki T, et al. Magnetic resonance image intensity ratio, a normalized measure to enable interpatient comparability of left atrial fibrosis. Heart Rhythm 2014;11:85–92.
- Benito EM, Carlosena-Remirez A, Guasch E, Prat-González S, Perea RJ, Figueras R, et al.
 Left atrial fibrosis quantification by late gadolinium-enhanced magnetic resonance: a new method to standardize the thresholds for reproducibility. Europace 2017;19:1272–
 9.
- 130. Wong GR, Nalliah CJ, Lee G, Voskoboinik A, Prabhu S, Parameswaran R, et al. Dynamic Atrial Substrate During High-Density Mapping of Paroxysmal and Persistent AF: Implications for Substrate Ablation. JACC Clin Electrophysiol 2019;5:1265–77.

- 131. Verheule S, Tuyls E, Gharaviri A, Hulsmans S, van Hunnik A, Kuiper M, et al. Loss of continuity in the thin epicardial layer because of endomysial fibrosis increases the complexity of atrial fibrillatory conduction. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013;6:202– 11.
- 132. Eichenlaub M, Mueller-Edenborn B, Minners J, Figueras I Ventura RM, Forcada BR, Colomer AV, et al. Comparison of various late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging methods with high-definition voltage and activation mapping for detection of atrial cardiomyopathy. Europace 2022;24:1102–11.
- 133. Harrison JL, Sohns C, Linton NW, Karim R, Williams SE, Rhode KS, et al. Repeat left atrial catheter ablation: cardiac magnetic resonance prediction of endocardial voltage and gaps in ablation lesion sets. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015;8:270–8.
- 134. Caixal G, Alarcón F, Althoff TF, Nuñez-Garcia M, Benito EM, Borràs R, et al. Accuracy of left atrial fibrosis detection with cardiac magnetic resonance: correlation of late gadolinium enhancement with endocardial voltage and conduction velocity. Europace 2021;23:380–8.
- 135. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factorbased approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest 2010;137:263–72.
- 136. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GYH. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. BMJ 2012;344:e3522.

- 137. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. Heart 2020;106:10–7.
- 138. Wan D, Andrade J, Laksman Z. Thromboembolic risk stratification in atrial fibrillationbeyond clinical risk scores. Rev Cardiovasc Med 2021;22:353–63.
- 139. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Metaanalysis. Clin Cardiol 2015;38:555–61.
- 140. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. Thromb Haemost 2013;110:1087–107.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ V, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.
 Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981–
 92.
- 142. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139–51.
- 143. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093–104.
- 144. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883–91.

- 145. Heitmeier S, Visser M, Tersteegen A, Dietze-Torres J, Glunz J, Gerdes C, et al. Pharmacological profile of asundexian, a novel, orally bioavailable inhibitor of factor XIa. J Thromb Haemost 2022;20:1400–11.
- 146. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2009;374:534–42.
- 147. Belgaid DR, Khan Z, Zaidi M, Hobbs A. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: The PREVAIL trial. Int J Cardiol 2016;219:177–9.
- 148. Whitlock R, Healey J, Vincent J, Brady K, Teoh K, Royse A, et al. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. Ann Cardiothorac Surg 2014;3:45–54.
- 149. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. Postgrad Med J 2009;85:303–12.
- 150. Lim K teng, Davis MJE, Powell A, Arnolda L, Moulden K, Bulsara M, et al. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. Europace 2007;9:498–505.
- 151. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, Hayes DL, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. Eur J Heart Fail 2012;14:661–7.

- Huang W, Su L, Wu S. Pacing Treatment of Atrial Fibrillation Patients with Heart Failure:
 His Bundle Pacing Combined with Atrioventricular Node Ablation. Card Electrophysiol
 Clin 2018;10:519–35.
- 153. Dudink EAMP, Erküner Ö, Berg J, Nieuwlaat R, de Vos CB, Weijs B, et al. The influence of progression of atrial fibrillation on quality of life: a report from the Euro Heart Survey. Europace 2018;20:929–34.
- 154. Zhang Y yuan, Qiu C, Davis PJ, Jhaveri M, Prystowsky EN, Kowey P, et al. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REgistry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF)-United States cohort. Am J Cardiol 2013;112:79–84.
- 155. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1834–40.
- 156. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. J Am Coll Cardiol 2003;41:1690–6.
- 157. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al.
 Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med 2018;378:417–
 27.
- 158. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2020;383:1305–16.

- 159. Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:668–78.
- 160. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G, et al. Pre- and posttreatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Europace 2019;21:856–63.
- 161. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebocontrolled trial. Circulation 2008;117:1518–25.
- 162. Donovan KD, Dobb GJ, Coombs LJ, Lee KY, Weekes JN, Murdock CJ, et al. Efficacy of flecainide for the reversion of acute onset atrial fibrillation. Am J Cardiol 1992;70:50A-54A; discussion 54A-55A.
- 163. Brembilla-Perrot B, Houriez P, Beurrier D, Claudon O, Terrier de la Chaise A, Louis P. Predictors of atrial flutter with 1:1 conduction in patients treated with class I antiarrhythmic drugs for atrial tachyarrhythmias. Int J Cardiol 2001;80:7–15.
- 164. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Tsatsakis AM, Simantirakis EN, Chlouverakis GI. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. Chest 2000;117:1538– 45.
- 165. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. Europace 2011;13:610–25.

- 166. Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kennebäck G, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;321:1059–68.
- 167. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;321:1275–85.
- Benali K, Khairy P, Hammache N, Petzl A, Da Costa A, Verma A, et al. Procedure-Related Complications of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2023;81:2089–99.
- 169. Anguera I, Cano Pérez Ó, Bazán V, Spanish catheter ablation registry collaborators. Spanish catheter ablation registry. 21st official report of the Heart Rhythm Association of the Spanish Society of Cardiology (2021). Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2022;75:1029–39.
- 170. Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, et al. Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. J Cardiovasc Electrophysiol 2012;23:232–8.
- 171. Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. Heart 2017;103:1543–52.
- 172. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. Circulation 2016;133:1637–44.

- 173. Sohns C, Fox H, Marrouche NF, Crijns HJGM, Costard-Jaeckle A, Bergau L, et al. Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2023;389:1380–9.
- Boersma L. New energy sources and technologies for atrial fibrillation catheter ablation.
 Europace 2022;24:ii44–51.
- 175. 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;48:2340–7.
- 176. 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;61:1713–23.
- 177. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2016;374:2235–45.
- 178. Dhillon GS, Honarbakhsh S, Di Monaco A, Coling AE, Lenka K, Pizzamiglio F, et al. Use of a multi-electrode radiofrequency balloon catheter to achieve pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: 12-Month outcomes of the RADIANCE study. J Cardiovasc Electrophysiol 2020;31:1259–69.
- 179. Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, Petru J, Funosako M, Cochet H, et al. Pulsed Field Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2019;74:315–26.

- 180. Reddy VY, Grimaldi M, De Potter T, Vijgen JM, Bulava A, Duytschaever MF, et al. Pulmonary Vein Isolation With Very High Power, Short Duration, Temperature-Controlled Lesions: The QDOT-FAST Trial. JACC Clin Electrophysiol 2019;5:778–86.
- 181. Natale A, Reddy VY, Monir G, Wilber DJ, Lindsay BD, McElderry HT, et al. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. J Am Coll Cardiol 2014;64:647–56.
- 182. Barkagan M, Contreras-Valdes FM, Leshem E, Buxton AE, Nakagawa H, Anter E. Highpower and short-duration ablation for pulmonary vein isolation: Safety, efficacy, and long-term durability. J Cardiovasc Electrophysiol 2018;29:1287–96.
- 183. Reddy VY, Anic A, Koruth J, Petru J, Funasako M, Minami K, et al. Pulsed Field Ablation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2020;76:1068–80.
- 184. La Rosa G, Quintanilla JG, Salgado R, González-Ferrer JJ, Cañadas-Godoy V, Pérez-Villacastín J, et al. Anatomical targets and expected outcomes of catheter-based ablation of atrial fibrillation in 2020. Pacing Clin Electrophysiol 2021;44:341–59.
- 185. Valderrábano M, Peterson LE, Swarup V, Schurmann PA, Makkar A, Doshi RN, et al. Effect of Catheter Ablation With Vein of Marshall Ethanol Infusion vs Catheter Ablation Alone on Persistent Atrial Fibrillation: The VENUS Randomized Clinical Trial. JAMA 2020;324:1620–8.
- 186. 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;2:35–40.

- 187. Verma A, Jiang C yang, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2015;372:1812–22.
- 188. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Mohanty S, Sanchez JE, Trivedi C, et al. Left Atrial Appendage Isolation in Patients With Longstanding Persistent AF Undergoing Catheter Ablation: BELIEF Trial. J Am Coll Cardiol 2016;68:1929–40.
- 189. Gianni C, Mohanty S, Di Biase L, Metz T, Trivedi C, Gökoğlan 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;13:830–5.
- 190. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giazitzoglou E, Siontis GCM, Po SS, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol 2013;62:2318–25.
- 191. Arbelo E, Guiu E, Ramos P, Bisbal F, Borras R, Andreu D, et al. Benefit of left atrial roof linear ablation in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective, randomized study. J Am Heart Assoc 2014;3:e000877.
- 192. Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Lüker J, Servatius H, et al. Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation: The CHASE-AF Clinical Trial. J Am Coll Cardiol 2015;66:2743–52.
- 193. Wong KCK, Paisey JR, Sopher M, Balasubramaniam R, Jones M, Qureshi N, et al. No Benefit of Complex Fractionated Atrial Electrogram Ablation in Addition to Circumferential Pulmonary Vein Ablation and Linear Ablation: Benefit of Complex Ablation Study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015;8:1316–24.

- 194. Faustino M, Pizzi C, Agricola T, Xhyheri B, Costa GM, Flacco ME, et al. Stepwise ablation approach versus pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation:
 Randomized controlled trial. Heart Rhythm 2015;12:1907–15.
- 195. Basu S, Nagendran M, Maruthappu M. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012;15:741–8.
- 196. Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation:a meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;131:1029–35.
- 197. Benussi S, de Maat GE. Atrial remodelling and function: implications for atrial fibrillation surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2018;53:i2–8.
- 198. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kléber AG, Lab MJ, Legato MJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. Circulation 2001;103:769–77.
- 199. Higuchi K, Marrouche NF. Still looking for the right mechanism as a target during ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2012;23:601–3.
- 200. 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;107:3176–83.
- 201. Higuchi K, Yamauchi Y, Hirao K, Marrouche NF. The importance of superior vena cava isolation in ablation strategy for atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol 2013;28:2–6.
- 202. Yamaguchi T, Tsuchiya T, Miyamoto K, Nagamoto Y, Takahashi N. Characterization of non-pulmonary vein foci with an EnSite array in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Europace 2010;12:1698–706.

- 203. Chen SA, Tai CT. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the nonpulmonary vein foci. J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:229–32.
- 204. Santangeli P, Marchlinski FE. Techniques for the provocation, localization, and ablation of non-pulmonary vein triggers for atrial fibrillation. Heart Rhythm 2017;14:1087–96.
- 205. 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;43:2044–53.
- 206. Hasebe H, Yoshida K, Iida M, Hatano N, Muramatsu T, Nogami A, et al. Differences in the structural characteristics and distribution of epicardial adipose tissue between left and right atrial fibrillation. Europace 2018;20:435–42.
- 207. Hasebe H, Yoshida K, Iida M, Hatano N, Muramatsu T, Aonuma K. Right-to-left frequency gradient during atrial fibrillation initiated by right atrial ectopies and its augmentation by adenosine triphosphate: Implications of right atrial fibrillation. Heart Rhythm 2016;13:354–63.
- 208. Zarse M, Deharo JC, Mast F, Allessie MA. Importance of right and left atrial dilation and linear ablation for perpetuation of sustained atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2002;13:164–71.
- 209. Hocini M, Nault I, Wright M, Veenhuyzen G, Narayan SM, Jaïs P, et al. Disparate evolution of right and left atrial rate during ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2010;55:1007–16.

- 210. Hiram R, Naud P, Xiong F, Al-U'datt D, Algalarrondo V, Sirois MG, et al. Right Atrial Mechanisms of Atrial Fibrillation in a Rat Model of Right Heart Disease. J Am Coll Cardiol 2019;74:1332–47.
- 211. Grymonprez M, Vakaet V, Kavousi M, Stricker BH, Ikram MA, Heeringa J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the development of atrial fibrillation. Int J Cardiol 2019;276:118–24.
- 212. Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship. J Cardiol 2017;69:699–705.
- 213. Vitarelli A, Mangieri E, Gaudio C, Tanzilli G, Miraldi F, Capotosto L. Right atrial function by speckle tracking echocardiography in atrial septal defect: Prediction of atrial fibrillation. Clin Cardiol 2018;41:1341–7.
- Yano M, Egami Y, Yanagawa K, Matsuhiro Y, Nakamura H, Yasumoto K, et al. Predictors of recurrence after pulmonary vein isolation in patients with normal left atrial diameter.
 J Arrhythm 2020;36:75–81.
- 215. Drakopoulou M, Nashat H, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Wort SJ, et al. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension. Heart 2018;104:1963–9.
- 216. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. Heart Rhythm 2012;9:321–
 7.
- 217. Elliott AD, Linz D, Verdicchio C V., Sanders P. Exercise and Atrial Fibrillation: Prevention or Causation? Heart Lung Circ 2018;27:1078–85.

- 218. Hubert A, Galand V, Donal E, Pavin D, Galli E, Martins RP, et al. Atrial function is altered in lone paroxysmal atrial fibrillation in male endurance veteran athletes. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018;19:145–53.
- 219. Zaman JAB, Harling L, Ashrafian H, Darzi A, Gooderham N, Athanasiou T, et al. Postoperative atrial fibrillation is associated with a pre-existing structural and electrical substrate in human right atrial myocardium. Int J Cardiol 2016;220:580–8.
- 220. O'neill L, Sim I, O'hare D, Whitaker J, Mukherjee RK, Razeghi O, et al. CArdiac MagnEtic resonance assessment of bi-Atrial fibrosis in secundum atrial septal defects patients: CAMERA-ASD study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2022;23:1231–9.
- 221. Ju W, Li M, Wang DW, Yang B, Shao Y, Wang J, et al. Idiopathic isolated fibrotic atrial cardiomyopathy underlies unexplained scar-related atrial tachycardia in younger patients. Europace 2018;20:1657–65.
- 222. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. Eur Heart J 2013;34:2731–8.
- 223. Medi C, Kalman JM, Spence SJ, Teh AW, Lee G, Bader I, et al. Atrial electrical and structural changes associated with longstanding hypertension in humans: implications for the substrate for atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2011;22:1317–24.
- 224. Wu H, Xie J, Li GN, Chen QH, Li R, Zhang XL, et al. Possible involvement of TGF- β /periostin in fibrosis of right atrial appendages in patients with atrial fibrillation. Int J Clin Exp Pathol 2015;8:6859–69.
- 225. Zatuchni J. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. Circulation 1991;83:1458.

- 226. Prabhu S, Voskoboinik A, McLellan AJA, Peck KY, Pathik B, Nalliah CJ, et al. A comparison of the electrophysiologic and electroanatomic characteristics between the right and left atrium in persistent atrial fibrillation: Is the right atrium a window into the left? J Cardiovasc Electrophysiol 2017;28:1109–16.
- 227. Goette A, Juenemann G, Peters B, Klein HU, Roessner A, Huth C, et al. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. Cardiovasc Res 2002;54:390–6.
- 228. Nakai T, Chandy J, Nakai K, Bellows WH, Flachsbart K, Lee RJ, et al. Histologic assessment of right atrial appendage myocardium in patients with atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. Cardiology 2007;108:90–6.
- 229. Swartz MF, Fink GW, Lutz CJ, Taffet SM, Berenfeld O, Vikstrom KL, et al. Left versus right atrial difference in dominant frequency, K(+) channel transcripts, and fibrosis in patients developing atrial fibrillation after cardiac surgery. Heart Rhythm 2009;6:1415– 22.
- Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age.
 J Am Coll Cardiol 2011;58:2225–32.
- 231. Maceira AM, Cosin-Sales J, Prasad SK, Pennell DJ. Characterization of left and right atrial function in healthy volunteers by cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2016;18:64.

- 232. den Uijl DW, Cabanelas N, Benito EM, Figueras R, Alarcón F, Borràs R, et al. Impact of left atrial volume, sphericity, and fibrosis on the outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2018;29:740–6.
- 233. Higuchi K, Akkaya M, Akoum N, Marrouche NF. Cardiac MRI assessment of atrial fibrosis in atrial fibrillation: implications for diagnosis and therapy. Heart 2014;100:590–6.
- 234. Akoum N, McGann C, Vergara G, Badger T, Ranjan R, Mahnkopf C, et al. Atrial fibrosis quantified using late gadolinium enhancement MRI is associated with sinus node dysfunction requiring pacemaker implant. J Cardiovasc Electrophysiol 2012;23:44–50.
- 235. Smorodinova N, Lantová L, Bláha M, Melenovský V, Hanzelka J, Pirk J, et al. Bioptic Study of Left and Right Atrial Interstitium in Cardiac Patients with and without Atrial Fibrillation: Interatrial but Not Rhythm-Based Differences. Panfilov A V, editor. PLoS One 2015;10:e0129124.
- 236. Li B, Luo F, Luo X, Li B, Qi L, Zhang D, et al. Effects of atrial fibrosis induced by mitral regurgitation on atrial electrophysiology and susceptibility to atrial fibrillation in pigs. Cardiovasc Pathol 2019;40:32–40.
- 237. Pontecorboli G, Figueras I Ventura RM, Carlosena A, Benito E, Prat-Gonzales S, Padeletti
 L, et al. Use of delayed-enhancement magnetic resonance imaging for fibrosis detection
 in the atria: a review. Europace 2017;19:180–9.
- 238. Maesen B, Verheule S, Zeemering S, La Meir M, Nijs J, Lumeij S, et al. Endomysial fibrosis, rather than overall connective tissue content, is the main determinant of conduction disturbances in human atrial fibrillation. Europace 2022;24:1015–24.

- 239. Mori H, Kato R, Ikeda Y, Goto K, Tanaka S, Asano S, et al. The influence of the electrodes spacing of a mapping catheter on the atrial voltage substrate map. J Cardiol 2018;72:434–42.
- 240. Qureshi NA, Kim SJ, Cantwell CD, Afonso VX, Bai W, Ali RL, et al. Voltage during atrial fibrillation is superior to voltage during sinus rhythm in localizing areas of delayed enhancement on magnetic resonance imaging: An assessment of the posterior left atrium in patients with persistent atrial fibrillation. Heart Rhythm 2019;16:1357–67.
- 241. Benito EM, Cabanelas N, Nuñez-Garcia M, Alarcón F, Figueras I Ventura RM, Soto-Iglesias D, 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;20:1959– 65.
- 242. Caixal G, Althoff T, Garre P, Alarcón F, NuñezGarcia M, Benito EM, et al. Proximity to the descending aorta predicts regional fibrosis in the adjacent left atrial wall: aetiopathogenic and prognostic implications. Europace 2021;23:1559–67.
- 243. Oral H, Chugh A, Good E, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, et al. Randomized evaluation of right atrial ablation after left atrial ablation of complex fractionated atrial electrograms for long-lasting persistent atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2008;1:6–13.
- 244. Mori S, Shivkumar K. Atlas of Cardiac Anatomy. Vol.1. Digital Ed. Hopkins, Minnesota, USA: Cardiotext Publishing, LLC; 2022.

- 245. Chen YL, Ban JE, Park YM, Choi JI, Park SW, Kim YH. The spatial distribution of atrial fibrillation termination sites in the right atrium during complex fractionated atrial electrograms-guided ablation in patients with persistent atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2013;24:949–57.
- 246. Starreveld R, van der Does LJME, de Groot NMS. Anatomical hotspots of fractionated electrograms in the left and right atrium: do they exist? Europace 2019;21:60–72.
- 247. 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;5:1658–64.
- 248. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: do they exist? Pacing Clin Electrophysiol 2003;26:1631–5.
- 249. Malcolme-Lawes L, Sandler BC, Sikkel MB, Lim PB, Kanagaratnam P. Ablation therapy for left atrial autonomic modification. Auton Neurosci 2016;199:80–7.
- 250. Yorgun H, Canpolat U, Kocyigit D, Çöteli C, Evranos B, Aytemir K. Left atrial appendage isolation in addition to pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation: one-year clinical outcome after cryoballoon-based ablation. Europace 2017;19:758–68.
- 251. 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;115:2606–12.
- 252. Segerson NM, Daccarett M, Badger TJ, Shabaan A, Akoum N, Fish EN, et al. Magnetic resonance imaging-confirmed ablative debulking of the left atrial posterior wall and

septum for treatment of persistent atrial fibrillation: rationale and initial experience. J Cardiovasc Electrophysiol 2010;21:126–32.

- 253. Chan CP, Wong WS, Pumprueg S, Veerareddy S, Billakanty S, Ellis C, et al. Inadvertent electrical isolation of the left atrial appendage during catheter ablation of persistent atrial fibrillation. Heart Rhythm 2010;7:173–80.
- 254. Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, Scherlag MA, Reynolds D, Lazzara R, et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. Circulation 2000;102:2774–80.
- 255. Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, Artyomenko S, Shirokova N, Turov A, et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. Heart Rhythm 2009;6:1257–64.
- 256. Ailoaei S, Koektuerk B, Ernst S. Autonomic modulation of the arrhythmogenic substrate in the evolution of atrial fibrillation and therapeutic approaches. Herzschrittmacherther Elektrophysiol 2021;32:302–7.
- 257. Sánchez de la Nava AM, González Mansilla A, González-Torrecilla E, Ávila P, Datino T, Bermejo J, et al. Personalized Evaluation of Atrial Complexity of Patients Undergoing Atrial Fibrillation Ablation: A Clinical Computational Study. Biology (Basel) 2021;10.
- 258. Atienza F, Almendral J, Ormaetxe JM, Moya A, Martínez-Alday JD, Hernández-Madrid A, et al. Comparison of radiofrequency catheter ablation of drivers and circumferential pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: a noninferiority randomized multicenter RADAR-AF trial. J Am Coll Cardiol 2014;64:2455–67.

- 259. Huo Y, Gaspar T, Schönbauer R, Wójcik M, Fiedler L, Roithinger FX, et al. Low-Voltage Myocardium-Guided Ablation Trial of Persistent Atrial Fibrillation. NEJM evidence 2022;1:EVIDoa2200141.
- 260. Yang G, Zheng L, Jiang C, Fan J, Liu X, Zhan X, et al. Circumferential Pulmonary Vein Isolation Plus Low-Voltage Area Modification in Persistent Atrial Fibrillation: The STABLE-SR-II Trial. JACC Clin Electrophysiol 2022;8:882–91.
- 261. Bertelsen L, Alarcón F, Andreasen L, Benito E, Olesen MS, Vejlstrup N, et al. Verification of threshold for image intensity ratio analyses of late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging of left atrial fibrosis in 1.5T scans. Int J Cardiovasc Imaging 2020;36:513–20.
- 262. Chubb H, Aziz S, Karim R, Sohns C, Razeghi O, Williams SE, et al. Optimization of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging of post-ablation atrial scar: a cross-over study. J Cardiovasc Magn Reson 2018;20:30.
- 263. Habibi M, Lima JAC, Khurram IM, Zimmerman SL, Zipunnikov V, Fukumoto K, et al. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. Circ Cardiovasc Imaging 2015;8:e002769.
- 264. Mărgulescu AD, Nuñez-Garcia M, Alarcón F, Benito EM, Enomoto N, Cozzari J, et al. Reproducibility and accuracy of late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance measurements for the detection of left atrial fibrosis in patients undergoing atrial fibrillation ablation procedures. Europace 2019;21:724–31.

- 265. Ambale-Venkatesh B, Lima JAC. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis. Nat Rev Cardiol 2015;12:18–29.
- 266. Igawa O, Adachi M, Yano A, Miake J, Inoue Y, Ogura K, et al. Extension of the inferior vena cava into the posteroinferior right atrium. Heart Rhythm 2006;3:1481–5.
- 267. Nunez-Garcia M, Bernardino G, Alarcon F, Caixal G, Mont L, Camara O, et al. Fast Quasi-Conformal Regional Flattening of the Left Atrium. IEEE Trans Vis Comput Graph 2020;26:2591–602.

CLARAFirmadoGUNTURIZCLARABELTRANBELTRANBELTRANFecha: 2024.06.2312:09:22 +02'00'