



ESTUDIO DE LA UTILIDAD DE LOS MAPAS AURICULARES DE ALTA
DENSIDAD Y DE BIOMARCADORES CIRCULANTES DE FIBROSIS
MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR.

Doctorando: Gabriel Ballesteros Derbenti

Director: Ignacio García Bolao

Codirectora: Susana Ravassa Albéniz

Programa de Doctorado en Investigación Médica Aplicada de la Universidad de
Navarra

Dr. Ignacio García Bolao, Director del Departamento de Cardiología y Cirugía Cardíaca de la Clínica Universidad de Navarra,

CERTIFICA:

Que **D. Gabriel Ballesteros Derbenti** ha realizado el trabajo "ESTUDIO DE LA UTILIDAD DE LOS MAPAS AURICULARES DE ALTA DENSIDAD Y DE BIOMARCADORES CIRCULANTES DE FIBROSIS MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR", bajo mi dirección.

Que considera que dicho trabajo reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante Tribunal, con el fin de optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste, a efectos oportunos, firmo el presente certificado, a veintitrés de junio de dos mil veinte.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ignacio García Bolao', written in a cursive style.

Dr. Susana Ravassa Albéniz, Investigadora del Programa de Enfermedades Cardiovasculares del CIMA-Universidad de Navarra,

CERTIFICA:

Que **D. Gabriel Ballesteros Derbenti** ha realizado el trabajo "ESTUDIO DE LA UTILIDAD DE LOS MAPAS AURICULARES DE ALTA DENSIDAD Y DE BIOMARCADORES CIRCULANTES DE FIBROSIS MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR", bajo mi dirección.

Que considera que dicho trabajo reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante Tribunal, con el fin de optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste, a efectos oportunos, firmo el presente certificado, a veintitrés de junio de dos mil veinte.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'SR', is located in the bottom right corner of the page. The signature is stylized and somewhat abstract.

ABREVIATURAS

CCL: Entrecruzamiento del colágeno tipo I miocárdico (*collagen cross-linking*).

CD: Depósito del colágeno tipo I miocárdico (*collagen deposition*).

CITP: Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I.

ECG: Electrocardiograma.

FA: Fibrilación auricular.

FIM: Fibrosis intersticial miocárdica.

HDM: Mapas electroanatómicos de alta densidad de puntos (*High density maps*).

IC: Insuficiencia cardíaca.

LOX: Lisil oxidasa.

MMP-1: Metaloproteinasa de matriz tipo 1.

NRI: Índice de reclasificación neta continua.

NT-proBNP: Propéptido natriurético cerebral N-terminal.

PCP: Proteínasa C-terminal del procolágeno.

PICP: Propéptido C-terminal del procolágeno tipo I.

PIIINP: Propéptido N-terminal del procolágeno tipo III.

PINP: Propéptido N-terminal del procolágeno tipo I.

PNP: Proteínasa N-terminal del procolágeno.

TAMR: Taquicardia auricular macroreentrante.

TIMPs: Inhibidores tisulares de las MMP.

V_m: Voltaje medio auricular.

V_{slope}: Pendiente del histograma de los voltajes del mapa auricular.

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Fibrilación auricular: Magnitud del problema

1.2. Clasificación de la fibrilación auricular

1.3. Fisiopatología de la fibrilación auricular

1.3.1. Mecanismos de inicio de la fibrilación auricular

1.3.2. Mecanismos de mantenimiento de la fibrilación auricular

1.4. Fibrosis y fibrilación auricular

1.4.1. Fisiología de la generación y degradación del colágeno

1.4.2. Fibrosis intersticial miocárdica y su impacto en la aurícula

1.5. Estimación de la fibrosis auricular mediante mapas electroanatómicos

1.6. Estimación no invasiva de la fibrosis auricular mediante biomarcadores circulantes

1.7. Tratamiento de la fibrilación auricular

1.7.1. Tratamiento farmacológico

1.7.2. Ablación con catéter

1.7.2.i. Ablación de zonas auriculares de bajo voltaje

1.7.2.ii. Limitaciones de la ablación de fibrilación auricular

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

2.2. Objetivos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Poblaciones de estudio

3.2. Protocolo de mapeo y ablación de la aurícula con mapas electroanatómicos convencionales

3.3. Protocolo de mapeo y ablación de la aurícula con mapas electroanatómicos de alta densidad

3.3.1. Análisis cuantitativo de los mapas electroanatómicos de alta densidad

3.4. Determinación de biomarcadores de fibrosis miocárdica

3.5. Análisis estadístico

4. RESULTADOS

4.1. Ablación de fibrilación auricular guiada por mapas electroanatómicos de alta densidad con un nuevo sistema de navegación no fluoroscópica

4.2. Identificación de los sitios de reconexión de las venas pulmonares con mapas electroanatómicos de alta densidad

4.3. Amplitud y heterogeneidad del voltaje de la aurícula izquierda y recurrencia de fibrilación auricular tras un procedimiento de ablación

4.3.1. Combinación de V_m y V_{Slope}

4.3.2. Confirmación de los hallazgos principales en una cohorte independiente

4.3.3. Asociación de los parámetros V_m y V_{Slope} con la evolución de fibrilación auricular paroxística a persistente

4.3.4. Asociación de los parámetros V_m y V_{Slope} con la recurrencia como taquicardia auricular macroreentrante

4.4. Biomarcadores de fibrosis intersticial miocárdica y fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca

4.5. Biomarcadores de fibrosis intersticial miocárdica y recurrencia de fibrilación auricular tras un procedimiento de ablación

4.6. Biomarcadores de fibrosis intersticial miocárdica y voltaje de la aurícula izquierda en pacientes con fibrilación auricular

5. DISCUSIÓN

5.1. Hallazgos principales

5.2. Mapas electroanatómicos de alta densidad en ablación de fibrilación auricular

5.3. Biomarcadores de fibrosis intersticial miocárdica y fibrilación auricular

5.4. Limitaciones

5.5. Perspectivas y trabajos futuros

6. CONCLUSIONES

7. REFERENCIAS

8. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Fibrilación auricular: Magnitud del problema

La fibrilación auricular (FA) es una enfermedad de alta prevalencia y elevada morbimortalidad, lo que se traduce en un gran coste socioeconómico. Afecta a más de 30 millones de pacientes, constituyendo la arritmia sostenida más frecuente en el mundo (1).

Debido a la mejora en el pronóstico de las enfermedades cardíacas agudas y su consiguiente cronificación, y al envejecimiento poblacional general, tanto la incidencia como la prevalencia de esta enfermedad están aumentando (2,3). De esta forma, se ha estimado que podría haber entre 14 y 17 millones de pacientes afectados por FA en Europa para el año 2030 (3) y 12,1 millones en Estados Unidos de Norteamérica (2). Además, se ha observado un aumento de la mortalidad en los pacientes que sufren esta arritmia, estando la FA independientemente asociada con un riesgo de muerte, 2 veces superior en las mujeres y 1,5 veces superior en los hombres en comparación con personas sin diagnóstico de esta arritmia (4–8).

La FA se caracteriza por una pérdida de la contracción efectiva de la aurícula, descoordinación entre las aurículas y los ventrículos, irregularidad de la sístole ventricular, y habitualmente con frecuencia cardíaca elevada. Todo esto conlleva un empeoramiento de la contractilidad cardíaca y una disminución del gasto cardíaco, predisponiendo por lo tanto a la aparición de insuficiencia cardíaca (IC) (9,10). Con frecuencia, los pacientes refieren palpitaciones, disnea de esfuerzo o en reposo, cansancio, ansiedad, dolor torácico, presíncopes o síncopes (11), afectando significativamente a su calidad de vida (12).

Su repercusión no sólo está vinculada a su elevada prevalencia sino a su capacidad de generar complicaciones, lo que se traduce en que sea una causa frecuente de hospitalización (13,14). Es el principal factor de riesgo de accidente cerebrovascular cardioembólico (15–17) y los accidentes cerebrovasculares asociados a FA son de mayor severidad que los no asociados a esta arritmia (18). También se ha asociado esta arritmia con deterioro cognitivo, déficit de memoria, ánimo depresivo y con lesiones en la sustancia blanca cerebral (19–22).

Todo esto transforma a esta enfermedad en un gran problema económico para los sistemas de salud. Se ha estimado que en Estados Unidos en 2008 el coste

derivado del tratamiento de la FA y sus complicaciones fue de entre 6 y 26 mil millones de dólares (23), y que esta enfermedad consume el 1% del gasto total del sistema sanitario del Reino Unido (24). Este elevado coste económico se debe a múltiples factores como el tratamiento anticoagulante, tratamiento farmacológico antiarrítmico, procedimientos intervencionistas y los gastos derivados de los accidentes cerebrovasculares secundarios. Sin embargo, se estima que la mayor fuente de coste económico es la asociada con los ingresos hospitalarios (25), que podrían contribuir con casi la mitad del gasto directo del tratamiento de la FA (26).

1.2. Clasificación de la fibrilación auricular

Clínicamente, por convención, la FA se clasifica como paroxística cuando se presenta como episodios recurrentes de arritmia que terminan, espontáneamente o mediante una intervención médica, en menos de 7 días desde su comienzo, y como FA persistente cuando los episodios de arritmia se mantienen de forma continua durante más de 7 días. Si los episodios duran más de 12 meses se considera una FA persistente de larga duración.

El concepto de FA permanente se reserva para los casos de arritmia continua, en los que tanto el médico como el paciente han aceptado la arritmia como crónica y no se realizarán nuevos intentos para revertirla a ritmo sinusal. Por lo tanto, aunque habitualmente se trata de casos de arritmia de larga duración, el concepto de “permanente” alude no sólo a un criterio temporal sino también a una actitud terapéutica basada en la percepción de que la estrategia de recuperar y mantener el ritmo sinusal será poco beneficiosa y/o muy difícil de conseguir (27).

Estas categorías podrían considerarse como diferentes etapas de la historia natural de la enfermedad, comenzando con episodios paroxísticos, progresando a persistentes y finalmente a una arritmia permanente. Sin embargo, esta progresión no es universal y en la práctica clínica diaria se observa frecuentemente la existencia de pacientes que permanecen en FA paroxística durante años y otros que presentan FA persistente desde el diagnóstico inicial. Aun así, estos últimos pacientes podrían haber sufrido episodios paroxísticos previamente sin ser detectados ya que los episodios asintomáticos de la arritmia

no son infrecuentes (28). La evolución hacia formas persistentes es más lenta en casos de FA aislada (29) y más rápida en presencia de cardiomiopatías (30).

Es conocido que ciertos factores, como la edad superior a 75 años, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la IC y la enfermedad valvular, aumentan la frecuencia de FA permanente (31). Sin embargo, los mecanismos que determinan la persistencia de la arritmia y los desencadenantes que precipitan la progresión clínica de paroxística a persistente no son completamente conocidos.

La clasificación clínica de la FA tiene reconocidas limitaciones. Para empezar, no siempre se utilizan las mismas definiciones en los ensayos clínicos, introduciendo un elemento de imprecisión cuando se quieren extrapolar los resultados a la práctica clínica. Además, la detección de episodios persistentes de la arritmia depende de la intensidad con la que se monitorice al paciente. Por último, los pacientes dentro de la categoría de FA persistente pueden ser muy diferentes entre sí, aportando esta clasificación poca información si es considerada de forma aislada.

1.3. Fisiopatología de la fibrilación auricular

Si bien la FA es la arritmia sostenida más frecuente en la práctica médica, no está claro cuáles son los mecanismos que permiten su inicio y mantenimiento. Su fisiopatología depende probablemente de una compleja relación entre un sustrato auricular, unos desencadenantes conocidos habitualmente como *triggers* y situaciones facilitadoras como el estado de la inervación autónoma.

De forma muy sintética se asume que, en condiciones particulares de relación entre el sistema simpático y parasimpático, extrasístoles o taquiarritmias auriculares focales, actuando sobre una aurícula con una alteración en su histología o su función, desencadenarían la arritmia, que posteriormente podría perpetuarse aunque los desencadenantes hubiesen cesado (Figura 1). Por tanto, la FA podría ser el resultado final de múltiples procesos fisiopatológicos que afecten a uno o varios de estos aspectos.

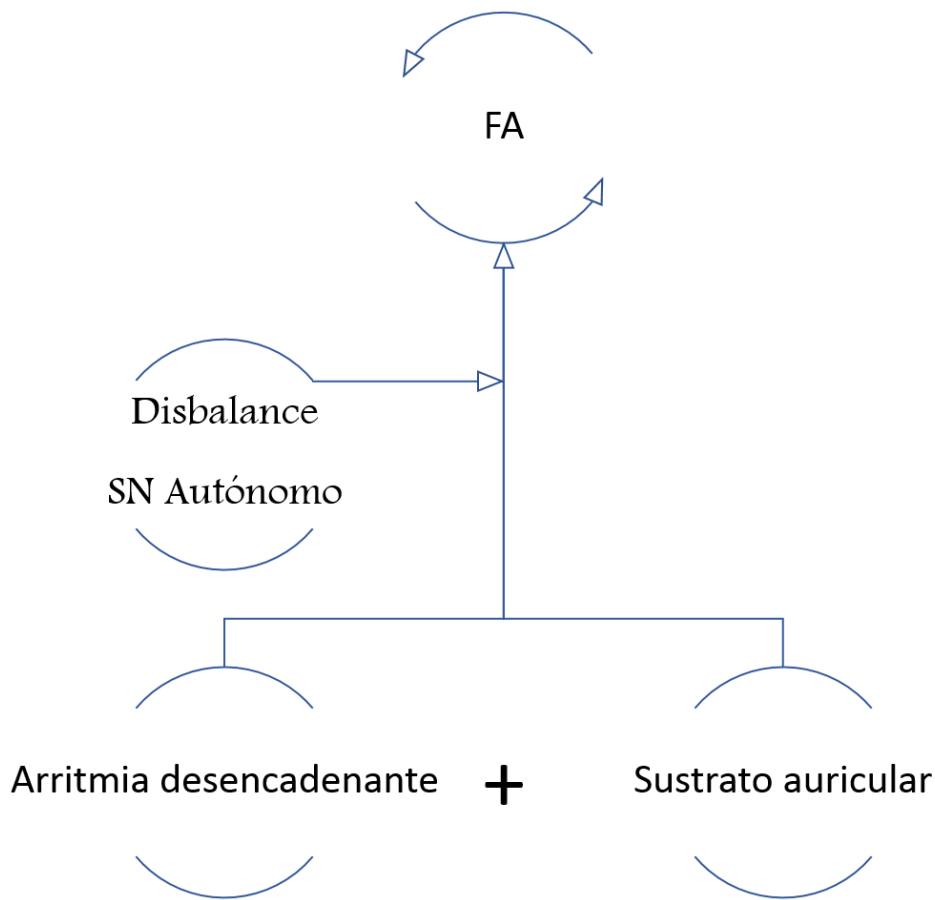


Figura 1. Esquema de la fisiopatología de la fibrilación auricular (FA). En presencia de alteraciones funcionales o estructurales del miocardio auricular (sustrato auricular), una taquiarritmia auricular iniciaría la FA. La probabilidad de que ocurran taquiarritmias auriculares y de que estas desencadenen la FA estaría modulada por el balance del sistema nervioso (SN) autónomo.

Muchas patologías se han asociado al desarrollo del remodelado auricular profibrilatorio, de las cuales la hipertensión arterial es la más frecuente. Se estima que entre un 60 y un 80% de los pacientes con FA padecen hipertensión arterial (31). La IC también está fuertemente asociada a esta arritmia (32,33) y podría comportarse como un desencadenante, una causa o una consecuencia de la misma. Además, existen evidencias de que la FA por si misma puede inducir los cambios auriculares que la perpetúan. Por lo tanto, se ha observado que hay

condiciones fisiológicas (envejecimiento) o patológicas (hipertensión arterial, enfermedades cardíacas y la propia FA) que provocan remodelado estructural y alteraciones funcionales en el tejido auricular que finalmente favorecen la aparición y la persistencia de la FA (Figura 2).

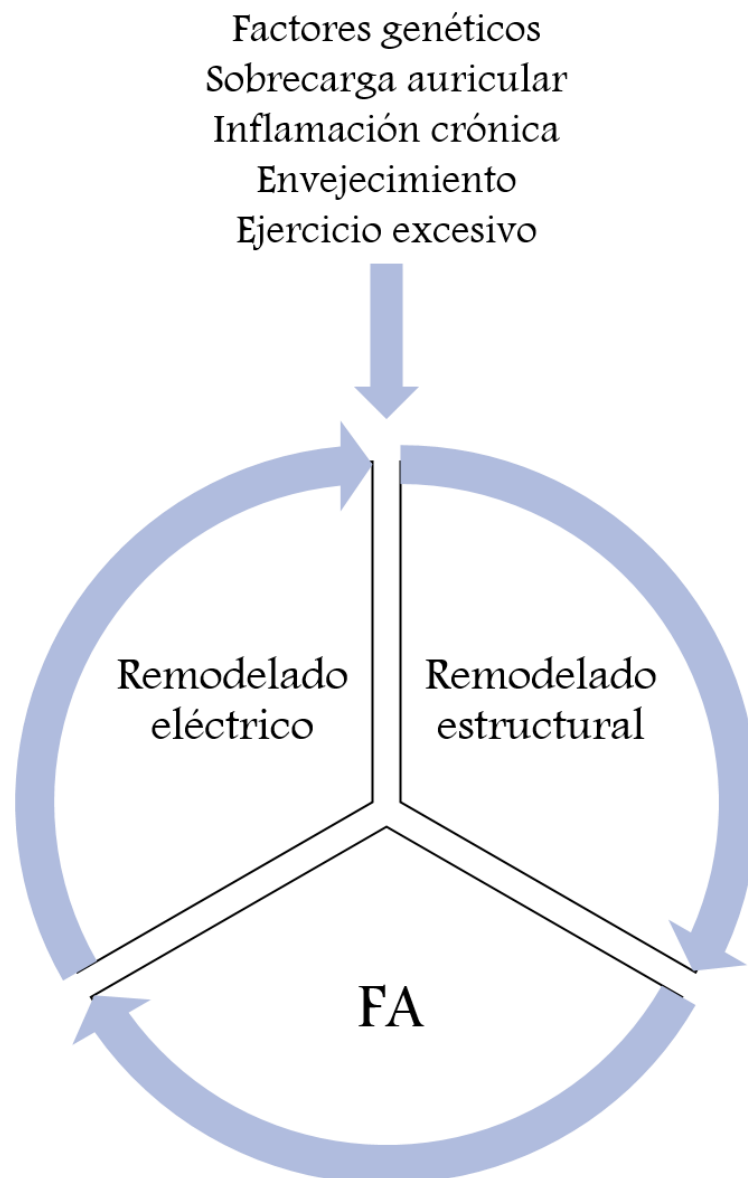


Figura 2. Interrelación entre la fibrilación auricular (FA), el remodelado eléctrico y el remodelado estructural.

Los cambios estructurales o ultraestructurales que subyacen al remodelado auricular presente en los pacientes con FA incluyen entre otros: 1) hipertrofia y

apoptosis de los cardiomiocitos; 2) proliferación y diferenciación de los fibroblastos a miofibroblastos, y desarrollo de fibrosis intersticial miocárdica (FIM) y consecuentemente de fibrosis auricular; y 3) dilatación auricular. Dichos cambios son de aparición progresiva y de difícil o incompleta reversibilidad (34) (Tabla 1). Se considera que la FIM es uno de los pilares del remodelado auricular y uno de los más aceptados como facilitador de la inducción y la estabilidad de la FA (35).

Tabla 1. Características principales del remodelado auricular.

	<i>Remodelado eléctrico</i>	<i>Remodelado estructural</i>
<i>Causas</i>	Taquiarritmias sostenidas.	Envejecimiento. Sobrecarga cardíaca crónica. Taquiarritmias prolongadas. Cardiopatía isquémica.
<i>Alteraciones fundamentales</i>	Acortamiento del período refractario auricular.	Alteración en la expresión y distribución de las uniones <i>gap</i> . FIM. Hipertrofia y apoptosis de los cardiomiocitos. Dilatación auricular.
<i>Instauración</i>	≈1-7 días	≈1-3 meses
<i>Duración</i>	Reversible en 7 días a 2 meses de ritmo sinusal.	Por lo menos 4 meses, pudiendo ser irreversible.

FIM significa fibrosis intersticial miocárdica.

1.3.1. Mecanismos de inicio de la fibrilación auricular

Los episodios de FA se desencadenan como consecuencia de focos auriculares de actividad rápida. Estos focos podrían ser producidos por mecanismos de microreentrada, automaticidad anormal o por alteraciones en el manejo del calcio intracelular (36,37), y se encuentran con frecuencia ubicados en haces de miocardio de la porción proximal de las venas pulmonares (38,39), los cuales poseen una estructura compleja (40) y están sometidos a significativa variabilidad hemodinámica.

Las venas pulmonares pueden ser una causa de arritmogenicidad debido a alteraciones presentes a nivel celular, histológico y anatómico. En este sentido, se ha descrito que los cardiomiocitos de las venas pulmonares tienen mayor actividad espontánea (41) y diferente densidad de ciertas corrientes iónicas en sus membranas celulares (42) en comparación con los cardiomiocitos auriculares, lo cual se traduce en un potencial de membrana menos negativo y en una pendiente menos acusada de la fase 0 del potencial de acción (43). A nivel histológico, la presencia de FIM, en los antros de las venas pulmonares o en otras áreas de la aurícula, puede producir alteraciones de la conducción que permitan fenómenos de reentrada (44–47), facilitando así el inicio de los episodios de FA. Y a nivel anatómico, se ha demostrado la presencia de marcada anisotropía en las venas pulmonares, con zonas de conducción lenta y líneas de bloqueo de la conducción (40). Estas zonas podrían ser consecuencia de la disposición de las fibras cardíacas, que en las venas pulmonares parecen tener una orientación circunferencial a nivel subendocárdico que no se correlaciona con la orientación a nivel subepicárdico (48).

Finalmente, el estado del sistema nervioso autónomo también puede influir en la aparición de FA, ya que modifica la función de los canales iónicos de la membrana sarcoplasmática, modulando de esta manera las respuestas celulares de los cardiomiocitos. En concreto, se ha demostrado que la estimulación del sistema nervioso simpático promueve la sobrecarga de calcio en los cardiomiocitos, provocando así la aparición de arritmias a nivel de las venas pulmonares (49). También se ha reportado la existencia de signos de incremento del tono simpático seguidos de un abrupto aumento del tono parasimpático previo al inicio de los episodios de FA (50), por lo que se ha postulado que el balance entre ambos sistemas es más importante que el nivel del tono vagal o simpático por separado en el inicio de la arritmia (51). En este sentido, la influencia del sistema nervioso autónomo en la inducción de la arritmia podría ser mayor en los casos de FA no asociada a ninguna cardiopatía ni a hipertensión arterial, ya que en estos pacientes se observa con mayor frecuencia un patrón de aparición de episodios de arritmia en relación con situaciones de predominio del tono parasimpático (52).

1.3.2. Mecanismos de mantenimiento de la fibrilación auricular

Una vez iniciada la arritmia, los circuitos de activación auricular son difíciles de establecer. Esto es debido a su rapidez, aparente desorganización espacial e irregularidad temporal. Hay dos hipótesis principales que podrían explicar la perpetuación de la arritmia (Figura 3).

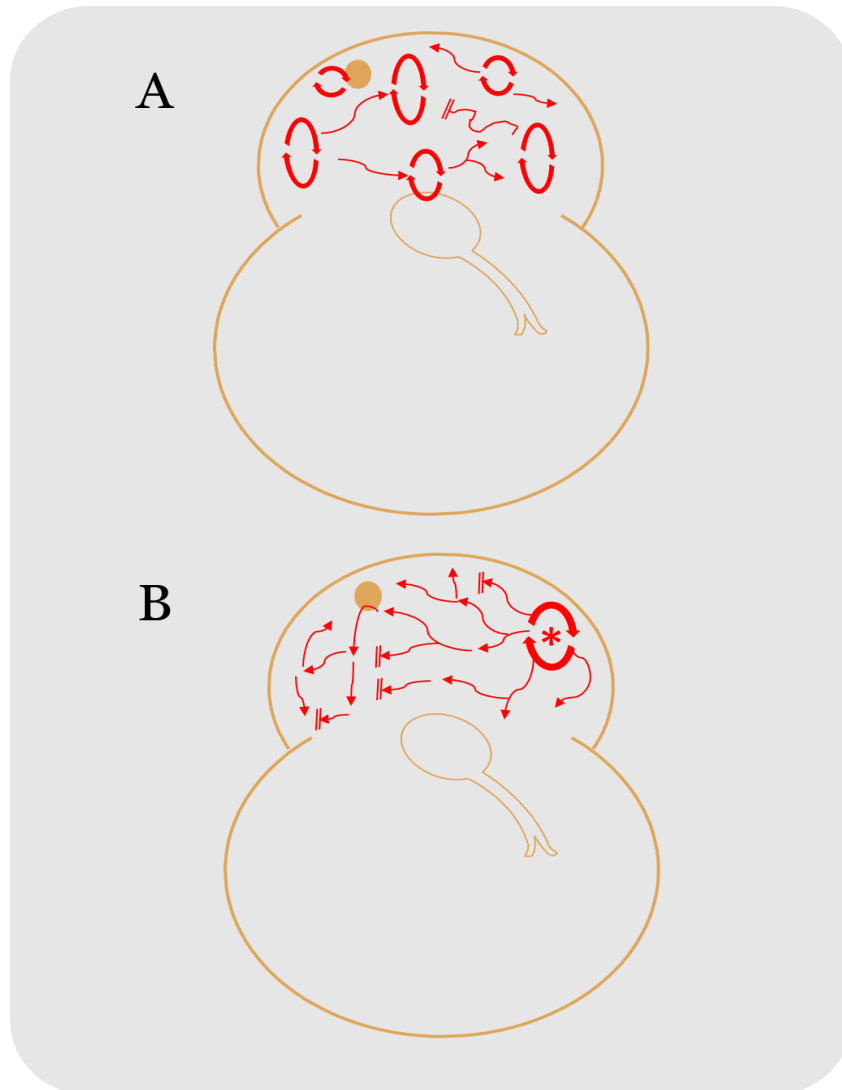


Figura 3. Representación esquemática de las hipótesis del mecanismo de mantenimiento de la fibrilación auricular. **Panel A:** Hipótesis de las ondas múltiples. Según esta teoría la arritmia sería consecuencia de la fragmentación del frente de activación (flechas gruesas) en múltiples ondas que se propagan aleatoriamente (flechas finas) volviéndose a fragmentar para extinguirse o dar lugar a nuevos frentes de activación. **Panel B:** Hipótesis basadas en actividad focal/reentrante rápida. Según estas teorías la arritmia sería consecuencia de la actividad rápida y repetitiva de uno o más focos localizados (*), a partir de donde se propagan pasivamente al resto de las aurículas con conducción “fibrilatoria”.

La hipótesis de las ondas múltiples (“*multiple wavelet hypothesis*”) sostiene que la FA sería consecuencia de la fragmentación del frente de onda en múltiples ondulaciones que se propagan aleatoriamente (53). Estos frentes de activación colisionan continuamente, formando nuevas ondas o extinguiéndose mutuamente, dando como resultado una actividad auricular continua en la cual las fuentes de la arritmia no están localizadas (Figura 3, panel A). El mantenimiento de la arritmia, desde este punto de vista, depende de que haya simultáneamente suficientes frentes de activación como para que sea improbable su finalización por extinción simultánea de todos ellos. A su vez, el número de ondas que pueden ocurrir simultáneamente depende de la superficie auricular, de la velocidad de conducción y del período refractario auricular. La teoría de la doble capa, complementaria con la teoría anterior, sostiene que estas reentradas se producirían también entre la capa subepicárdica y la capa subendocárdica de la pared auricular a través de zonas de conducción transmural (54,55).

En contraposición con esta visión, otro grupo de teorías sostiene que la FA no es mantenida por una actividad eléctrica aleatoria que se perpetúa a sí misma, sino que es consecuencia de la actividad rápida y repetitiva de uno o más focos localizados, conocidos como *drivers*. Estos focos podrían mantenerse mediante un mecanismo automático (56–58) o por reentrada alrededor de barreras anatómicas o funcionales (59), y a partir de ellos el frente de activación se propaga pasivamente al resto de las aurículas (Figura 3, panel B). Debido a que la activación es muy rápida, el frente de activación se rompe generando una actividad aparentemente desorganizada conocida como conducción fibrilatoria. Este proceso de fragmentación de los frentes de activación puede verse aumentado por la heterogeneidad del tejido auricular, ya sea estructural o funcional debido a alteraciones de los períodos refractarios auriculares. El mantenimiento de la arritmia, según esta teoría, depende de que el o los focos de origen mantengan su actividad y su finalización depende de su terminación espontánea o secundaria a un tratamiento.

Una forma particular de reentrada funcional son los rotores u ondas espirales, que presentan un centro alrededor del cual circula un frente de activación.

Característicamente, a medida que se aleja del centro, la curvatura del frente de activación decrece y la velocidad aumenta. Así, se forma una espiral radiada con fragmentación de los frentes de activación en las zonas periféricas.

A diferencia de la reentrada funcional clásica, en los rotores el centro de la rotación es excitable pero, debido a que la velocidad de conducción a ese nivel se acerca a cero, permanece sin ser despolarizado (60).

Si bien se ha descrito un gradiente en la frecuencia de activación sugerente de un origen de la arritmia en la aurícula izquierda (61), la localización y caracterización de estos focos es difícil con la tecnología actual y estudios recientes han fracasado en demostrarlos a pesar de utilizar sofisticados métodos de mapeo y análisis (62).

A pesar de ser dos teorías antagónicas, es posible que uno u otro mecanismo predomine en diferentes pacientes o diferentes situaciones. Es posible que un mecanismo jerárquico, con activación a partir de focos automáticos, microreentradas o rotores explique el mantenimiento de la arritmia en pacientes con formas paroxísticas y aurículas poco o nada dilatadas, y que la teoría de las múltiples ondas ocurra más probablemente en formas persistentes o permanentes de la arritmia, en las que predominan las aurículas dilatadas y estructuralmente enfermas. Teniendo en cuenta que la enfermedad auricular que subyace a la FA podría ser progresiva y que la misma arritmia puede producir cambios deletéreos en la función auricular (63), un mismo paciente en dos momentos evolutivos diferentes de su enfermedad podría presentar la arritmia por ambos mecanismos. De hecho, el clásico concepto conocido como “FA que induce FA”, es decir la FA puede producir cambios en la estructura o función auricular que promueven la persistencia de la FA, podría tener relación con los cambios evolutivos mencionados (63,64).

En modelos animales se ha demostrado que el mantenimiento de la FA mediante estimulación auricular rápida continua produce un acortamiento significativo del período refractario auricular efectivo y una mayor facilidad para la inducibilidad y mantenimiento de la FA (63). Si la estimulación y/o la arritmia es de corta duración, los cambios revierten tras una semana en ritmo sinusal. Esta rápida reversibilidad sugiere la presencia de cambios funcionales más que estructurales, en posible relación con alteraciones en la función o

densidad de canales iónicos a nivel de la membrana celular (65). Este proceso de promoción de la inducción y la estabilidad de la FA por la alteración de las corrientes iónicas secundaria a la propia taquicardia se conoce como “remodelado auricular eléctrico” y es de rápida aparición y potencialmente reversible. En contraposición, períodos prolongados de arritmia parecen producir alteraciones permanentes. En este sentido, en modelos animales se observó que la arritmia induce también cambios estructurales independientes de los períodos refractarios que facilitan la arritmia y que persisten durante más tiempo que el remodelado eléctrico (66,67), pudiendo ser incluso parcialmente irreversibles (34) (Tabla 1).

El estado del sistema nervioso autónomo también podría influir en la probabilidad de mantenimiento de la FA. La estimulación con acetilcolina de los receptores del sistema parasimpático acorta el período refractario efectivo y facilita el mantenimiento de la FA (68). Esto sugiere que el estímulo vagal es capaz de acortar el potencial de acción, permitiendo un mayor número de circuitos de reentrada funcional simultáneos, dificultando de esta manera la terminación espontánea de la arritmia.

Independientemente de cómo se generen y propaguen las ondas eléctricas auriculares, el enlentecimiento y la heterogeneidad en la conducción producidos por la presencia de un excesivo depósito de fibras de colágeno (i.e. FIM) en la aurícula puede provocar fragmentación de los frentes de activación y generación de nuevas ondas, perpetuando de esta forma la arritmia. Este aspecto se desarrollará en detalle en la sección 1.4.2.

1.4. Fibrosis y fibrilación auricular

1.4.1. Fisiología de la generación y degradación del colágeno

El equilibrio en la estructura de la pared miocárdica y en la función de los distintos tipos celulares que la componen es posible gracias a la matriz extracelular, un conjunto de macromoléculas que sirve como andamiaje y que permite la comunicación e interacción intercelular, confiriendo rigidez y resistencia a la deformación cardíaca (69,70).

El colágeno tipo I es la principal proteína estructural de la matriz extracelular cardíaca (compone entre el 80 y el 90% del colágeno del tejido fibroso) y en condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre su síntesis y su degradación. Se trata de una proteína con estructura de triple hélice formada por tres cadenas polipeptídicas denominadas α -cadenas, de tal manera que cada molécula de procolágeno tipo I está compuesta por dos cadenas α_1 y una cadena α_2 . Tras la síntesis de procolágeno tipo I en el retículo endoplásmico de fibroblastos y miofibroblastos, se requiere un proceso para la formación de colágeno tipo I maduro (Figura 4). Estas moléculas de procolágeno son secretadas al espacio extracelular donde se transforman en colágeno al escindirse enzimáticamente sus extremos carboxi (C) y amino (N) terminal por acción de la proteinasa C-terminal del procolágeno (PCP) y proteinasa N-terminal del procolágeno (PNP) respectivamente (71). Para la formación de la molécula madura de colágeno tipo I es imprescindible que se libere una molécula de propéptido C-terminal del procolágeno tipo I (PICP) por la acción de la PCP, con una estequiometría 1:1 por cada molécula de colágeno maduro formada. Posteriormente, las cadenas de colágeno maduro se auto ensamblan en sentido latero-lateral y termino-terminal. Finalmente, la lisil oxidasa (LOX) y otras enzimas similares producen el entrecruzamiento oxidativo (*cross-linking* o CCL) de las moléculas de colágeno, que lo hace más insoluble y resistente (Figura 4).

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son un grupo de enzimas que degradan el colágeno de la matriz extracelular. En particular, el colágeno tipo I tiene una vida media de entre 100 y 110 días, y es metabolizado por la colagenasa o metaloproteinasa de matriz tipo 1 (MMP-1). A su vez, existe un grupo de moléculas denominadas inhibidores tisulares de las MMP o TIMPs, que disminuyen la actividad de las MMP. Durante la hidrólisis del colágeno tipo I por la MMP-1 se libera un pequeño péptido denominado telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CITP), que también puede alcanzar el torrente sanguíneo (72).

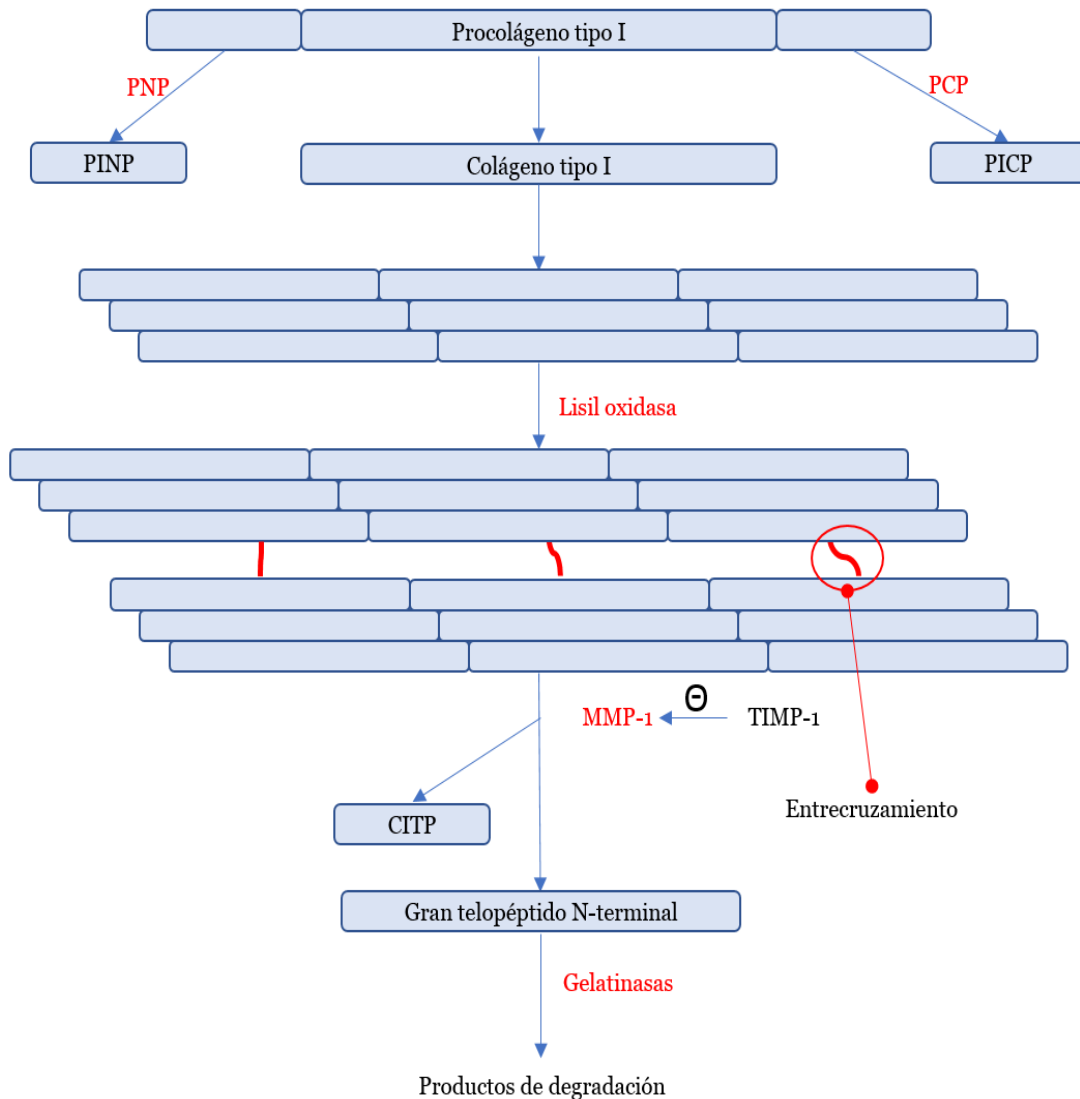


Figura 4. Formación y degradación del colágeno. El procolágeno tipo I es secretado al espacio intercelular. Posteriormente, los dos propéptidos de los extremos amino y C-terminales son hidrolizados por la proteínasa N-terminal del procolágeno (PNP) y proteínasa C-terminal del procolágeno (PCP) respectivamente, formándose la molécula madura de colágeno. Para este proceso, es imprescindible que se escinda el propéptido C-terminal del procolágeno tipo I (PICP), con una estequiometría 1:1 por cada molécula de colágeno maduro formada. La molécula de colágeno tipo I madura se ensambla espontáneamente con otras moléculas maduras para formar la fibrilla de colágeno tipo I. Finalmente, se forman uniones covalentes intra e intermoleculares en un proceso conocido como entrecruzamiento, formando las fibras de colágeno. Este último proceso está principalmente mediado por la acción de la enzima lisil oxidasa pero también puede ser causado por mecanismos no enzimáticos. Las fibras de colágeno son degradadas por la colagenasa o metaloproteínasa de matriz 1 (MMP-1) liberando en este proceso un péptido denominado telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CITP). PINP, propéptido N-terminal del procolágeno tipo I; TIMP-1, inhibidor tisular de la MMP-1. \ominus =Inhibe.

1.4.2. Fibrosis intersticial miocárdica y su impacto en la aurícula

En condiciones normales, una delgada capa de matriz extracelular con un depósito fisiológico de fibras de colágeno (“*collagen deposition*” o CD) rodea los haces musculares y el espacio perivascular. El envejecimiento, las patologías cardíacas y ciertas enfermedades sistémicas como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o la enfermedad renal crónica, son capaces de promover la proliferación de los fibroblastos, y un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de colágeno a favor de la primera. Esto da lugar a un engrosamiento de la matriz extracelular debido, principalmente, a una excesiva acumulación de fibras de colágeno tipo I en el espacio intersticial y perivascular del miocardio (i.e. fibrosis intersticial miocárdica, previamente abreviada como FIM) (73–76).

Hay dos tipos principales de FIM (76) (Figura 5):

- 1) La FIM reparativa o de reemplazo, cuyo paradigma es la cicatriz producida tras un infarto de miocardio. Ocurre tras la desaparición de cardiomiocitos y está causada por el depósito de fibras de colágeno en las regiones previamente ocupadas por los mismos.
- 2) La FIM reactiva, producida por una acumulación excesiva de tejido fibroso en el espacio perivascular y alrededor de los cardiomiocitos (77,78).

A pesar de que esta clasificación es aceptada, ambos tipos de fibrosis podrían coexistir en la aurícula de un mismo paciente con FA y no está demostrado que sean procesos diferentes (75,76).

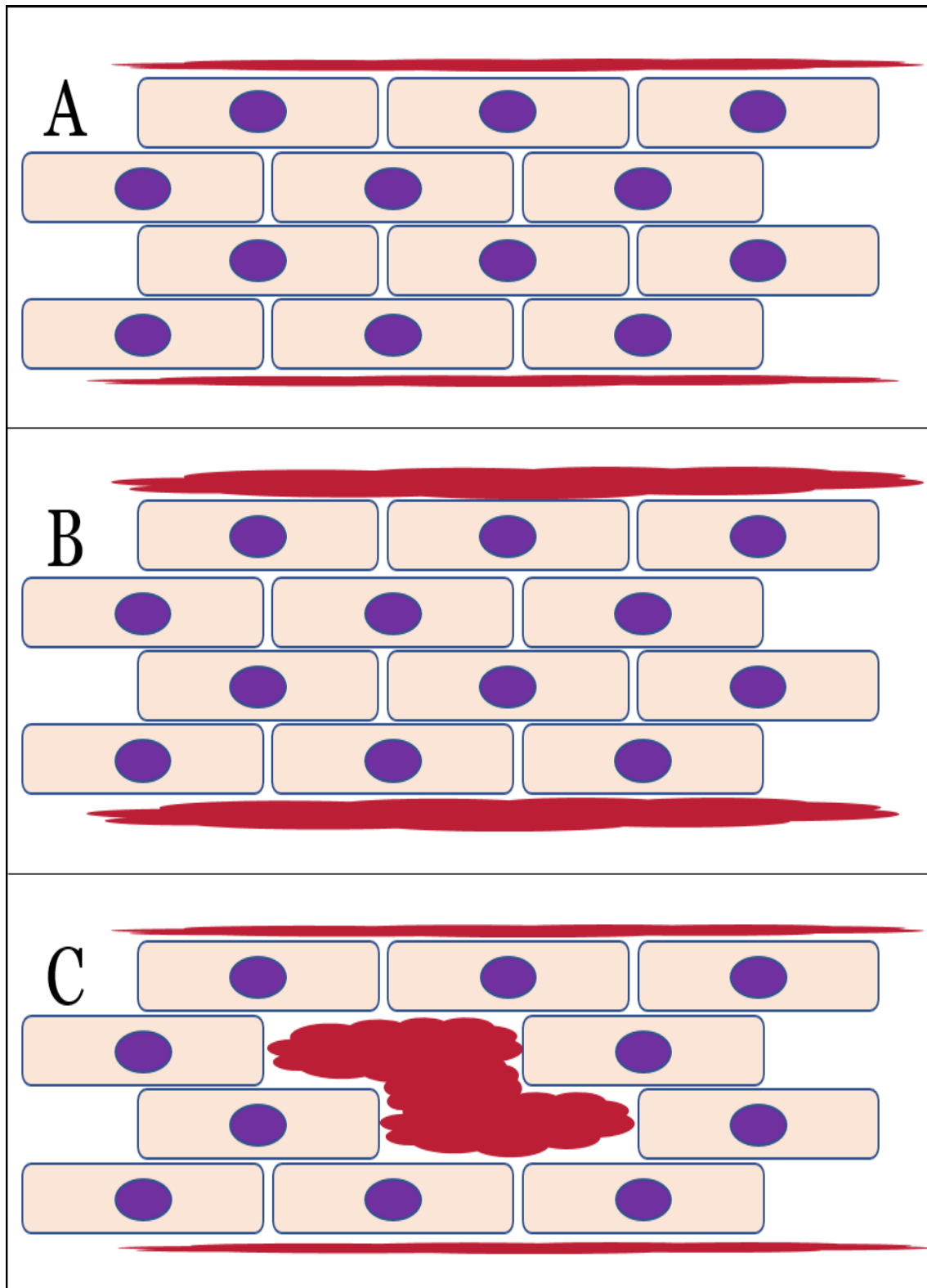


Figura 5. Tipos de fibrosis miocárdica. En condiciones normales (panel A) los cardiomiocitos se encuentran agrupados en fibras que están rodeadas de una fina capa de tejido conectivo. En la fibrosis intersticial reactiva (panel B) hay un aumento patológico del tejido fibroso que rodea a las fibras miocárdicas. En la fibrosis de reemplazo (panel C) se observa tejido fibroso ocupando zonas tras la muerte de los cardiomiocitos.

La FIM tiene consecuencias en la función miocárdica y en el pronóstico de los pacientes. Un excesivo depósito de fibras de colágeno en el miocardio (o CD+) contribuye a un aumento de la rigidez del mismo y consiguiente disfunción diastólica (78-82), y se ha relacionado con un aumento de la mortalidad en pacientes con patologías cardíacas y valvulares (79,80). Asimismo, un aumento en la rigidez y resistencia a la degradación de las fibras de colágeno debido a un excesivo grado de entrecruzamiento entre las mismas (o CCL+) (81) se asocia a un empeoramiento de la función diastólica del ventrículo izquierdo (82–84) y a un mayor riesgo de hospitalización en pacientes con IC (85). En estos pacientes, un fenotipo de FIM compleja, que combina un aumento del depósito de fibras de colágeno tipo I con un elevado grado de entrecruzamiento entre las mismas (CCL+CD+), se asocia a un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad (86). También se ha descrito un mayor contenido y entrecruzamiento del colágeno en la aurícula izquierda de pacientes con FA en comparación con pacientes en ritmo sinusal (87). Esto sugiere que el impacto de la FIM en la FA no sólo depende de su extensión en la aurícula sino también de su calidad. Por lo tanto, su estudio no debe limitarse a una mera cuantificación de las fibras de colágeno depositadas en el miocardio, sino que también parece fundamental el estudio de su grado de entrecruzamiento.

Hay evidencias de que tanto la FIM de reemplazo como la FIM reactiva pueden producir alteraciones en la conducción auricular asociadas con el sustrato arritmogénico característico de la FA (44–46). Por ejemplo, la presencia de parches de fibrosis que produzcan disrupción de la orientación de los cardiomiocitos puede *per se* enlentecer la conducción y facilitar la aparición de arritmias. En este sentido, se ha descrito que la FIM puede forzar una conducción en forma de zigzag, lo cual constituye un mecanismo de enlentecimiento de la conducción independiente de las alteraciones del potencial de acción (47). En el caso de la FIM reactiva, las bandas de fibrosis provocan falta de acoplamiento eléctrico entre fibras en sentido lateral. Por consiguiente, se produce un enlentecimiento o bloqueo de la conducción al propagarse el impulso en sentido transversal, aumentando la heterogeneidad en la velocidad de la conducción, otra condición asociada a la aparición de

arritmias por reentrada (Figura 6). De hecho, en pacientes con FA, la presencia de bandas gruesas de fibrosis se ha asociado a mayores tiempos de activación auricular, lo cual indica que la FIM severa produce anomalías de la conducción típicamente asociadas con un sustrato arritmogénico para reentradas (46).

Además, se ha descrito que el centro de los rotores tiende a observarse en la interface entre el tejido fibrótico y el tejido auricular normal (88) y mediante mapeo no invasivo se ha observado que la fibrosis auricular podría estabilizar los circuitos de reentrada que actúan como perpetuadores de la FA (89). De esta forma, la presencia de zonas de resistencia a la conducción, como las observadas en casos de fibrosis parcheada, pueden “anclar” ondas espirales de reentrada (90–92), facilitando la persistencia de la FA.

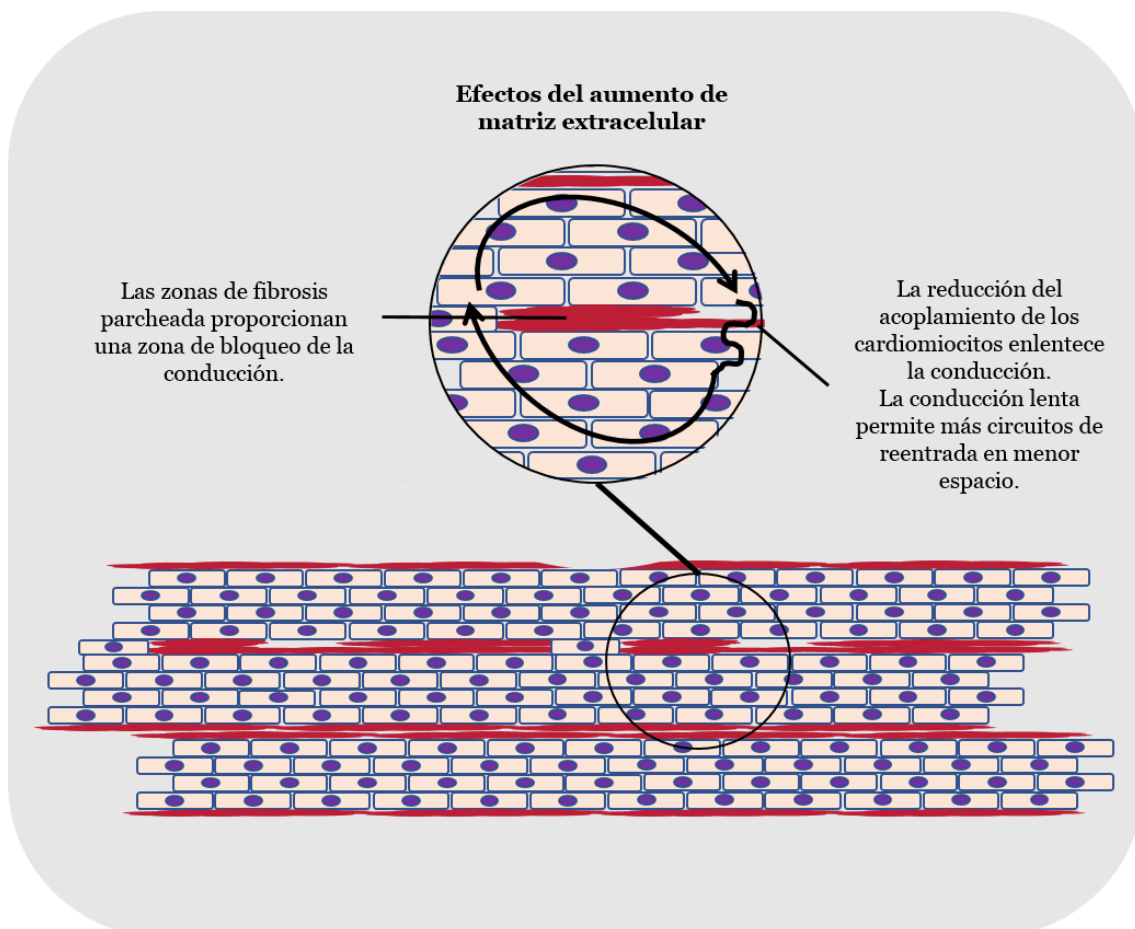


Figura 6. Efectos de la fibrosis intersticial miocárdica (FIM) en la generación de arritmias por reentrada. La FIM puede producir enlentecimiento y bloqueo de la conducción cardíaca, lo que facilita la aparición de circuitos de reentrada.

Dada la relevancia de la FIM en la FA, sería necesario avanzar en la caracterización de esta alteración histológica en los pacientes que sufren o están en riesgo de sufrir esta arritmia. En este sentido, la traslación de los conocimientos acerca de los efectos de la FIM en la aurícula a la práctica clínica de las arritmias es todavía limitado. El principal elemento limitante es que la biopsia cardíaca, el método de diagnóstico de FIM considerado como “*gold standard*”, es un método invasivo con limitaciones técnicas, hecho que hace que su práctica sea una excepción más que la regla. Por lo tanto, son necesarios métodos diagnósticos alternativos apropiados para ser implementados en la evaluación rutinaria de los pacientes con FA.

1.5. Estimación de la fibrosis auricular mediante mapas electroanatómicos

Los mapas electroanatómicos que se realizan de las aurículas se consiguen gracias a un *software* capaz de localizar en el espacio a los electrodos ubicados en los catéteres de electrofisiología. Estos catéteres se utilizan rutinariamente para conocer el origen y el mecanismo de la arritmia estudiada, y para suprimir, mediante la ablación, al foco o circuito que le da origen. Mediante dichos programas se graban y muestran las diferentes posiciones por las que ha pasado el catéter, construyendo mapas tridimensionales virtuales que permiten representar la geometría interna de las cámaras cardíacas y los vasos adyacentes. Además de caracterizar la anatomía, también posibilitan la creación de mapas de voltaje y activación, y permiten marcar la localización de puntos de interés, como los que presentan electrogramas patológicos o los sitios donde se ha realizado la ablación. De esta forma, se han convertido en una herramienta diagnóstica de uso habitual en la planificación y comprobación de líneas de ablación durante procedimientos terapéuticos de arritmias complejas.

El método convencional de mapeo durante un procedimiento de ablación de FA consiste en la realización de mapas electroanatómicos de baja densidad (aproximadamente entre 50 y 200 puntos por mapa). Estos se generan mediante la anotación manual de los electrogramas registrados con catéteres

cuadripolares de ablación y/o catéteres duodecapolares circulares. En estos casos, para guiar y comprobar el aislamiento de las venas pulmonares se introduce el catéter circular dentro de la vena pulmonar correspondiente y se observan los electrogramas registrados por el mismo.

El mapeo electroanatómico permite delimitar áreas de diferentes voltajes en la superficie endocárdica de las cámaras cardíacas. La amplitud de las señales registradas depende, entre otras cosas, de la cantidad de miocardio en contacto con el electrodo de mapeo. El tejido fibroso, a diferencia del miocardio, no presenta una actividad eléctrica cíclica significativa, por lo que existe consenso general acerca de que las zonas de bajo voltaje, asumiendo un adecuado contacto del catéter con la superficie cardíaca, se corresponden con áreas de fibrosis. Por este motivo, esta técnica se ha convertido en el método invasivo estándar para la caracterización del sustrato arrítmico auricular (93).

Si bien empíricamente se han utilizado varios valores de corte de voltaje para definir las áreas de fibrosis estimadas mediante esta tecnología, ninguno de ellos ha sido validado mediante estudios histológicos. De hecho, parece no existir un único valor de corte de voltaje por debajo del cual puede decirse que una zona presenta fibrosis. Por el contrario, diversas evidencias indican que existe una continua disminución del voltaje entre el tejido auricular sano y la cicatriz densa (94).

Es interesante señalar que la presencia de zonas de bajo voltaje (sugiriendo presencia de FIM) ha sido correlacionada con la prevalencia y recurrencia de la FA (95,96). Además, las zonas de bajo voltaje se asocian a regiones que presentan realce tardío de gadolinio en resonancia magnética cardíaca (97,98), un marcador subrogado de FIM. Verma y colaboradores (99) describieron la asociación entre la presencia de zonas auriculares de muy bajo voltaje (definidas como la ausencia de electrogramas registrados con un catéter circular multipolar) y la recurrencia de FA en 42 de 700 pacientes sometidos a aislamiento de venas pulmonares y aislamiento de vena cava superior. Observaron que la presencia de estas zonas estaba asociada a una menor fracción de eyección de ventrículo izquierdo, a un mayor tamaño auricular y a marcadores séricos de inflamación. Además, en este estudio la presencia de

zonas de bajo voltaje fue el único predictor independiente de recurrencia de FA en el análisis multivariado.

La presencia de zonas de bajo voltaje en pacientes con FA se asocia también con la inducibilidad de taquiarritmias auriculares macroreentrantes. En un estudio publicado por Masuda y colaboradores (100), se realizó un mapa electroanatómico convencional (114 ± 26 puntos por mapa) a 152 pacientes con FA previo al aislamiento de las venas pulmonares. La presencia de zonas de bajo voltaje, definidas como las áreas con voltaje menor a 0,5 mV, fue más frecuente en los pacientes con FA persistente y se asoció tanto a la inducibilidad de arritmias durante el procedimiento (FA y taquicardias auriculares macroreentrantes) como a la recurrencia de FA en el seguimiento. A pesar de ser el parámetro clásicamente utilizado, el área auricular por debajo de 0,5 mV tiene varias limitaciones. En este sentido, es probable que sólo sea capaz de detectar las regiones de fibrosis severa, siendo por lo tanto poco sensible a la hora de definir el sustrato arritmogénico (96).

Recientemente, el desarrollo de sistemas capaces de realizar mapas electroanatómicos de alta densidad ("*High density maps*" o HDM), conseguidos mediante la combinación de catéteres multipolares y algoritmos para la adquisición y anotación automática de los electrogramas registrados, ha permitido obtener mapas con más información electroanatómica que los mapas convencionales. Esto se traduce en una pormenorizada reconstrucción anatómica y un detallado mapa de voltajes (Figura 7). Además, mediante el análisis de los mapas de activación, se puede detectar rápidamente zonas de bloqueo de la conducción y zonas con persistencia de la conducción en las líneas de ablación realizadas.

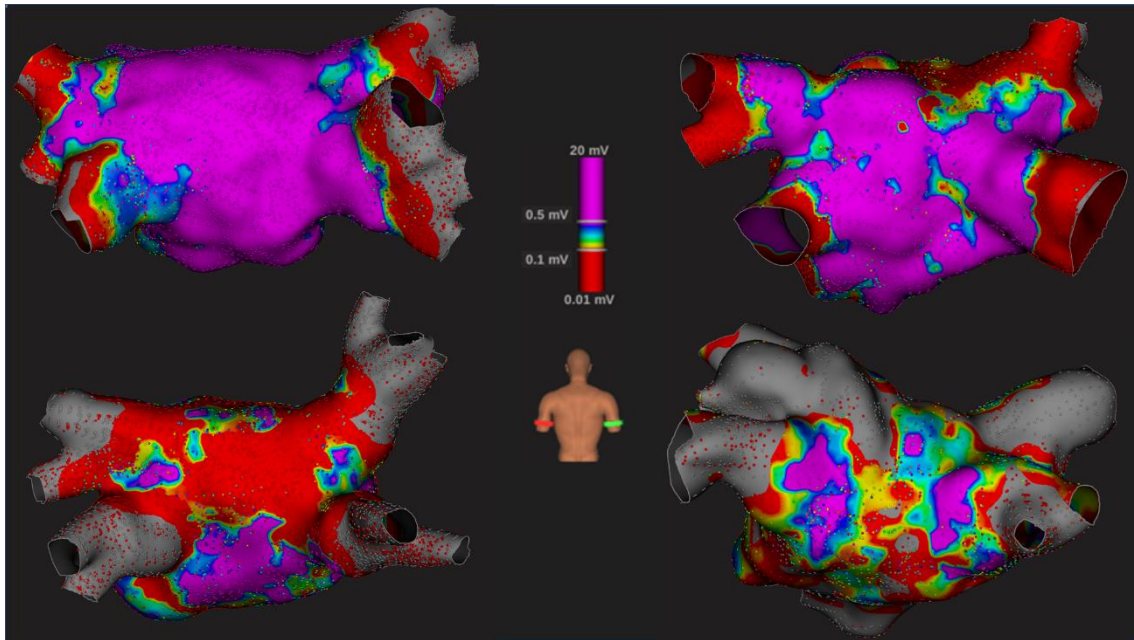


Figura 7. Ejemplo de mapas de voltaje de alta densidad. Se muestran cuatro ejemplos de casos diferentes, observándose la aurícula izquierda desde una vista posterior. Los diferentes voltajes son codificados y representados en una escala de colores (barra central), siendo en este caso el morado el tejido con mayor voltaje y el rojo y el gris los de menor voltaje. Pueden apreciarse diferentes grados de afectación auricular, desde no detectable (panel superior izquierdo) hasta severa y extensa (panel inferior derecho). mV significa milivoltios.

Con HDM, Vlachos y colaboradores (101) estudiaron 80 pacientes con FA paroxística. Se les realizó un mapa de alta densidad de aurícula izquierda (2.485 ± 1.258 puntos por mapa) y posteriormente se les realizó aislamiento circunferencial de venas pulmonares y ablación de focos extrapulmonares inducidos por isoprenalina. Observaron que la extensión del área auricular con voltaje por debajo de 0,4 mV es un predictor de recurrencia de FA y que los parámetros clínicos basales no tienen buena correlación con la presencia de bajo voltaje en los mapas auriculares.

A pesar de su evidente potencial, la contribución de los HDM a la comprensión de la fisiopatología de las arritmias auriculares y su utilidad práctica todavía están en estudio.

1.6. Estimación no invasiva de la fibrosis auricular mediante biomarcadores circulantes

Dado que el colágeno tipo I es el principal tipo de colágeno presente en el miocardio, la medición de los niveles sanguíneos de los diferentes péptidos que intervienen en su formación y metabolismo es una herramienta potencialmente útil para estimar la extensión y calidad de la FIM. Las moléculas de colágeno maduro tipo I se forman tras la escisión enzimática de los extremos C- (PICP) y N-terminal (PINP) del procolágeno tipo I (Figura 4). Se ha observado una correlación entre los niveles séricos de PICP y la cantidad de colágeno tipo I en el miocardio ventricular de pacientes con IC de origen hipertensivo, de tal manera que a mayor depósito de fibras de colágeno tipo I en el miocardio (CD+), mayores niveles de PICP en sangre (86) (Figura 8). Es interesante señalar que también se ha descrito una asociación directa y significativa entre los niveles de PICP en sangre y la extensión del depósito de colágeno en el miocardio auricular (102,103).

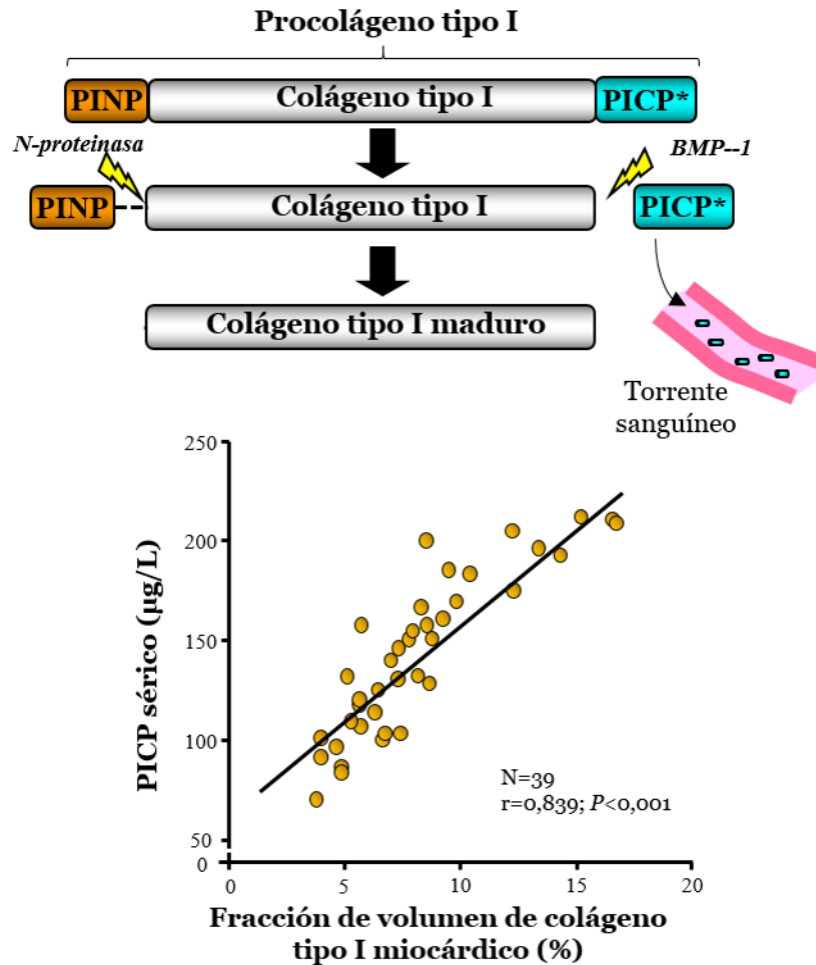


Figura 8. Reproducido de Ravassa S y colaboradores, J Hypertens 2012 (86). Asociación entre los niveles séricos del propéptido C-terminal del procolágeno tipo I (PICP) y la fracción de volumen de colágeno miocárdico. BMP-1, proteína morfogenética ósea 1; PINP, propéptido N-terminal del procolágeno tipo I.

Por otro lado, tal y como se ha mencionado previamente, el entrecruzamiento del colágeno determina la resistencia de sus fibras a la degradación por las MMP. De esta forma, a mayor entrecruzamiento del colágeno tipo I (CCL+), menor es la liberación del CITP por parte de la MMP-1. Por este motivo, la relación CITP:MMP-1 es un marcador que se correlaciona inversamente con el entrecruzamiento de las fibras de colágeno (figura 9) y permite identificar a pacientes con mayor riesgo de hospitalización por IC (85). Además, es interesante señalar que en pacientes con IC, se ha observado que una baja relación CITP:MMP-1 se asocia con un menor beneficio del tratamiento con

espironolactona (104), sugiriendo que la caracterización del CCL puede servir también para guiar el tratamiento en esta patología.

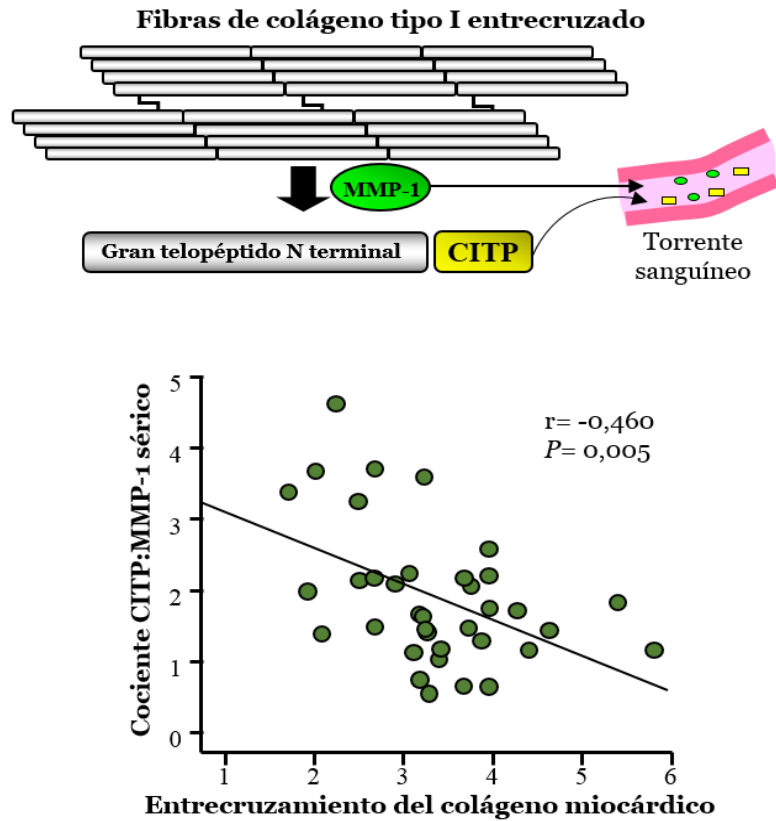


Figura 9. Modificado de López B y colaboradores, J Am Coll Cardiol 2016 (85). Asociación inversa entre el valor del cociente entre el telopéptido C-terminal del colágeno tipo I y la metaloproteínasa de matriz tipo 1 (CITP:MMP-1) y el grado de entrecruzamiento del colágeno miocárdico.

Los pacientes con IC de origen hipertensivo, que presentan un perfil sérico de biomarcadores de FIM compleja (o CCL+CD+, con valores elevados de PICP y disminuidos del cociente CITP:MMP-1), exhiben mayor presión de enclavamiento pulmonar y niveles incrementados de propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), en comparación con los pacientes que presentan un perfil indicativo de fibrosis no severa y entrecruzamiento normal (CCL-CD-) (86). Además, los pacientes con un patrón CCL+CD+ presentan mayor riesgo de hospitalización por IC o muerte de causa cardiovascular (86) (Figura 10).

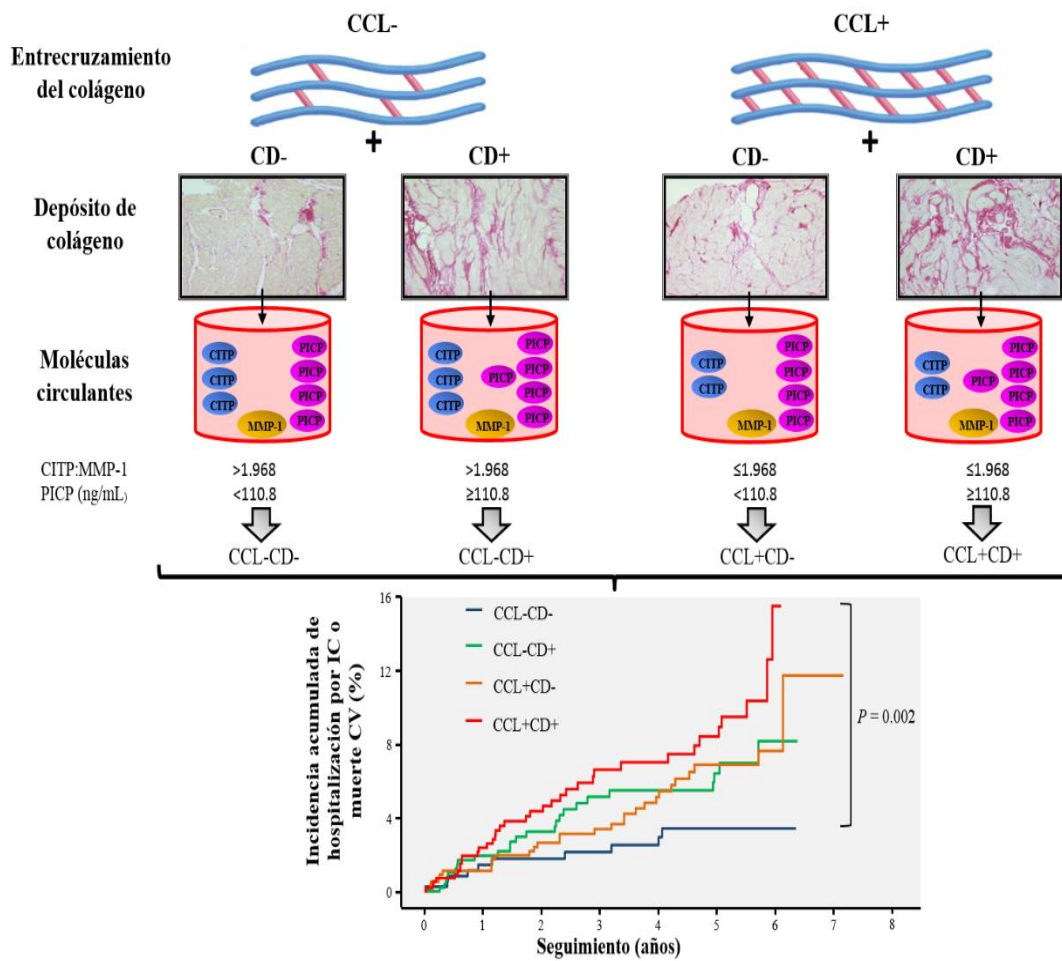


Figura 10. Modificado de Ravassa y colaboradores, Journal of Hypertension 2017 (86). En pacientes con insuficiencia cardíaca de origen hipertensivo pueden identificarse cuatro fenotipos de fibrosis miocárdica en base al perfil de biomarcadores circulantes relacionados con el entrecruzamiento (CITP:MMP-1) y el depósito de colágeno tipo I (PICP). Estos fenotipos se correlacionan con un riesgo progresivamente mayor de hospitalización o muerte cardiovascular a medida que se progresa desde un fenotipo con bajo entrecruzamiento (CCL-) y bajo depósito (CD-) de colágeno tipo I a un fenotipo con elevado entrecruzamiento (CCL+) y elevado depósito (CD+) de colágeno tipo I. CITP, telopéptido C-terminal del colágeno tipo I; MMP-1, metaloproteínasa de la matriz tipo 1; PICP, propéptido C-terminal del procolágeno tipo I; IC, insuficiencia cardíaca; muerte CV, muerte de causa cardiovascular.

1.7. Tratamiento de la fibrilación auricular

El tratamiento óptimo de los pacientes con FA requiere un abordaje integral de los múltiples problemas que pueden actuar como desencadenantes o ser consecuencia de la arritmia.

Entre otras cosas se requiere plantear la necesidad de cambios en el estilo de vida para reducir el riesgo cardiovascular global, evaluar el riesgo tromboembólico para instaurar un tratamiento antitrombótico, valorar la frecuencia cardíaca para su adecuado control y considerar la conveniencia de intentar la restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal. Este último objetivo puede perseguirse mediante el tratamiento con fármacos antiarrítmicos y/o mediante tratamientos invasivos como la ablación con catéter.

1.7.1. Tratamiento farmacológico

El tratamiento con fármacos antiarrítmicos puede restaurar el ritmo sinusal en los pacientes con FA de reciente comienzo y, utilizados como tratamiento crónico, reducen el riesgo de recurrencia de la arritmia. Sin embargo, conllevan el riesgo de reacciones farmacológicas adversas, incluida la posibilidad de facilitar la aparición de otras arritmias (105). Además, no se ha demostrado una reducción de la mortalidad con su uso crónico y algunos de ellos podrían incluso aumentarla (105). Por este motivo, se debe priorizar la seguridad (106) y antes de indicar un tratamiento farmacológico antiarrítmico a largo plazo hay que tener cuenta la severidad de los síntomas, la posibilidad de reacciones farmacológicas adversas y los deseos del paciente.

Globalmente, la eficacia de los antiarrítmicos es moderada, observándose recurrencia de la arritmia en muchos pacientes a pesar de un tratamiento adecuado. Para estos pacientes y para los que presentan efectos adversos a los fármacos antiarrítmicos existe consenso general de que la ablación con catéter es el tratamiento de elección (106).

Actualmente, el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares es el objetivo principal del procedimiento (27) y es considerado la opción más eficaz para

mantener el ritmo sinusal cuando los fármacos antiarrítmicos han provocado efectos adversos o no han sido efectivos (106,107).

1.7.2. Ablación con catéter

Desde que en 1982 Scheinman y colaboradores reportaran el procedimiento de ablación con catéter del haz de His en 5 pacientes con taquicardias supraventriculares refractarias a fármacos antiarrítmicos (108), los procedimientos percutáneos de ablación han aumentado hasta convertirse en uno de los pilares del tratamiento de la mayoría de las arritmias (Figura 11).

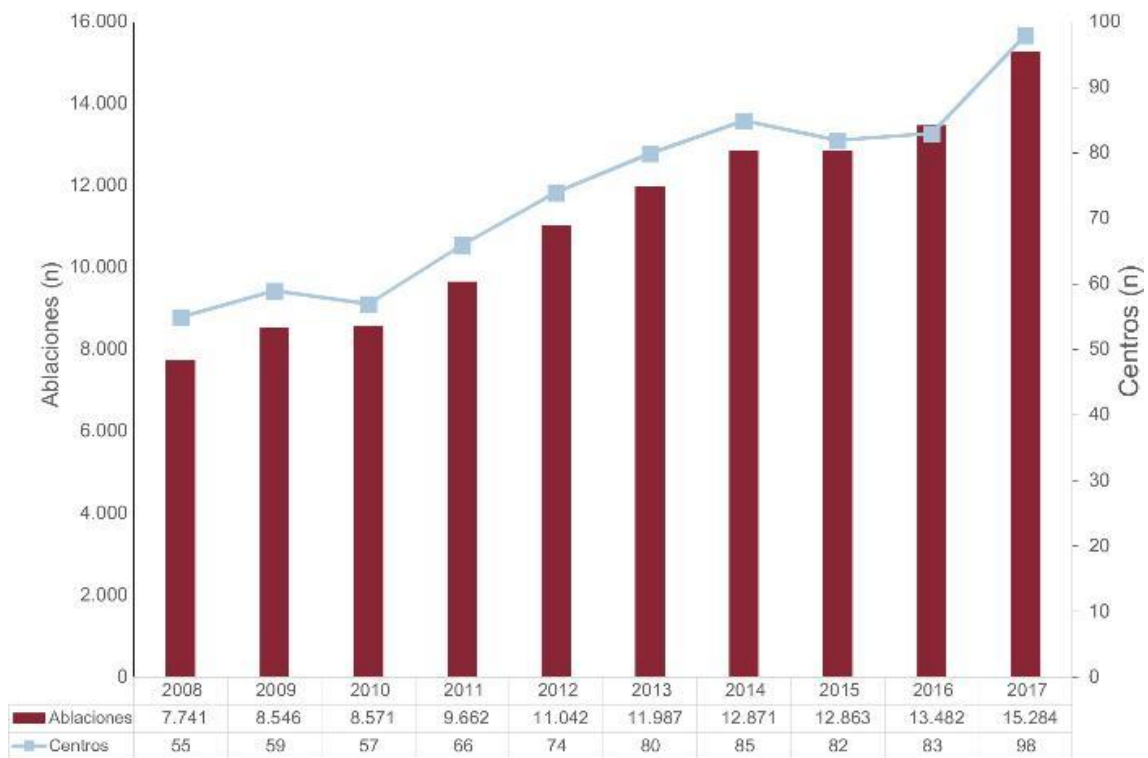


Figura 11. Reproducido de García-Fernández y colaboradores, Revista Española de Cardiología 2018 (109). Evolución del número de ablaciones anuales para el período 2008-2017 en España según el Registro Español de Ablación con Catéter publicado en el XVII Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología.

El tratamiento de la FA mediante ablación percutánea comenzó con la realización de líneas de ablación empíricas (110–112) con la intención de segmentar eléctricamente las aurículas, emulando de esta manera las técnicas quirúrgicas previamente disponibles. La descripción en 1998 de que el origen de

la arritmia desencadenante de la FA estaba en la mayoría de los casos en las venas pulmonares (38) significó un punto de inflexión en su tratamiento. La ablación de estos focos supuso una forma de acortar y hacer más seguro el procedimiento, siendo actualmente el aislamiento de las venas pulmonares la piedra angular del procedimiento de ablación de FA (27). Dado que los focos desencadenantes con frecuencia no se manifiestan durante la intervención, se impusieron técnicas que abogan por el aislamiento empírico de todas las venas pulmonares, bien sea de forma segmentaria o mediante la realización de círculos de ablación que engloban completamente su desembocadura (11).

Es posible que los focos arritmogénicos de las venas pulmonares sean múltiples (115) y que estén ubicados en el tejido venoatrial más que en las venas pulmonares en sí mismas. Por este motivo, la línea de ablación se realiza en el tejido auricular adyacente a las venas, conocido como el antro venoso (114,116,117). De esta forma también se reduce la posibilidad de estenosis de venas pulmonares como potencial complicación de la ablación. Durante el procedimiento, la eliminación de los potenciales eléctricos dentro de las venas o su disociación eléctrica de la aurícula se confirma habitualmente mediante el posicionamiento de catéteres multipolares en el interior de las mismas durante o tras la ablación (118,119).

1.7.2.i. Ablación de zonas auriculares de bajo voltaje

Además de servir como un método estimativo de la fibrosis auricular, los mapas electroanatómicos de la aurícula izquierda han sido utilizados para guiar tratamientos de ablación destinados a la modificación del sustrato arritmico mediante la homogeneización o aislamiento de las zonas de fibrosis parcheada (120–122).

Rolf y colaboradores (123) realizaron mapas electroanatómicos convencionales (115 ± 35 puntos por mapa) tras el aislamiento de las venas pulmonares a 178 pacientes. Encontraron zonas de bajo voltaje ($< 0,5$ mV) en el 26% de los pacientes, 10% en los casos de FA paroxística y 35% en los de FA persistente. En estos pacientes la ablación o aislamiento de las zonas de bajo voltaje se asoció a una menor tasa de recurrencia en comparación con un grupo control no

aleatorizado. Yamaguchi y colaboradores (124), y Kottkamp y colaboradores (120) llegaron a conclusiones similares en estudios no aleatorizados en los que combinaban el aislamiento de las venas pulmonares con la ablación o el aislamiento de las zonas auriculares de bajo voltaje.

Los resultados de estos estudios refuerzan la idea de que las áreas de bajo voltaje representan el sustrato arritmogénico de las arritmias auriculares y sugieren que la obtención de una información electroanatómica más precisa podría proporcionar datos de utilidad en el pronóstico y la estrategia de ablación de la FA.

1.7.3.ii. Limitaciones de la ablación de FA

Si bien múltiples estudios han demostrado la utilidad del aislamiento de las venas pulmonares en el tratamiento de la FA, la efectividad tras un procedimiento único es altamente variable, con unas tasas de éxito aproximadamente del 70%, pero que pueden variar entre el 50 y el 90% (99,125–132). En este sentido, el aislamiento de las venas pulmonares es suficiente para mantener el ritmo sinusal en la mayoría de los pacientes con FA paroxística (133,134), sin embargo tiene resultados subóptimos en pacientes con formas persistentes de FA.

Para mejorar los resultados se han propuesto múltiples estrategias de ablación adyuvantes al aislamiento de las venas pulmonares (Tabla 2). Sin embargo, pese a algunos resultados iniciales prometedores, ninguna se ha generalizado. Como consecuencia de esto, no está bien definida la selección de pacientes candidatos ni qué técnica utilizar en cada uno de ellos (27).

Tabla 2. Estrategias de ablación aditivas al aislamiento de las VP.

Técnica	Descripción, objetivos y limitaciones	Ref.
<i>Líneas empíricas de ablación</i>	Se han realizado empíricamente líneas de ablación en el techo auricular izquierdo y el istmo mitral, pero estudios aleatorizados no demostraron eficacia. Conllevan como riesgo un aumento potencial de taquicardias auriculares macroreentrantes por líneas de ablación incompletas.	(95,135)
<i>Stepwise approach</i>	Se realizan de forma escalonada aislamiento de VP, seguido de ablación de CFAE y de líneas empíricas hasta conversión a ritmo sinusal o taquicardia auricular. Se trata de procedimientos prolongados con aplicaciones extensas de ablación. Su eficacia a largo plazo es controvertida.	(136–138)
<i>Aislamiento de pared posterior</i>	Línea de techo uniendo las venas pulmonares superiores y línea posteroinferior uniendo las venas pulmonares inferiores. Tiene como objetivos aislar potenciales focos desencadenantes y reducir el sustrato auricular. Ha mostrado resultados discordantes entre diferentes estudios.	(139–141)
<i>Focos extra pulmonares</i>	Ablación de focos de taquicardia o extrasistolia supraventricular, espontáneos o inducidos. En la mayoría de los procedimientos no se pueden identificar y su definición no está estandarizada. Tiene además como limitación que la inducción requiere dosis altas de isoproterenol y prolonga el procedimiento.	(142,143)
<i>Aislamiento de OI</i>	Aislamiento empírico de la orejuela izquierda como posible foco desencadenante extrapulmonar. Requiere tratamiento antitrombótico permanente posterior.	(144–146)
<i>CFAE</i>	Ablación focal de zonas con electrogramas altamente fraccionados y/o con una duración mayor a 120 ms, que típicamente presentan bajo voltaje y múltiples potenciales. No es universalmente aceptado que estas zonas representen verdaderamente el sustrato arritmogénico. Se ha observado una baja eficacia a largo plazo en pacientes con FA persistente de larga duración, y en estudios aleatorizados no se demostró su eficacia.	(95,137, 147–149)
<i>Ablación de zonas fibrosas</i>	Ablación o aislamiento de zonas auriculares de bajo voltaje. Esta estrategia evitaría la conducción lenta a través de fibras miocárdicas enfermas pero viables. Sus limitaciones son que requiere mapa electroanatómico detallado y que el umbral de voltaje ha sido determinado por convención, sin ser universalmente aceptado. Sólo es aplicable a los pacientes que tienen fibrosis identificable pero no tienen fibrosis difusa.	(120,123, 150)
<i>Ablación de drivers/rotores</i>	Mapeo y ablación de zonas de actividad rápida (focal o rotacional) como potenciales focos de mantenimiento de la arritmia. Tiene como principal limitación una dificultad técnica para mapear durante FA, tanto con catéteres endocavitarios como con electrodos de superficie. Además, la actividad rotacional no es fija ni sostenida. Su eficacia no fue confirmada en estudios aleatorizados.	(151–153)
<i>Plexos ganglionares auriculares</i>	Tiene como objetivo modificar la inervación autónoma cardíaca mediante la ablación de zonas que produzcan bloqueo AV transitorio durante estimulación a alta frecuencia. Su uso es poco generalizado debido a que se han observado resultados discordantes en los estudios.	(154–157)
<i>Frecuencias dominantes</i>	Se basa en la ablación de zonas de menor longitud de ciclo durante la FA con el objetivo de eliminar potenciales <i>drivers</i> que perpetúan la arritmia. No se han observado beneficios en estudios aleatorizados.	(158,159)

Debido a la falta de evidencia sólida en su efectividad, ninguna de estas técnicas se realiza rutinariamente de forma generalizada y todas se recomiendan como indicación clase IIb (“*puede ser considerado*”) en un consenso de expertos (27). Ref, referencias; OI, orejuela izquierda; CFAE, electrogramas auriculares complejos fraccionados; VP, venas pulmonares.

Mediante la mejoría de las técnicas de ablación podrá conseguirse un aislamiento de las venas pulmonares más rápido, duradero y seguro. Sin embargo, un salto importante en la efectividad del procedimiento, especialmente para pacientes con formas persistentes de la arritmia, probablemente sólo se logrará tras una mejor comprensión de la fisiopatología de la arritmia. La descripción e interpretación del sustrato arrítmico tendrá un papel fundamental en este proceso. En este sentido, la presencia de signos de FIM en la aurícula se asocia a una peor respuesta a las intervenciones terapéuticas (96,99,101,160). Además, es importante señalar que hay evidencias que sugieren que las alteraciones del sustrato auricular no se revierten tras un procedimiento de aislamiento de las venas pulmonares aparentemente exitoso (161), lo cual parece muy relevante teniendo en cuenta que el grado de FIM se ha asociado también con el riesgo de accidente cerebrovascular (162,163).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

Como ya se ha expuesto, la FA es una arritmia de gran prevalencia que empeora la calidad de vida y predispone a graves eventos adversos. Pese a los avances conseguidos en los últimos años, los resultados de su tratamiento siguen sin ser óptimos. Un mayor conocimiento del sustrato auricular arritmogénico puede proporcionar las bases para mejorar la eficacia del tratamiento de la FA.

Los sistemas de HDM son una nueva herramienta que permite obtener información precisa acerca de las propiedades eléctricas de la aurícula izquierda. Además, se postula que su uso podría incrementar la eficacia del procedimiento de ablación con un menor riesgo de complicaciones. Sin embargo, dada su reciente incorporación a la práctica clínica, no existen protocolos específicos para su uso ni hay datos suficientes acerca de sus resultados.

Por otro lado, dado que la FIM es una alteración estructural presente en la aurícula que puede condicionar el éxito de la ablación, son necesarias herramientas que permitan detectar y fenotipar la lesión fibrótica en los pacientes con FA. En este sentido, la utilidad de los HDM para detectar áreas de bajo voltaje con la intención de estimar la cantidad y heterogeneidad de la fibrosis auricular en cada paciente no se ha explorado. Por lo tanto, a pesar de su potencial, su utilidad en la práctica clínica no está todavía establecida. Además, la detección de biomarcadores sanguíneos de cantidad y calidad del colágeno es una técnica mínimamente invasiva y de bajo coste que podría permitir fenotipar las características de la FIM en estos pacientes. Su empleo podría asimismo ser beneficioso para planificar la mejor estrategia terapéutica y monitorizar la respuesta al tratamiento en los pacientes que ya padecen la arritmia.

A tenor de lo anteriormente expuesto, se proponen las siguientes hipótesis:

- 1) Los HDM de aurícula izquierda pueden ser realizados en los procedimientos de ablación de FA de la práctica clínica habitual sin dificultar el flujo de trabajo y sin aumentar el riesgo del procedimiento.

2) Estos mapas permiten una detección precisa de los sitios de reconexión de las venas pulmonares en los casos de procedimientos repetidos de ablación de FA.

3) Los HDM permiten la detección precisa de zonas de bajo voltaje, que son sitios habituales de conducción lenta y constituyen un parámetro subrogado de la fibrosis auricular. Por lo tanto, su análisis cuantitativo es útil para predecir la evolución y recurrencia de la FA tras un procedimiento de ablación.

4) En pacientes con IC, el patrón bioquímico de FIM compleja se asocia a la presencia de FA y puede detectar a los pacientes en riesgo de sufrir la arritmia.

5) En pacientes con FA, el patrón de biomarcadores de FIM compleja se asocia con la recurrencia de FA tras su tratamiento mediante ablación con catéter.

6) En pacientes con FA, el patrón de biomarcadores de FIM compleja se asocia con la alteración de las propiedades eléctricas de la aurícula evaluadas mediante la realización de HDM.

2.2. Objetivos

En consecuencia, nuestros objetivos fueron:

1) Crear un protocolo específico para la realización de HDM en pacientes candidatos a ablación de FA, para posteriormente evaluar su seguridad y sus resultados agudos. De esta forma nos propusimos estudiar si era posible realizarlos sin afectar el flujo de trabajo habitual y analizamos las ventajas de estos mapas con respecto a los convencionales. Específicamente, estudiamos el número de puntos por mapa, el porcentaje de venas pulmonares que podían ser adecuadamente mapeadas, el volumen auricular mapeado, el tiempo del procedimiento, el éxito en el aislamiento de las venas pulmonares y las complicaciones agudas del procedimiento.

2) Estudiar la utilidad de los HDM para detectar el sitio de reconexión de las venas pulmonares en procedimientos repetidos de ablación realizados por recurrencia de FA. Para esto analizamos la capacidad de los HDM para reconocer adecuadamente los *gaps* de reconexión de las venas pulmonares en comparación con la técnica convencional. Además, se estudió el tiempo de procedimiento, el número de aplicaciones de radiofrecuencia y el tiempo de aplicación de radiofrecuencia.

3) Analizar cuantitativamente los datos de voltaje aportados por los HDM para predecir la recurrencia y evolución de la arritmia.

4) Analizar la relación entre los niveles circulantes de los biomarcadores de FIM con la prevalencia e incidencia de FA de nuevo diagnóstico en pacientes con IC de origen hipertensivo.

5) Analizar la relación entre los biomarcadores de FIM con la recurrencia de FA tras un procedimiento de ablación.

6) Analizar la relación entre los biomarcadores de FIM con las características eléctricas de la aurícula izquierda evaluadas mediante HDM en pacientes con FA.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Poblaciones de estudio

Para evaluar la factibilidad y utilidad de la realización de HDM en procedimientos de ablación de FA se incluyeron pacientes con FA sintomática paroxística o persistente a los que se les realizó ablación de FA con sistema de navegación electroanatómica de alta densidad en la Unidad de Arritmias de la Clínica Universidad de Navarra (Pamplona, España) entre julio de 2015 y febrero de 2018. La indicación del procedimiento se realizó siguiendo los consensos y guías de práctica clínica correspondientes (27,106). En los casos en los que se utilizó un grupo de control para comparar los resultados, se utilizó un grupo de pacientes sometidos a procedimientos de ablación de FA en los cuales se realizó un mapa convencional de baja densidad de puntos.

Para estudiar la relación entre los niveles circulantes de los biomarcadores de FIM con la prevalencia e incidencia de FA se incluyeron consecutivamente pacientes con IC de origen hipertensivo en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Donostia (San Sebastián, España) entre 2002 y 2010.

Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar en los estudios y los comités de ética de las instituciones implicadas en el reclutamiento de los pacientes (CEIC del Hospital Universitario de Donostia y CEIC de la Clínica Universidad de Navarra) aprobaron los protocolos correspondientes. Los estudios fueron realizados de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

En todos los casos en los que se realizó un procedimiento de ablación, el seguimiento se realizó de acuerdo con nuestra práctica habitual, con visitas programadas a los 3, 6 y 12 meses después del procedimiento con Holter y ECG en cada una de ellas, y visitas adicionales en caso de presentar cualquier síntoma de arritmia. Todos los procedimientos se realizaron bajo sedación consciente y si el paciente se encontraba en FA se realizó cardioversión eléctrica antes de comenzar el mapa. A todos los pacientes se les realizó una tomografía computarizada cardíaca con contraste previo al procedimiento. A partir de estas imágenes se realizó una segmentación y reconstrucción tridimensional de la aurícula izquierda para caracterizar su anatomía y descartar la presencia de trombos intraauriculares.

A los pacientes con IC se les realizó seguimiento clínico de acuerdo con la práctica habitual. El estado vital de estos pacientes se comprobó mediante la historia médica registrada en la base de datos de la Seguridad Social y en caso de no acudir a las citas programadas se contactó telefónicamente con sus familiares.

Población en el estudio 1: Ablación de FA guiada por HDM con un nuevo sistema de navegación no fluoroscópica (164).

Se incluyeron 124 pacientes a los que se les realizó aislamiento de las venas pulmonares como tratamiento de la FA, en 62 de ellos (50%) guiado por mapas auriculares de alta densidad y en 62 (50%) por mapas convencionales. Los pacientes del grupo de alta densidad presentaron una edad media de 63,8 años, 28 (45,1%) eran mujeres, con FA paroxística en el 59,6% de los casos y con antecedente de ablación de FA previa en el 27,4% de los casos.

Población en el estudio 2: Identificación de los sitios de reconexión de las venas pulmonares con HDM (165).

Se incluyeron 56 pacientes consecutivos sometidos a un procedimiento repetido de aislamiento de las venas pulmonares utilizando HDM. Dos pacientes fueron excluidos del estudio debido a que no presentaban ninguna vena pulmonar reconectada, de forma que finalmente se analizaron los resultados de 54 procedimientos. En un paciente de este grupo, debido a la inducción frecuente de episodios de FA durante el procedimiento, se realizaron mapas parciales de cada una de las venas pulmonares (en vez de un mapa de la aurícula completa), seguido de ablación durante ritmo sinusal según el protocolo del estudio. Los pacientes presentaron una edad media de 66,2 años, 40 (74,0%) eran hombres y con FA paroxística en el 74,0% de los casos.

Como grupo de comparación se utilizó una cohorte de 54 pacientes consecutivos sometidos a re ablación de FA utilizando mapas electroanatómicos convencionales.

Población en el estudio 3: Amplitud y heterogeneidad del voltaje de la aurícula izquierda y recurrencia de FA tras un procedimiento de ablación (166).

Se incluyeron 98 pacientes sometidos a ablación de FA a los cuales se les realizó un HDM de la aurícula izquierda antes de la ablación. La edad media fue de 64,5 años, 32,7% eran mujeres, con FA paroxística en el 59,2% de los casos y persistente en el 40,8%. Un 41,8% de los pacientes se habían sometido a un procedimiento previo de aislamiento de venas pulmonares. Además, se incluyó una cohorte independiente de 41 pacientes sin procedimientos previos de ablación en aurícula izquierda para comprobar prospectivamente los hallazgos principales observados en la cohorte principal. Los episodios de fibrilación u otro tipo de taquicardia auricular de más de 30 segundos que ocurrieran tras un período de *blanking* de 3 meses fueron considerados para el análisis.

Población en el estudio 4: Biomarcadores de FIM y FA en pacientes con IC (167).

Se incluyeron 242 pacientes consecutivos con historia de hipertensión arterial crónica, cardiopatía hipertensiva e IC que acudieron al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Donostia entre 2002 y 2010. Presentaban una edad media de 72,8 años (rango 31 a 90) y un 47,11% eran mujeres. El diagnóstico de IC se realizó 2,3 años de media antes de la inclusión en el estudio (rango 0,04 a 21,6) y se basó en la presencia de al menos un criterio mayor y dos criterios menores de Framingham, con al menos un ingreso hospitalario previo por IC. Los pacientes con cardiopatía estructural de otro origen y los que tenían antecedentes, síntomas o hallazgos sugestivos de cardiopatía isquémica fueron excluidos del estudio. También se excluyeron los pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3-5 y los diagnosticados de diabetes mellitus.

Se consideró como diagnóstico de FA la presencia de electrocardiogramas o Holter con episodios de esta arritmia que duraran más de 30 segundos como es práctica habitual. También se evaluaron las dimensiones cardíacas, masa ventricular y función diastólica y sistólica mediante ecocardiograma doppler.

Dos cardiólogos, ciegos a los datos ecocardiográficos y bioquímicos, adjudicaron el evento objetivo según los criterios preespecificados.

Población en el estudio 5: Biomarcadores de FIM y recurrencia de FA tras un procedimiento de ablación (167).

Se incluyeron prospectivamente a 150 pacientes consecutivos sometidos a ablación por FA paroxística o persistente entre 2015 y 2017 en la Unidad de Arritmias de la Clínica Universidad de Navarra. Presentaban una edad media de 64,2 ($\pm 9,5$) años y un 67,3% de los pacientes eran hombres. En el 57,3% de los casos la FA era paroxística al momento del procedimiento y en un 42,7% era persistente. El seguimiento de los pacientes se realizó siguiendo la práctica habitual de nuestro centro, con visitas a los 3, 6 y 12 meses tras la ablación, con realización de *holter* de electrocardiograma en cada visita, y visitas adicionales en caso de presentar síntomas sugestivos de arritmias. Los episodios de fibrilación u otro tipo de taquicardia auricular de más de 30 segundos que ocurrieran tras un período de *blanking* de 3 meses fueron considerados para el análisis.

Población en el estudio 6: Biomarcadores de FIM y voltaje de la aurícula izquierda en pacientes con FA (167).

Se incluyeron 71 pacientes programados para ablación de FA como parte de un subgrupo de la cohorte utilizada para el objetivo número 5. En este subgrupo, además de la extracción de muestras de sangre para el estudio de biomarcadores, se realizó un HDM previo a la ablación.

3.2. Protocolo de mapeo y ablación con mapas electroanatómicos convencionales

En este grupo se realizó un mapa electroanatómico convencional de la aurícula izquierda guiado por sistema Ensite Velocity (St. Jude Medical) con un catéter diagnóstico multipolar circular de radio variable Reflexion Spiral (St. Jude Medical). Posteriormente mediante software Ensite Verismo (St. Jude Medical)

se realizó la fusión del mapa obtenido con la reconstrucción tridimensional de la aurícula izquierda segmentada a partir de la tomografía computada.

Se realizó aislamiento de las venas pulmonares con catéter de ablación irrigado de 4 mm con sensor de contacto TactiCath (St. Jude Medical). En caso de ser un primer procedimiento se realizó aislamiento circunferencial de las venas pulmonares mediante técnica estándar de ablación punto a punto. En caso de ser un procedimiento repetido de ablación se realizó aislamiento segmentario guiado por el análisis de la secuencia de activación de un catéter multipolar circular posicionado en el antro de la vena pulmonar de acuerdo con la técnica habitual. En estos casos la definición de reconocimiento exitoso del gap de reconexión de las venas fue la misma que la utilizada en el grupo de HDM (ver punto 3.3).

En todos los casos el aislamiento de las venas pulmonares se confirmó mediante la introducción y despliegue del catéter circular en la unión de cada una de las venas pulmonares con la aurícula izquierda. En caso de confirmar bloqueo de entrada, se realizó estimulación desde los electrodos del catéter circular para confirmar bloqueo de salida.

3.3. Protocolo de mapeo y ablación con mapas electroanatómicos de alta densidad

Para realizar los HDM de la aurícula izquierda se posicionó un catéter diagnóstico decapolar convencional en el seno coronario para estimulación, como referencia anatómica y eléctrica para el rastreo por impedancia. El acceso a la aurícula izquierda se realizó mediante doble punción transeptal, una para el catéter multipolar Intellamap Orion (Boston Scientific Corporation) y otra para el catéter de ablación, ambos a través de vainas deflectables (Agilis, St. Jude Medical; o DiRex, Boston Scientific Corporation). Se administró heparina no fraccionada tras la punción transeptal para mantener durante el procedimiento un tiempo de coagulación activado entre 300 y 350 segundos y se mantuvo además una infusión continua de suero heparinizado (1 U/ml) a través de la luz central del catéter IntellaMap Orion a razón de 1 ml/minuto para prevenir la formación de trombos.

El mapa de la aurícula izquierda se realizó con el catéter IntellaMap Orion durante estimulación auricular desde el seno coronario proximal a una longitud de ciclo de 550 ms. El IntellaMap Orion es un catéter con forma de cesta-balón desplegable que contiene 64 electrodos de 0,4 mm² de superficie cada uno, con un espacio interelectrodo de 2,5 mm. Se utilizó el sistema de mapeo de alta densidad Rhythmia Mapping System (Boston Scientific Corporation), el cual seleccionó automáticamente los latidos apropiados y los electrogramas de acuerdo con criterios predefinidos. Los criterios iniciales fueron los siguientes: estabilidad en la longitud de ciclo con una tolerancia de 10 ms; referencia de propagación con una tolerancia de 5 ms; ciclo respiratorio aceptando solo latidos durante la fase espiratoria; *Motion* = 1 mm; *Stability* = 0,25; *Tracking* = 3. Los electrogramas bipolares fueron filtrados entre 40 y 400 Hercios. Para los mapas de voltaje, la escala se ajustó para que se consideraron como áreas de bajo voltaje las que presentaban electrogramas menores a 0,3 mV y como áreas de voltaje normal, las que presentaban electrogramas mayores a 0,5 mV. Los electrogramas fueron clasificados de acuerdo con el voltaje medido de pico a pico de cada electrograma. Para reducir la posibilidad de la medición de electrogramas de campo lejano, solo los puntos localizados a menos de 2 milímetros de la superficie del mapa fueron considerados para el análisis. En todos los casos se prestó especial atención a realizar un mapa de muy alta densidad de puntos a nivel de los antrós venosos mediante el movimiento lento y la rotación del catéter IntellaMap Orion. La exploración de la región septal se realizó mediante una suave retirada del catéter IntellaMap Orion en posición de máxima apertura hasta encontrar la resistencia ofrecida por el septo interauricular.

Para la ablación se utilizó en todos los casos un catéter de ablación irrigado de 4 mm, Blazer OI (Boston Scientific Corporation) o IntellaNav OI (Boston Scientific Corporation).

En pacientes sin antecedentes de ablación previa de FA, se realizó aislamiento circunferencial de las venas pulmonares construyendo, mediante técnica estándar de ablación punto a punto, una circunferencia amplia que englobaba las venas homolaterales y realizando líneas adicionales entre venas.

En pacientes con antecedente de aislamiento previo de las venas pulmonares se analizaron los mapas de voltaje y activación para detectar las zonas de reconexión (*gaps*) de las venas pulmonares reconectadas. Estos *gaps* se definieron inicialmente como el área de la vena pulmonar de activación más precoz con voltaje mayor a 0,3 mV.

Para detectarlos, una vez finalizado el mapa de alta densidad, en cada vena pulmonar reconectada analizamos la propagación del frente de activación para buscar el paso a través de la línea de ablación previa. Analizamos también el mapa de voltaje para observar zonas de voltajes intermedios o elevados dentro de la línea de ablación previa, indicativos de tejido miocárdico viable y por lo tanto sugestivos de reconexión a ese nivel (Figura 12).

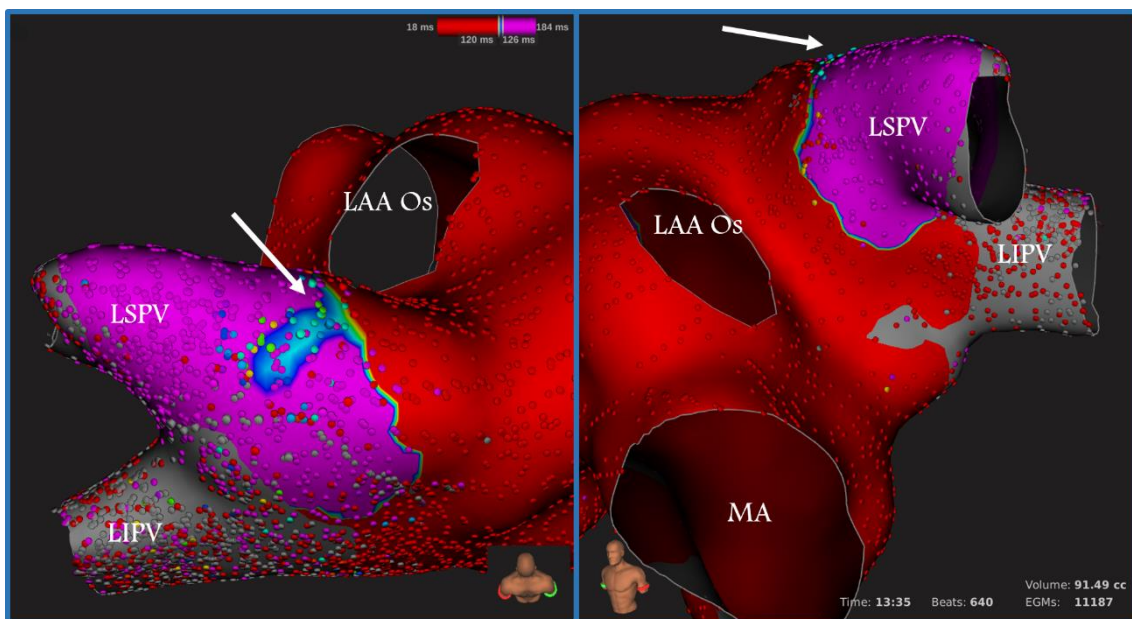


Figura 12. Reproducido de García-Bolao y colaboradores, Europace 2018 (165). Vista superior (panel izquierdo) y oblicua anterior izquierda (panel derecho) de un mapa de activación para la detección del sitio de reconexión de la vena pulmonar superior izquierda (LSPV). El gap de reconexión se observa en la cara superior del antro venoso (flecha blanca). Se observa también la vena pulmonar inferior izquierda (LIPV) que persiste aislada. LAA Os: Ostium de la orejuela izquierda; MA: Anillo mitral.

Sobre las zonas sospechosas posicionamos la sonda virtual del sistema para observar el potencial local y confirmar la propagación local de proximal a distal, evitando la consideración de potenciales de campo lejano (Figura 13).

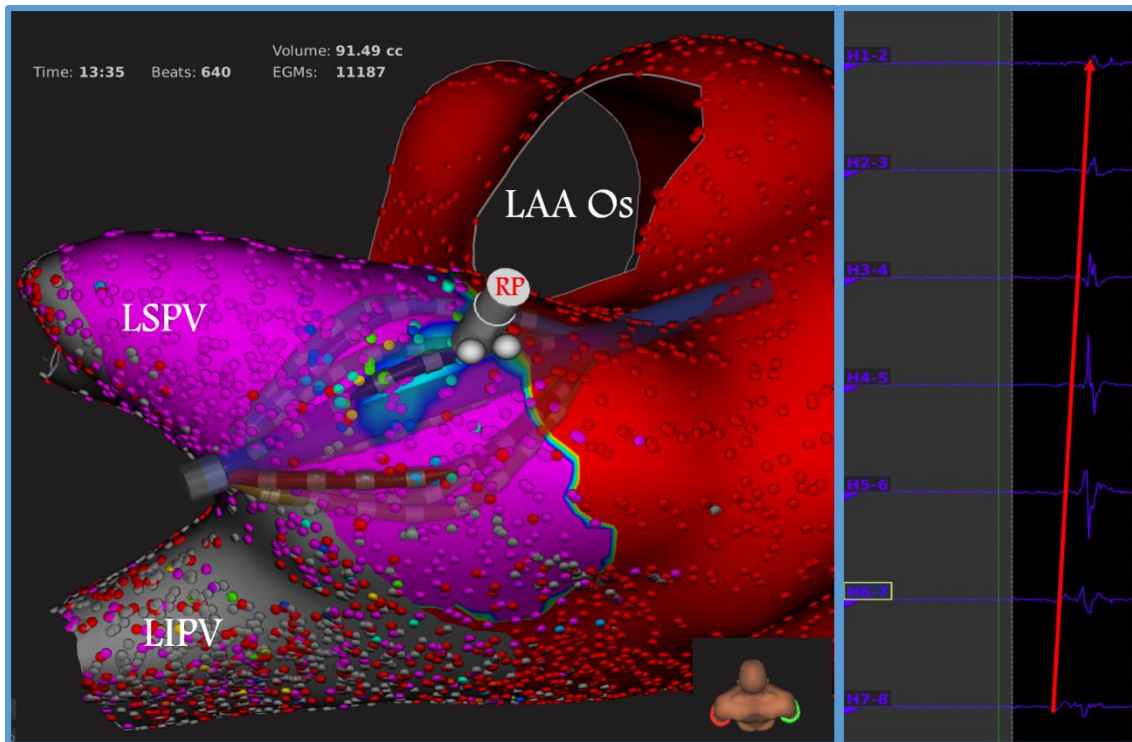


Figura 13. Reproducido de García-Bolao y colaboradores, Europace 2018 (165). En el panel izquierdo se observa el mismo mapa que en la figura anterior. Tras la detección del gap se puede utilizar la sonda virtual (RP) para observar los electrogramas locales y la posición del catéter de mapeo en el momento que fueron registrados dichos electrogramas. En el panel derecho se observan los electrogramas registrados por el *spline* morado. Se observa progresión del frente de activación de proximal a distal de la vena correspondiente (flecha roja). LAA Os: Ostium de la orejuela izquierda; LSPV: Vena pulmonar superior izquierda; LIPV: Vena pulmonar inferior izquierda.

Posteriormente a la determinación del sitio de reconexión, en todos los casos, se realizó ablación focal a este nivel. Se consideró que la identificación de los *gaps* era exitosa en caso de que tras una única aplicación a este nivel se observara el aislamiento de la vena pulmonar correspondiente o que se observara un retraso en el potencial venoso de 10 o más ms con cambio en el patrón de activación de la vena.

Durante el aislamiento de las venas pulmonares el catéter IntellaMap Orion se posicionó en la porción proximal de la vena correspondiente y se expandió hasta su posición nominal. En caso de interferencia mecánica o eléctrica con el catéter de ablación, se avanzó el catéter IntellaMap Orion hacia una posición más distal.

En todos los casos el aislamiento se confirmó mediante la expansión del catéter IntellaMap Orion dentro de la vena pulmonar correspondiente hasta alcanzar su mayor diámetro o hasta observar deformación de la cesta del catéter por contacto con las paredes venosas. En caso de confirmar bloqueo de entrada, se realizó estimulación desde los electrodos ecuatoriales del catéter IntellaMap Orion para confirmar bloqueo de salida.

3.3.1. Análisis cuantitativo de los mapas electroanatómicos de alta densidad

Para cada paciente se adquirió un HDM de la aurícula izquierda previo a la ablación. A partir de estos mapas se procesaron los datos para realizar un análisis matemático del voltaje auricular. Antes de empezar el análisis, se extrajeron la orejuela y las venas pulmonares del mapa. En caso de aislamiento de venas pulmonares realizado en un procedimiento previo a este estudio, las líneas previas se eliminaron junto con las venas correspondientes. Posteriormente, los datos fueron convertidos a un formato compatible con el programa MATLAB (The Mathworks Inc, Natick, Mass.) para el análisis posterior. Tras el procesamiento, los mapas se configuraron como una superficie geométrica en tres dimensiones definida por una red triangular. El número medio de triángulos formados por mapa fue de 16.990 (± 4.578), que presentaron una superficie media de un milímetro cuadrado. La distribución de las superficies de los triángulos siguió aproximadamente una distribución Gaussiana. El valor de los potenciales bipolares fue expresado en mV en cada vértice.

De cada mapa se calcularon los siguientes parámetros: 1) El valor del voltaje medio (V_m) espacial de todos los electrogramas bipolares, 2) El valor absoluto de la pendiente calculada por interpolación lineal del histograma de los voltajes (V_{slope}), donde se representó la frecuencia relativa en escala logarítmica en el eje

vertical y el potencial bipolar en el eje horizontal, y 3) El porcentaje del total de área por debajo de 0,1, 0,4, 0,5, 0,8 y 0,9 mV.

Dado que todos los valores del V_{Slope} fueron negativos, se consideró el valor absoluto. De esta forma, a mayor pendiente, mayor valor de V_{Slope} . Por lo tanto, un V_{Slope} elevado se traducía en una mayor diferencia entre los voltajes elevados y los voltajes bajos. De esta manera, el V_{Slope} reflejaba la distribución exponencial que típicamente siguen los voltajes auriculares en las escalas descritas. Además, se comprobó que los correspondientes R^2 fueran apropiados y que el intervalo de confianza al 95% para la estimación del V_{Slope} fuera estrecho. Se utilizó el comando “hist(y,M)” de Matlab para el método de agrupamiento, con el número M establecido en 50 para todos los conjuntos de datos analizados. La anchura de cada barra fue establecida de la forma predeterminada por el sistema y fue prácticamente constante en el rango de la variable horizontal. A partir del histograma creado se utilizó la interpolación lineal para calcular la pendiente, que se expresó en mV^{-1} (Figura 14).

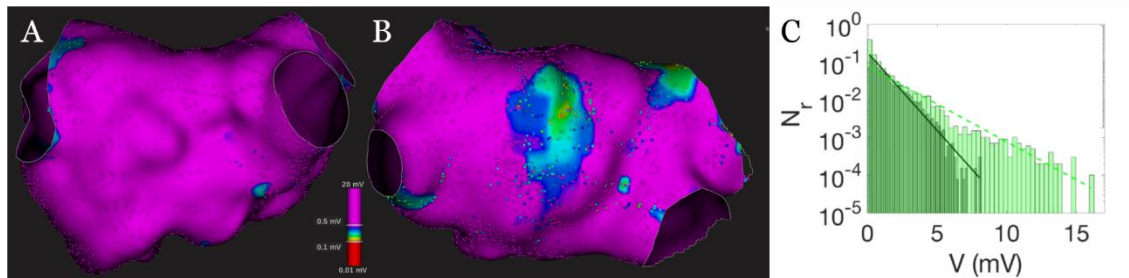


Figura 14. Ejemplos de mapas de aurícula izquierda de alta densidad con sus correspondientes histogramas de voltaje. En los paneles A y B se observan dos mapas desde una vista posterior, que presentan similar voltaje medio (1,21 y 1,19 mV, respectivamente) pero diferente V_{Slope} (0,46 y 0,95, respectivamente). En el panel C se observan los histogramas con sus respectivas pendientes de A (verde claro) y B (verde oscuro). N_r , frecuencia relativa; mV, milivoltios; V, voltaje.

3.4. Determinación de biomarcadores de fibrosis miocárdica

Se extrajeron muestras de sangre periférica para el análisis de biomarcadores circulantes. Se midieron el PICP, CITP y MMP-1.

El PICP se determinó mediante un inmunoensayo enzimático (EIA, MicroVue CICP, Quidel Corporation). Los coeficientes de variación inter e intra ensayo fueron 5,9% y 9,7% respectivamente. El límite de detección fue de 0,2 ng/mL.

El CITP se determinó mediante un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, Orion Diagnostica). Los coeficientes de variación inter e intra ensayo fueron 9,4% y 11,2% respectivamente. El límite de detección para el CITP fue de 0,3 µg/L.

Los niveles séricos de MMP-1 fueron determinados mediante un ELISA (GE Healthcare). Los coeficientes de variación inter e intra ensayo fueron 12,9% y 11,2% respectivamente. El límite de detección fue de 1,7 ng/mL.

El cociente CITP:MMP-1 se calculó para cada paciente con los valores de CITP y MMP-1 expresados en molaridad el según lo descrito previamente (85).

Además de los biomarcadores de FIM, el NT-proBNP fue medido en la cohorte de pacientes con IC utilizando inmunoanálisis por quimioluminiscencia automatizado (Roche Diagnostics). Su límite de detección fue de 5 pg/mL y el coeficiente de variación inter ensayo fue de 3%.

3.5. *Análisis estadístico*

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se expresaron como números y porcentajes. Para el análisis estadístico la normalidad fue demostrada mediante test de Shapiro-Wilks o Kolmogorov-Smirnov. Las variables distribuidas de forma no paramétrica fueron evaluadas tras transformación logarítmica. Para detectar diferencias en datos no pareados entre 2 grupos se utilizó la prueba t de Student tras demostrar la normalidad. En caso de no haber normalidad de los datos se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Las diferencias entre tres grupos de sujetos se evaluaron mediante ANOVA de una vía seguido de test de Fisher tras comprobar la normalidad. En caso de no cumplirse la normalidad se utilizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis seguido de un test de U de Mann-Whitney. Para variables categóricas se compararon los grupos utilizando la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se utilizaron test de tendencia lineal para evaluar cualquier tendencia

entre los diferentes grupos. Las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) permitieron explorar la capacidad de discriminación de los parámetros estudiados respecto a la recurrencia de FA. Los valores de corte seleccionados correspondían a los respectivos índices Youden. Para evaluar la independencia de las asociaciones se utilizaron modelos de regresión logística multivariable tras ajustar por covariables relevantes seleccionadas de forma escalonada eliminando la covariable menos significativa en cada paso hasta que todas tuvieran un valor de P menor a 0,1. La multicolinealidad se evaluó mediante el factor de variación de la inflación. La calibración de los modelos logísticos se evaluó utilizando la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

El tiempo hasta un episodio de FA de nueva aparición se representó utilizando las curvas de Kaplan-Meier para los diversos grupos de pacientes, empleando la prueba de *log-rank* para evaluar la significación estadística. Los pacientes que no presentaron el evento se censuraron en la fecha de su último seguimiento. Se utilizaron los modelos de riesgo competitivo de Fine-Gray para la incidencia de FA, considerando la muerte como evento competitivo.

El tiempo hasta la recurrencia de FA se representó utilizando las curvas de Kaplan-Meier (con un período de *blanking* de 3 meses tras el procedimiento) empleando la prueba de *log-rank* para evaluar la significación estadística. Se utilizó la regresión múltiple de Cox para calcular las razones de riesgo de la futura recurrencia de FA, ajustando por covariables. Para todos los análisis longitudinales se realizó ajuste por covariables relevantes con $P < 0,1$ en el análisis univariado. El riesgo proporcional y los supuestos de riesgo se verificaron utilizando los residuales de Schoenfeld para cada modelo.

El valor añadido de los biomarcadores en la predicción de la recurrencia de FA se evaluó mediante índice C de Harrell y mediante índice de reclasificación neta continua (NRI). La varianza para las estimaciones del índice C de Harrell se calculó utilizando el método *jackknife* con el paquete Stata "somersd". Las varianzas para las estimaciones del NRI fueron calculadas utilizando *bootstrapping* (1000 repeticiones) con el comando "incrisk" de Stata. La significación estadística fue establecida con un valor de P de 0,05 bilateral. Los

Material y métodos

análisis estadísticos se realizaron con SPSS versiones 15.0 y 22.0 (IBM, Armonk, New York) y STATA versión 12.1 (StataCorp, College Station, Texas).

4. RESULTADOS

4.1. Ablación de fibrilación auricular guiada por mapas electroanatómicos de alta densidad con un nuevo sistema de navegación no fluoroscópica

En este trabajo (164) se describió el protocolo y se analizaron los resultados inmediatos del procedimiento de un grupo de pacientes a los que se les realizó una ablación de FA guiada por HDM. Este grupo se comparó con un grupo control de pacientes en los cuales se realizó un mapa electroanatómico convencional. Las características basales de los grupos de HDM y de mapas convencionales se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Características basales de los grupos de HDM y de mapas convencionales.

<i>Características basales</i>	<i>HDM (n=62)</i>	<i>Convencional (n=62)</i>	<i>P</i>
<i>Edad (años)</i>	63,8	64,6	0,6
<i>Sexo (V/M)</i>	34/28	39/23	0,1
<i>Tipo de FA (paroxística/persistente)</i>	37/25	39/23	0,7
<i>Reprocedimiento, n (%)</i>	17 (27,4)	18 (29,0)	0,8
<i>CHA₂DS₂-VASc (mediana)</i>	2	2	0,7
<i>FEVI (%)</i>	64,7	62,8	0,1
<i>Diámetro AI (mm)</i>	40,2	41,5	0,3
<i>Anatomía estándar de las VVPP, n (%)</i>	47 (75,8)	49 (79,0)	0,6

Datos publicados en Revista Española de Cardiología 2017 (164). HDM se refiere al grupo de mapas de alta densidad y Convencional al grupo de mapas electroanatómicos convencionales. V, varón; M, mujer; FA, fibrilación auricular; n, número de pacientes; CHA₂DS₂-VASc, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, edad ≥ 75 años (doble), diabetes mellitus, ictus (doble), enfermedad vascular, edad 65-75 años, sexo femenino; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AI, aurícula izquierda; mm, milímetros; VVPP, venas pulmonares.

En el grupo HDM el catéter multipolar IntellaMap Orion se posicionó adecuadamente en el interior de 246 de 247 (99,59%) de las venas pulmonares presentes, lo cual fue significativamente superior a lo conseguido en el grupo

control con catéter multipolar circular (240 de las 251 venas pulmonares presentes, 95,61%; $p=0,04$) pese a que el número de variantes anatómicas observadas en el TAC previo era similar (24,1 y 20,9%, $P=0,668$) (Figura 15).

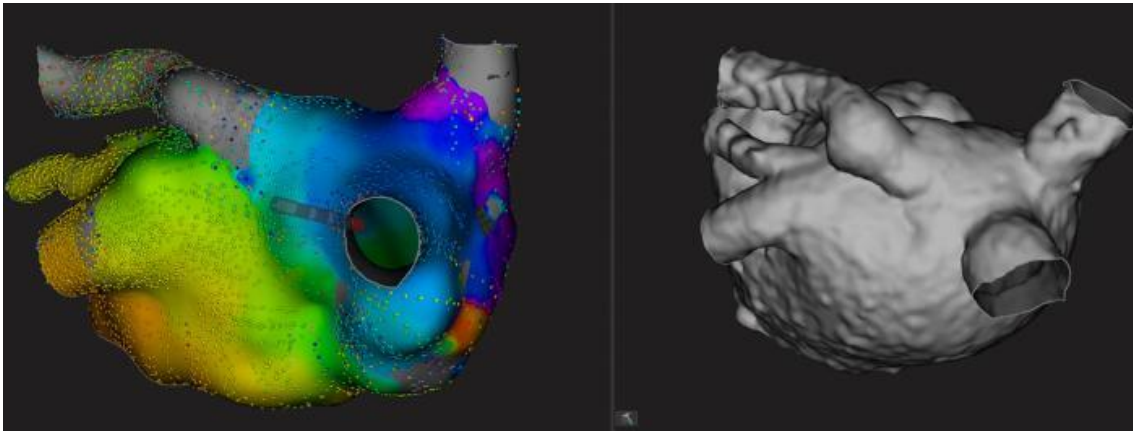


Figura 15. Reproducido de Ballesteros y colaboradores, Revista Española de Cardiología 2017 (164). Vista posterior de la aurícula izquierda. Puede observarse la precisión en la reproducción anatómica del mapa electroanatómico de alta densidad (panel izquierdo) comparándolo con la reconstrucción tridimensional de la tomografía computarizada (panel derecho). Se observa una variante anatómica en la salida de la vena pulmonar superior izquierda desde el techo auricular, que no fue impedimento para realizar el mapa.

El número de puntos válidos por mapa fue muy superior en el grupo HDM en el cual se obtuvieron de media (\pm desviación estándar) 12.125 ± 2.826 puntos, significativamente superior a lo conseguido en el grupo de mapas convencionales (133 ± 21 ; $P < 0,001$).

En el grupo HDM el aislamiento eléctrico se consiguió en el 99,5% de las VP mapeadas, sin observarse diferencias estadísticamente significativas al compararlo con el grupo control ($P=0,8$). Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos de comparación en el tiempo medio de procedimiento (149 ± 21 minutos en el grupo HDM versus 145 ± 30 minutos en el grupo control; $P=0,412$). Por el contrario, el tiempo total de fluoroscopia fue significativamente superior en el grupo HDM (28 ± 9 minutos) en comparación con el grupo control (24 ± 7 minutos; $P=0,038$). El análisis de los datos de los últimos 31 pacientes reclutados para cada grupo no mostró diferencias

significativas entre ambos (25 ± 9 minutos en el grupo HDM y 24 ± 9 minutos en el grupo control; $P=0,722$).

En el ecocardiograma post procedimiento se observó derrame pericárdico sin taponamiento cardíaco en un paciente del grupo HDM, que aumentó de volumen por lo que fue tratado de forma efectiva mediante pericardiocentesis. Otro paciente de este grupo presentó hematoma femoral significativo, que fue resuelto mediante compresión local sin necesidad de intervención quirúrgica. En el grupo control se observó taponamiento cardíaco en un paciente, tratado de forma efectiva mediante pericardiocentesis, y pericarditis sin derrame en otro paciente. No se observaron otros eventos adversos significativos. Las diferencias entre ambos grupos en el número total de complicaciones no fueron estadísticamente significativas.

4.2. Identificación de los sitios de reconexión de las venas pulmonares con mapas electroanatómicos de alta densidad

Con el fin de estudiar los beneficios de la utilización de HDM en procedimientos repetidos de ablación de FA, comparamos dos grupos de 54 pacientes cada uno (165). En uno se identificaron los *gaps* de reconexión de las venas pulmonares mediante el análisis de los HDM y en el otro (que se utilizó como grupo control) mediante la técnica convencional de análisis de la secuencia de activación de un catéter multipolar circular posicionado dentro de la vena pulmonar. No se observaron diferencias significativas en las características basales de ambos grupos (Tabla 4).

Tabla 4. Características basales de los grupos de HDM y de mapas convencionales.

Características basales	HDM (n=54)	Convencional (n=54)	P
Edad (años)	66,2	64,4	0,3
Sexo (V/M)	40/14	37/17	0,6
Tipo de FA (paroxística/persistente)	40/14	37/17	0,6
CHA ₂ DS ₂ -VASc (mediana)	2	2	0,8
FEVI (%)	63,3	64,6	0,3
Diámetro AI (mm)	43,0	42,1	0,1
Crioablación previa (%)	7,4	9,2	0,7
Más de un procedimiento previo	3	2	0,6

Datos publicados en Europace 2018 (165). HDM se refiere al grupo de mapas de alta densidad y Convencional al grupo de mapas electroanatómicos convencionales. V, varón; M, mujer; FA, fibrilación auricular; n, número de pacientes; CHA₂DS₂-VASc, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, edad \geq 75 años (doble), diabetes mellitus, ictus (doble), enfermedad vascular, edad 65-75 años, sexo femenino; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AI, aurícula izquierda; mm, milímetros.

En el grupo HDM el número medio de puntos por mapa fue de 13.425 ± 5.422 . Se observó una tendencia hacia un mayor porcentaje de venas pulmonares reconectadas en el grupo de pacientes en los que se realizó mapa de alta densidad (63,8% vs. 56%), que no alcanzó la significación estadística ($P=0,09$).

Mediante el análisis de los HDM pudimos determinar correctamente la localización del *gap* de reconexión en el primer intento en un 60,99% de las venas reconectadas, lo cual fue significativamente superior a lo conseguido mediante la técnica convencional (39,66%; $P=0,001$) (Figura 16).

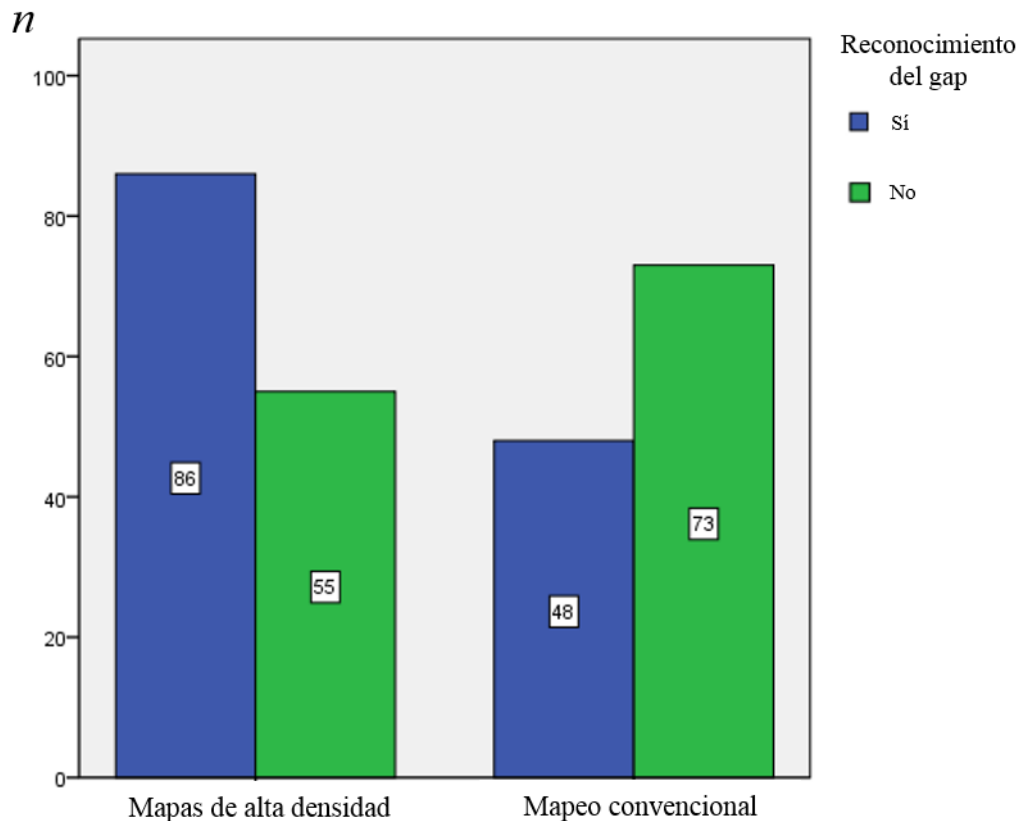


Figura 16. Reproducido de García-Bolao y colaboradores, Europace 2018 (165). Se representa el número de casos en los que se reconoció adecuadamente el *gap* de reconexión (barras azules) o no (barras verdes) en los casos realizados mediante mapa de alta densidad (HDM) y en los realizados con mapa convencional y catéter circular.

El aislamiento de la vena con una única aplicación de radiofrecuencia también fue más frecuente en el grupo HDM al compararlo con la técnica convencional (35,4% versus 21,4%; $P=0,014$). Esto se tradujo en un menor número de aplicaciones ($12,46 \pm 6,1$ versus $15,63 \pm 7,7$; $P=0,02$) y tiempo de radiofrecuencia ($7,61 \pm 3$ versus $9,29 \pm 5$ minutos; $P=0,03$) en el grupo HDM.

Dentro del grupo HDM, el mapa de activación se mostró superior al mapa de voltaje en la localización de los *gaps*. Por los resultados de este estudio

estimamos que con el análisis exclusivo de los mapas de voltaje sólo el 34% de los gaps podrían haber sido reconocidos de forma adecuada. Entre los casos en los que el mapa de voltaje no pudo detectar el gap adecuadamente, en un 48,4% fue debido a que el gap era indetectable, en un 36,3% fue porque era inadecuado por ser demasiado amplio y en un 15,1% por mostrar imprecisión en la localización exacta (Figura 17).

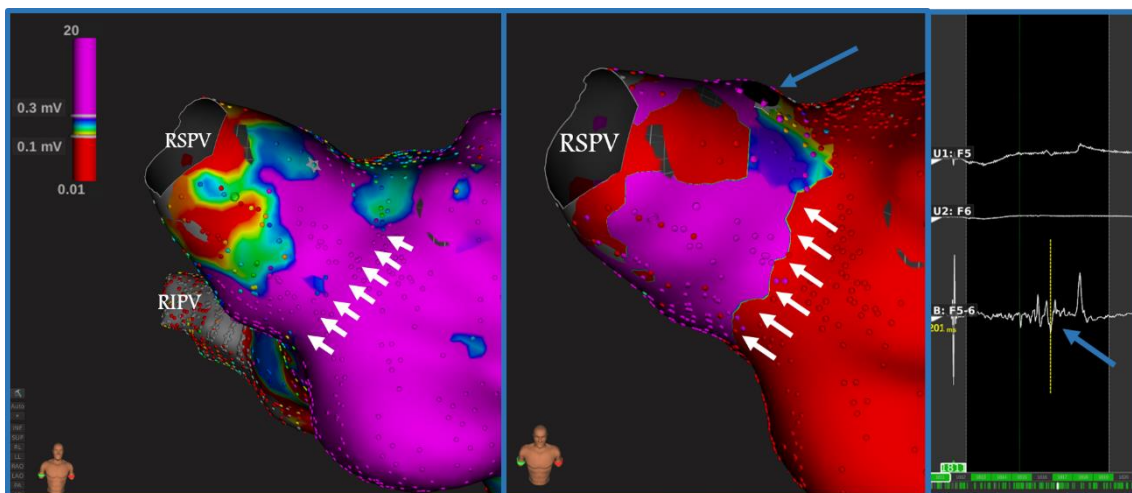


Figura 17. Reproducido de García-Bolao y colaboradores, Europace 2018 (165). Comparación entre los mapas de voltaje (panel izquierdo) y activación (panel central) de la vena pulmonar superior derecha (RSPV) desde una vista anterior. El mapa de voltaje muestra un amplio *gap* de reconexión en la región anteriosuperior (flechas blancas). El mapa de activación muestra una línea de bloqueo en la región anterior (flechas blancas) y un *gap* de reconexión focal a nivel anteriosuperior (flecha azul) que fue confirmado mediante el aislamiento de la vena tras una aplicación de radiofrecuencia a ese nivel. Panel derecho: Electrograma local observado en el sitio de reconexión de la vena (flecha azul). RIPV: Vena pulmonar inferior derecha.

El tiempo total de procedimiento fue de $142,2 \pm 42$ minutos en el grupo HDM y de 138 ± 44 en el grupo control ($P=0,64$).

En el grupo HDM se observó un caso de hematoma femoral, uno de fístula arteriovenosa y uno de pericarditis sin derrame pericárdico. En el grupo control se observó un caso de derrame pericárdico, uno de hematoma femoral y uno de pericarditis sin derrame pericárdico. Las diferencias entre ambos grupos en el número total de complicaciones no fueron estadísticamente significativas.

4.3. Amplitud y heterogeneidad del voltaje de la aurícula izquierda y recurrencia de fibrilación auricular tras un procedimiento de ablación

Con el fin de evaluar si las características eléctricas de la aurícula, analizadas mediante HDM, se asociaban con una mayor recurrencia de FA y con una diferente evolución clínica, estudiamos 98 pacientes sometidos a procedimientos de ablación de FA (166). Específicamente, valoramos el impacto de un V_m bajo (sugestivo de fibrosis auricular extensa) y un V_{Slope} elevado (sugestivo de mayor heterogeneidad tisular auricular) en pacientes con FA persistente o paroxística.

Los pacientes se clasificaron de acuerdo a terciles del V_m (Tabla 5) y del V_{Slope} (Tabla 6). Se observó mayor prevalencia de FA persistente, y un mayor diámetro y volumen auricular entre los pacientes con bajo V_m y/o elevado V_{Slope} , respecto al resto de pacientes. En el subgrupo de menor V_m también se observó una mayor frecuencia de pacientes que se sometían a un procedimiento repetido de ablación y que eran tratados con betabloqueantes o calcioantagonistas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las características basales entre los terciles de V_m (Tabla 5) ni entre los terciles de V_{Slope} (Tabla 6).

Tabla 5. Características basales de toda la cohorte y de acuerdo con los diferentes terciles de V_m

	Todos (n=98)	Terciles de V_m			P de tendencia
		1º (n=33)	2º (n=33)	3º (n=32)	
<i>Límites de V_m (mV)</i>		<0,752	0,752-1,214	>1,214	
Edad en años	64,5±9,2	65,9±9,7	65,4±9,1	62,3±8,7	0,11
Sexo femenino n(%)	32 (32,7)	13 (39,4)	13 (39,4)	6 (18,8)	0,12
IMC, kg/m ²	27,8±4,1	28,7±3,7	27,1±5,0	27,7±3,3	0,30
PAS, mmHg	125±14,1	124±13,6	124±14,7	128±14,1	0,29
PAD, mmHg	77,5±11,6	77,7±12,6	76,6±11,6	78,2±10,9	0,85
eGFR, ml/min/1,73m ²	81,1±19,4	77,2±19,3	80,9±20,5	85,5±18,6	0,22
<i>Tratamiento, n(%)</i>					
Antiarrítmicos	42 (42,9)	16 (48,5)	11 (33,3)	15 (46,9)	0,89
CA/BB	48 (49)	21 (63,6)	17 (51,5)	10 (31,3)	0,009
Estatinas	35 (37,6)	13 (39,4)	14 (42,4)	8 (25,0)	0,19
IECA/ARAII	52 (53)	18 (56,3)	16 (48,5)	18 (56,3)	0,70
Diuréticos	21 (21,4)	8 (24,2)	8 (24,2)	5 (15,6)	0,40
<i>Antecedentes, n(%)</i>					
Obesidad	24 (24,5)	11 (33,3)	7 (21,2)	6 (18,8)	0,15
Hipertensión arterial	56 (57,1)	22 (66,7)	17 (51,5)	17 (53,1)	0,27
Dislipidemia	49 (50,0)	19 (57,6)	18 (54,5)	12 (37,5)	0,11
Diabetes mellitus	13 (13,3)	7 (21,2)	3 (9,1)	3 (9,4)	0,16
SAHOS	12 (12,2)	5 (15,2)	5 (15,2)	2 (6,3)	0,28
CPAP	8 (8,2)	3 (9,1)	3 (9,1)	2 (6,3)	0,68
Insuficiencia renal	3 (3,1)	3 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Ictus	3 (3,1)	0 (0,0)	3 (9,1)	0 (0,0)	
Insuficiencia cardíaca	9 (9,2)	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,3)	0,42
Enfermedad vascular periférica	2 (2,0)	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (3,1)	
Cardiopatía isquémica	4 (4,1)	1 (3,0)	1 (3,0)	2 (6,3)	0,52
Neoplasia	7 (7,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	2 (6,3)	0,66
Duración de la FA, meses	24 (5-72)	23 (8-69)	48 (9,5-96)	21 (2-40,8)	0,66
Reprocedimiento	41 (41,8)	17 (51,5)	16 (48,5)	8 (25,0)	0,032
Ablación previa de TAMR	9 (9,2)	3 (9,1)	4 (12,1)	2 (6,3)	0,70
<i>Tipo de FA, n(%)</i>					
Paroxística	58 (59,2)	12 (36,4)	23 (69,7)	23 (71,9)	0,004
Persistente	40 (40,8)	21 (63,6)	10 (30,3)	9 (28,1)	

Tabla 5, continuación

<i>TC</i>					
Diámetro AI, mm	60,9±7,3	65,4±7,2	57,9±5,7	59,3±6,6	0,0005
Volumen AI, ml	122±37,8	137±39,7	119±31,5	110±36,9	0,003
<i>Ecocardiografía</i>					
FEVI, %	61,5±7,3	60,6±7,9	62,8±5,6	61,1±8,3	0,77
Vol AI index, ml/m ²	31,1±14,1	37,1±15,9	29,3±10,1	26,6±13,8	0,009

Datos publicados en J Cardiovasc Electrophysiol., 2019 (166). V_m significa voltaje medio auricular; FA, fibrilación auricular; IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; eGFR, tasa estimada de filtrado glomerular; CA/BB, calcioantagonistas o betabloqueantes; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARAII, bloqueantes de los receptores tipo 1 de la angiotensina II; SAHOS, síndrome de apneas del sueño; CPAP, terapia de presión aérea positiva; TAMR, taquicardia auricular macroreentrante; TC, Tomografía computarizada; AI, aurícula izquierda; FEVI, fracción de eyección de ventrículo izquierdo; Vol AI index, volumen auricular indexado. Las variables cuantitativas están expresadas como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) y las categóricas como el número (porcentaje).

Tabla 6. Características basales de acuerdo con los diferentes terciles de V_{Slope} .

	<i>Terciles de V_{Slope}</i>			<i>P de tendencia</i>
	<i>1º (n=33)</i>	<i>2º (n=33)</i>	<i>3º (n=32)</i>	
<i>Límites de V_{Slope}</i>	<0,539	0,539-0,787	>0,787	
Edad en años	65,0±8,4	64,0±11,1	65,6±8,0	0,85
Sexo femenino n(%)	9 (28,1)	10 (30,3)	13 (39,4)	0,33
IMC, kg/m ²	27,5±4,0	27,5±4,1	28,5±4,2	0,32
PAS, mmHg	126±15,3	126±14,1	123±12,9	0,29
PAD, mmHg	77,9±9,0	76,8±14,7	77,8±10,7	0,95
eGFR, ml/min/1.73m ²	80,1±20,5	81,4±22,5	82,0±15,7	0,78
<i>Tratamiento, n(%)</i>				
Antiarrítmicos	12 (37,5)	13 (39,4)	17 (51,5)	0,25
CA/BB	12 (37,5)	17 (51,5)	19 (57,6)	0,11
Estatinas	14 (43,8)	9 (27,3)	12 (36,4)	0,67
IECA/ARAII	16 (50,0)	24 (72,7)	12 (36,4)	0,32
Diuréticos	6 (18,8)	10 (30,3)	5 (15,2)	0,76
<i>Antecedentes, n(%)</i>				
Obesidad	8 (25,0)	6 (18,2)	10 (30,3)	0,56
Hipertensión arterial	16 (50,0)	23 (69,7)	17 (51,5)	0,92
Dislipidemia	16 (50,0)	15 (45,5)	18 (54,5)	0,71

Tabla 6, continuación

Diabetes mellitus	4 (12,5)	3 (9,1)	6 (18,2)	0,50
SAHOS	3 (9,4)	4 (12,1)	5 (15,2)	0,48
CPAP	2 (6,3)	3 (9,1)	3 (9,1)	0,68
Insuficiencia renal	0 (0,0)	2 (6,1)	1 (3,0)	
Ictus	1 (3,1)	1 (3,0)	1 (3,0)	0,98
Insuficiencia cardíaca	2 (6,3)	4 (12,1)	3 (9,1)	0,70
Enfermedad vascular periférica	1 (3,1)	1 (3,0)	0 (0,0)	
Cardiopatía isquémica	3 (9,4)	0 (0,0)	1 (3,0)	
Neoplasia	1 (3,1)	3 (9,1)	3 (9,1)	0,36
Duración de la FA, meses	24,0 (2,3-48)	24,0 (4-72)	24,0 (10-73)	0,44
Ablación previa de TAMC, n(%)	2 (6,3)	4 (12,1)	3 (9,1)	0,70
Reprocedimiento, n (%)	11 (34,4)	12 (36,4)	18 (54,5)	0,10
<i>Tipo de FA, n(%)</i>				
Paroxística	28 (87,5)	18 (54,5)	12 (36,4)	<0,0001
Persistente	4 (12,5)	15 (45,5)	21 (63,6)	
<i>TC</i>				
Diámetro AI, mm	57,3±6,4	62,1±6,9	63,4±7,1	0,001
Volumen AI, ml	112±36,3	126±42,2	128±33,4	0,09
<i>Ecocardiografía</i>				
FEVI, %	61,3±8,3	63,3±6,7	59,9±6,6	0,47
Vol AI index, ml/m ²	26,3±11,9	30,9±13,6	36,9±15,4	0,011

Datos publicados en J Cardiovasc Electrophysiol., 2019 (166). V_{slope} es la pendiente del histograma de voltajes. Resto de abreviaturas y definiciones como en la tabla 5.

Tanto un V_m bajo como un V_{slope} elevado fueron más frecuentes en pacientes con FA persistente con respecto a pacientes con FA paroxística. De esta forma, la prevalencia de FA persistente fue del 63,6%, 30,3% y 28,1% en el primer, segundo y tercer tercil de V_m respectivamente ($P=0,004$) y del 12,5%, 45,5% y 63,6% en el primer, segundo y tercer tercil de V_{slope} respectivamente ($P<0,0001$) (Figura 18). Ambas asociaciones fueron independientes de la edad, el sexo y el volumen auricular.

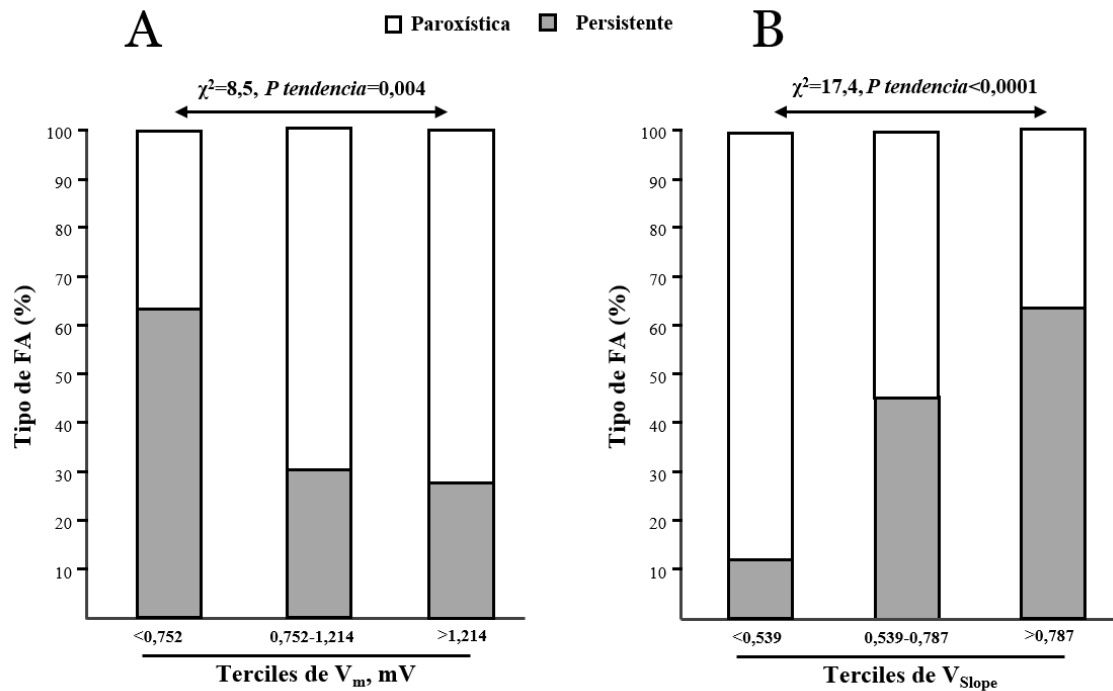


Figura 18. Reproducido de Ballesteros y colaboradores, J Cardiovasc Electrophysiol., 2019 (166). Porcentaje de fibrilación auricular (FA) persistente en los diferentes terciles de voltaje medio (V_m , panel A) y pendiente del histograma de voltaje (V_{Slope} , panel B).

Se observó recurrencia de FA en 29 (29,5%) de los pacientes durante el primer año tras la ablación. Entre los pacientes con recurrencia de FA se observó una tendencia a mayor edad, fueron más frecuentemente mujeres, presentaron FA persistente en mayor porcentaje y presentaron mayor diámetro y volumen auricular (Tabla 7). Los pacientes a los que se les realizó un segundo procedimiento de ablación, por el contrario, presentaron menor tasa de recurrencia de FA.

Tabla 7. Características basales de acuerdo con la ausencia o presencia de recurrencia de FA.

	Recurrencia de FA		P
	No (n=69)	Sí (n=29)	
Edad en años	63,4±9	67,2±9,3	0,06
Sexo femenino n(%)	17 (24,6)	15 (51,7)	0,009
IMC, kg/m ²	28,1±4,3	27±3,5	0,24
PAS, mmHg	124±13,6	128±14,9	0,12
PAD, mmHg	77±10,6	78,8±13,8	0,49
eGFR, ml/min/1.73m ²	81,1±21,4	81,3±10,3	0,98
<i>Tratamiento, n(%)</i>			
Antiarrítmicos	28 (40,6)	14 (48,3)	0,48
CA/BB	32 (46,4)	16 (55,2)	0,43
Estatinas	23 (33,3)	13 (44,8)	0,25
IECA/ARAII	37 (53,6)	16 (55,2)	0,85
Diuréticos	15 (21,7)	7 (24,1)	0,75
<i>Antecedentes, n(%)</i>			
Obesidad	19 (27,5)	5 (17,2)	0,32
Hipertensión arterial	39 (56,5)	17 (58,6)	0,85
Dislipidemia	32 (46,4)	17 (58,6)	0,27
Diabetes mellitus	8 (11,6)	5 (17,2)	0,45
SAHOS	10 (14,5)	2 (6,9)	0,30
CPAP	7 (10,1)	1 (3,4)	0,27
Insuficiencia renal	2 (2,9)	1 (3,4)	0,99
Ictus	2 (2,9)	1 (3,4)	0,99
Insuficiencia cardíaca	7 (10,1)	2 (6,9)	0,61
Enfermedad vascular periférica	2 (2,9)	0	
Cardiopatía isquémica	4 (5,8)	0	
Neoplasia	5 (7,2)	2 (6,9)	0,95
Duración de la FA, meses	24 (1,0-216)	24 (1,0-120)	0,90
Ablación previa de TAMR, n(%)	5 (7,2)	4 (13,8)	0,31
Reprocedimiento, n (%)	34 (49,3)	7 (24,1)	0,021
<i>Tipo de FA, n(%)</i>			
Paroxística	46 (66,7)	12 (41,4)	0,020
Persistente	23 (33,3)	17 (58,6)	
<i>TC</i>			
Diámetro AI, mm	59,9±7,2	63,3±7	0,032
Volumen AI, ml	118±34,4	131±44,4	0,20

Tabla 7, continuación

<i>Ecocardiografía</i>			
FEVI, %	60,7±8	63,4±5	0,10
Vol AI index, ml/m ²	28,5±13,2	36,8±14,5	0,008

Datos publicados en J Cardiovasc Electrophysiol., 2019 (166). Abreviaturas como en la tabla 5.

Los pacientes con recurrencia de la arritmia presentaron un V_m menor ($0,71 \pm 0,4$ vs $1,22 \pm 0,6$ mV; $P < 0,0001$) y un V_{Slope} mayor (mediana [rango intercuartílico]: $0,90$ [$0,65-1,25$] vs $0,57$ [$0,45-0,79$]; $P = 0,0003$) que los pacientes que permanecieron libres de arritmias. Coherentemente, la recurrencia de FA fue más frecuente en el primer tercil de V_m (57,6%) en comparación con el segundo (15,2%; $P < 0,001$) y el tercero (15,2%; $P < 0,001$) (Figura 19A). También se observó mayor tasa de recurrencia en tercer tercil del V_{Slope} (48,5%) en comparación con el primer tercil (12,5%; $P = 0,004$) (Figura 19B).

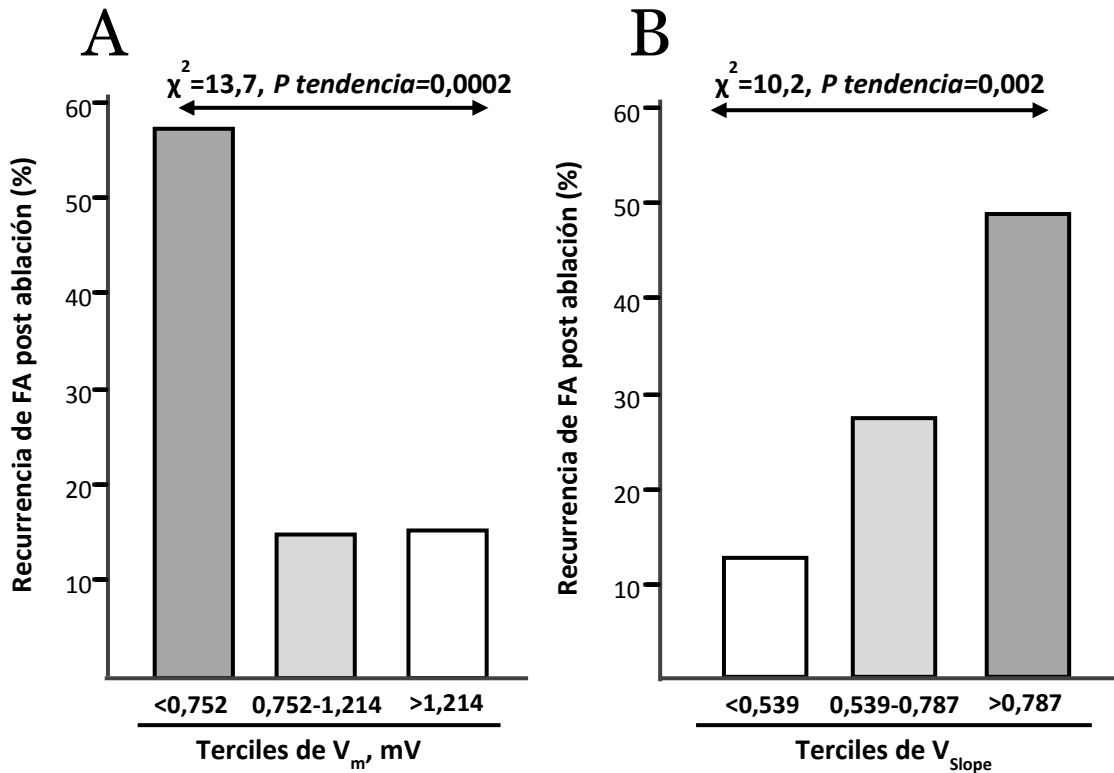


Figura 19. Modificado de Ballesteros y colaboradores, J Cardiovasc Electrophysiol., 2019 (166). Porcentaje de recurrencia de FA en los diferentes terciles de voltaje medio (V_m , panel A) y de la pendiente del histograma de voltajes (V_{slope} , panel B). FA significa fibrilación auricular.

El área bajo la curva (AUC) del V_m para predecir la recurrencia de FA fue de 0,757 (intervalo de confianza al 95%: 0,650-0,864), siendo el único parámetro derivado del análisis del voltaje auricular que resultó significativamente superior ($P=0,049$) al volumen auricular izquierdo (AUC=0,611 [IC95%: 0,485-0,737], (Tabla 8 y Figura 20).

Tabla 8. Curvas ROC para la predicción de recurrencia de fibrilación auricular.

	AUC	95%CI	P	Índice Youden	S (%)	E (%)
V _m (mV)	0,757	0,650-0,864	<0,0001	0,758	79,7	65,5
V _{Slope}	0,732	0,623-0,841	0,0003	0,657	68,1	75,9
%Área<0,1 mV	0,649	0,525-0,773	0,020	0,223	65,5	59,4
%Área<0,4 mV	0,692	0,575-0,809	0,003	0,580	58,6	75,4
%Área<0,5 mV	0,704	0,588-0,820	0,002	0,639	55,2	82,6
%Área<0,8 mV	0,730	0,617-0,844	0,0003	0,739	55,2	85,5
%Área<0,9 mV	0,733	0,620-0,846	0,0003	0,766	55,2	87,0

AUC significa área debajo de la curva ROC; 95%CI, intervalo de confianza al 95%; S, sensibilidad; E, especificidad; V_m, voltaje medio de la aurícula izquierda; V_{Slope}, pendiente del histograma de voltajes; %Área, porcentaje de la superficie auricular izquierda por debajo del voltaje mencionado; mV, milivoltios.

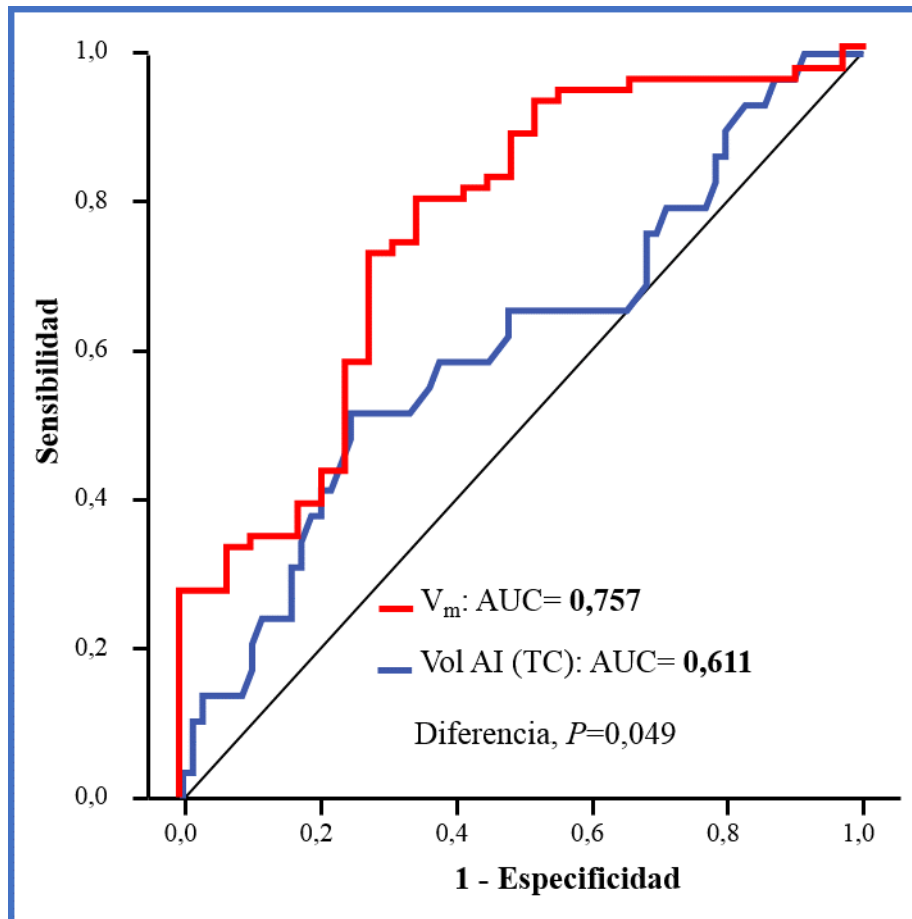


Figura 20. Modificado de Ballesteros y colaboradores, *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 2019 (166). Curvas ROC (*Receiver operating characteristic*) del voltaje medio (V_m , línea roja) y el volumen auricular (Vol AI, línea azul), para determinar la recurrencia de FA con diferentes valores de corte. TC significa tomografía computarizada; AUC, área debajo de la curva.

Utilizando un valor de corte de 0,758 mV se observó una sensibilidad del 79,7% y una especificidad del 65,5%. El 57,6% de los pacientes con un $V_m \leq 0,758$ mV presentaron recurrencia de FA durante el año de seguimiento, lo cual fue significativamente superior a los pacientes con $V_m > 0,758$, de los cuales el 15,4% presentaron recurrencia ($P < 0,0001$).

Se consideraron como variables potencialmente confundentes a las que presentaron un valor de P menor a 0,1 en el análisis univariado (Tabla 9).

Tabla 9. Análisis de regresión logística univariable para evaluar la asociación con la recurrencia de FA.

	<i>Unidades de incremento</i>	<i>Análisis univariable</i>		
		<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Valor de P</i>
Edad	1 año	1,05	0,99-1,11	0,06
Sexo masculino		0,31	0,12-0,76	0,01
IMC	1 kg/m ²	0,93	0,83-1,05	0,24
PAS	1 mm Hg	1,03	0,99-1,06	0,12
PAD	1 mm Hg	1,01	0,98-1,05	0,48
eGFR	1 ml/min/1,73m ²	1,00	0,97-1,04	0,98
<i>Antecedentes</i>				
Obesidad	0=no; 1=sí	0,57	0,19-1,72	0,32
HTA	0=no; 1=sí	1,09	0,45-2,62	0,85
Dislipemia	0=no; 1=sí	1,64	0,68-3,94	0,27
Diabetes	0=no; 1=sí	1,59	0,47-5,34	0,46
SAHOS	0=no; 1=sí	0,44	0,09-2,13	0,31
CPAP use	0=no; 1=sí	0,32	0,04-2,69	0,29
Insuficiencia cardíaca	0=no; 1=sí	0,66	0,13-3,37	0,61
Neoplasia	0=no; 1=sí	0,95	0,17-5,19	0,95
FA persistente	0=no; 1=sí	2,83	1,16-6,92	0,02
Duración de FA	1 mes	0,99	0,98-1,00	0,21
Procedimiento repetido	0=no; 1=sí	0,33	0,12-0,87	0,02
<i>Tratamiento</i>				
Antiarrítmicos	0=no; 1=sí	1,37	0,57-3,27	0,48
CA/BB	0=no; 1=sí	1,42	0,60-3,40	0,43
IECA/ARAII	0=no; 1=sí	1,09	0,45-2,62	0,85
Diuréticos	0=no; 1=sí	1,18	0,42-3,33	0,75
Estatinas	0=no; 1=sí	1,69	0,69-4,18	0,25
<i>TC y ecocardiograma</i>				
Diámetro de AI (TC)	1 mm	1,07	1,00-1,14	0,03
Volumen AI (TC)	1 ml	1,01	1,00-1,02	0,05
FEVI	1%	1,06	0,99-1,13	0,11

Datos publicados en J Cardiovasc Electrophysiol., 2019 (166). FA significa fibrilación auricular; OR, Odds ratio; IC 95%, índice de confianza al 95%; IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; eGFR, tasa estimada de filtrado glomerular; CA/BB, calcioantagonistas o betabloqueantes; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARAII, bloqueantes de los receptores tipo 1 de la angiotensina II; CPAP, terapia de presión aérea positiva; AI, aurícula izquierda; FEVI, fracción de eyección de ventrículo

izquierdo; HTA, hipertensión arterial; SAHOS, síndrome de apneas del sueño; TC, tomografía computarizada.

Tras ajustar por edad, sexo, FA persistente, volumen auricular y ablación previa, las asociaciones entre V_m y V_{Slope} , y recurrencia de FA se mantuvieron significativas. Además, la adición de V_m y V_{Slope} mejoró la reclasificación del riesgo de recurrencia de FA (Tabla 10).

Tabla 10. Razón de probabilidades y valor predictivo añadido para la recurrencia de FA.

<i>Voltaje medio (V_m)</i>			
<i>Parámetro estadístico</i>	<i>Valor</i>	<i>IC 95%*</i>	<i>P</i>
<i>Análisis de regresión logística, OR</i>			
Análisis sin ajuste	0,32	0,17-0,58	0,0002
MB 1	0,32	0,17-0,60	0,0004
MB 2	0,36	0,19-0,67	0,001
MB 3	0,21	0,10-0,44	<0,0001
<i>Valor predictivo añadido</i>			
<i>Índice C de Harrell, AUC</i>			
MB 1	0,674	0,554-0,794	
MB 1 + V_m	0,797	0,701-0,894	0,044
MB 2	0,655	0,529-0,782	
MB 2 + V_m	0,765	0,660-0,869	0,052
MB 3	0,626	0,525-0,726	
MB 3 + V_m	0,853	0,766-0,940	<0,0001
<i>NRI</i>			
MB 1 + V_m	0,79	0,26-1,21	0,001
MB 2 + V_m	0,76	0,25-1,17	0,001
MB 3 + V_m	0,95	0,57-1,41	<0,0001

Pendiente del histograma de voltajes (V_{Slope})

Parámetro estadístico	Valor	IC 95%*	P
<i>Análisis de regresión logística, OR</i>			
Análisis sin ajuste	3,15	1,58-6,28	0,001
MB 1	3,39	1,66-6,92	0,001
MB 2	2,69	1,30-5,57	0,007
MB 3	4,64	2,01-10	<0,0001
<i>Valor predictivo añadido</i>			
<i>Índice C de Harrell, AUC</i>			
MB 1	0,674	0,554-0,794	
MB 1 + V_{Slope}	0,781	0,678-0,884	0,09
MB 2	0,655	0,529-0,782	
MB 2 + V_{Slope}	0,749	0,642-0,856	0,08
MB 3	0,626	0,525-0,726	
MB 3 + V_{Slope}	0,796	0,691-0,902	0,003
<i>NRI</i>			
MB 1 + V_{Slope}	0,79	0,29-1,16	0,0004
MB 2 + V_{Slope}	0,76	0,10-1,05	0,002
MB 3 + V_{Slope}	0,83	0,49-1,29	<0,0001

Datos publicados en J Cardiovasc Electrophysiol., 2019 (166). Los cocientes de probabilidades (OR) se expresaron para una duplicación del V_m y V_{Slope} , y ajustado por modelos basales (MB) 1 (edad y sexo), MB 2 (FA persistente y volumen auricular medido por tomografía computarizada) y MB3 (procedimiento repetido, sí/no). AUC significa área bajo la curva; NRI, índice de reclasificación neta continua; IC 95%, índice de confianza al 95%. * Las varianzas para las estimaciones del NRI fueron calculadas utilizando bootstrapping (1000 repeticiones). La varianza para las estimaciones del índice C de Harrell se calculó utilizando el método jackknife.

4.3.1. Combinación de V_m y V_{Slope}

La complementariedad de los dos parámetros estudiados mostró utilidad en la predicción de la recurrencia de FA. De hecho, entre los pacientes con un elevado V_m (>0,758 mV) asociado a menor recurrencia, el V_{Slope} se pudo utilizar para discriminar de manera más sensible el riesgo de este evento (AUC: 0,709 [IC95%: 0,529-0,888], $P=0,047$) con un punto de corte (calculado mediante índice de Youden) de 0,637. De esta forma, quedaron definidos tres grupos: 1)

Un grupo con bajo V_m ($\leq 0,758$ mV) y elevado riesgo de recurrencia; 2), un grupo con V_m elevado ($> 0,758$ mV) y V_{Slope} alto ($> 0,637$) y riesgo intermedio de recurrencia; y 3) un grupo con V_m elevado y V_{Slope} bajo ($< 0,637$) y bajo riesgo de recurrencia (Figura 21). El porcentaje de recurrencia en el grupo 2 (30,3%) era superior ($P=0,043$) al porcentaje observado en el grupo 3 (10,2%).

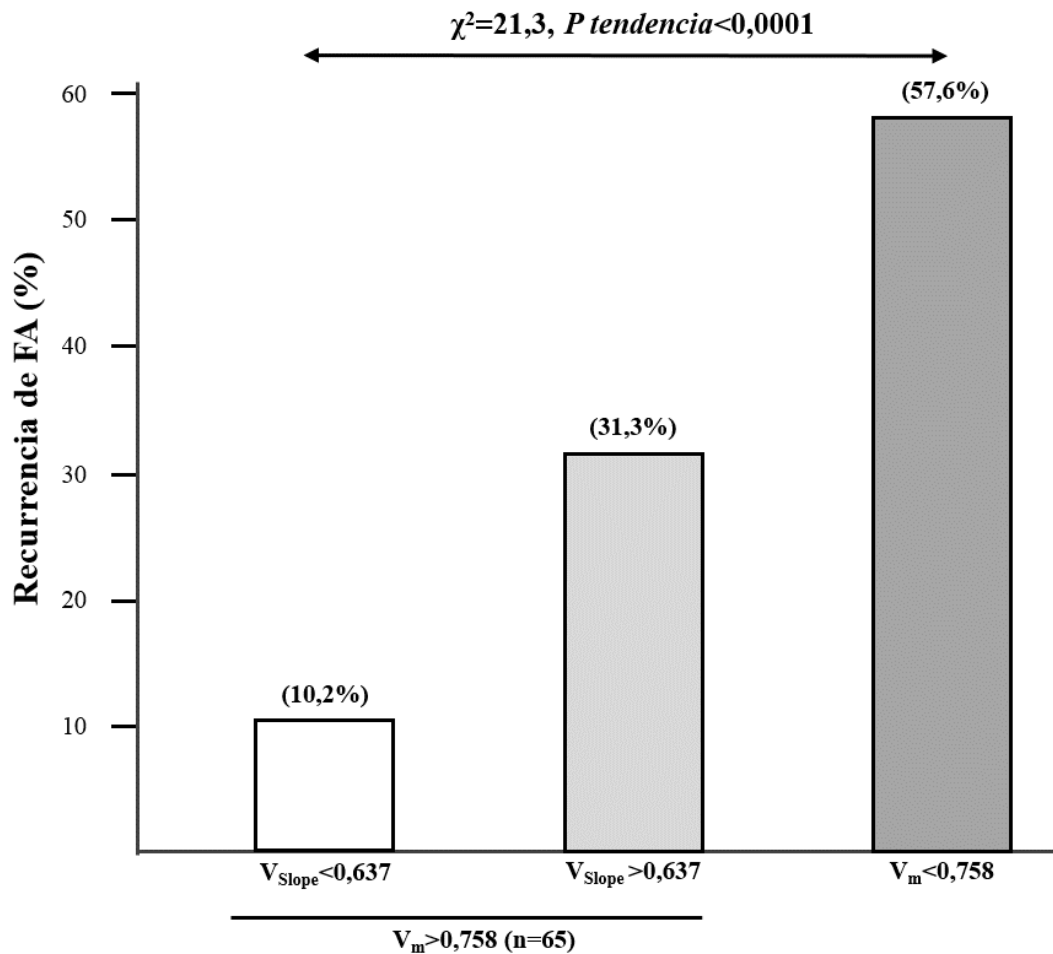


Figura 21. Modificado de Ballesteros y colaboradores, J Cardiovasc Electrophysiol., 2019 (166). Asociación entre la recurrencia de fibrilación auricular (FA) y la combinación de voltaje medio (V_m) y pendiente del histograma de voltaje (V_{Slope}). Se muestra el porcentaje de recurrencia de FA en los pacientes clasificados en tres grupos: V_m elevado ($> 0,758$ mV) y V_{Slope} bajo ($< 0,637$), V_m elevado y V_{Slope} elevado ($> 0,637$), y V_m bajo ($< 0,758$ mV).

Estas diferencias, además de ser estadísticamente significativas, permiten una mejoría en la predicción del riesgo de recurrencia de FA. En este sentido, el

índice C de Harrells y el NRI demostraron que existe una mejoría en la predicción de recurrencia de FA al añadir la combinación V_m - V_{Slope} a otras variables relevantes (Tabla 11).

Tabla 11. Razón de probabilidades y valor predictivo añadido de la combinación V_m/V_{Slope} para la recurrencia de FA.

Parámetro estadístico	Valor	IC 95%*	P
Análisis de regresión logística			
<i>Análisis sin ajuste</i>			
$V_m > 0,758 \text{ mV} - V_{Slope} < 0,637$	1 (ref)		
$V_m > 0,758 \text{ mV} - V_{Slope} \geq 0,637$	4,00	1,00-16,3	0,050
$V_m \leq 0,758$	11,9	3,8-37,9	<0,0001
BM 1			
$V_m > 0,758 \text{ mV} - V_{Slope} < 0,637$	1 (ref)		
$V_m > 0,758 \text{ mV} - V_{Slope} \geq 0,637$	4,82	1,10-21,0	0,037
$V_m \leq 0,758$	13,0	3,9-43,9	<0,0001
BM 2			
$V_m > 0,758 \text{ mV} - V_{Slope} < 0,637$	1 (ref)		
$V_m > 0,758 \text{ mV} - V_{Slope} \geq 0,637$	4,57	0,99-20,9	0,051
$V_m \leq 0,758$	9,44	2,53-35,2	0,001
BM 3			
$V_m > 0,758 \text{ mV} - V_{Slope} < 0,637$	1 (ref)		
$V_m > 0,758 \text{ mV} - V_{Slope} \geq 0,637$	3,96	0,92-17,2	0,056
$V_m \leq 0,758$	23,2	5,78-92,8	<0,0001
Valor predictivo añadido			
<i>Índice C de Harrell</i>			
BM1	0,674	0,554-0,794	
BM1 + combinación V_m/V_{Slope}	0,818	0,723-0,912	0,017
BM2	0,655	0,529-0,782	
BM2 + combinación V_m/V_{Slope}	0,800	0,707-0,893	0,009
BM3	0,626	0,525-0,726	
BM3 + combinación V_m/V_{Slope}	0,836	0,747-0,924	<0,0001
NRI			
BM1 + combinación V_m/V_{Slope}	0,93	0,49-1,29	<0,0001
BM2 + combinación V_m/V_{Slope}	0,99	0,64-1,34	<0,0001
BM3 + combinación V_m/V_{Slope}	1,08	0,69-1,38	<0,0001

Datos publicados en J Cardiovasc Electrophysiol., 2019 (166). Los cocientes de probabilidades se ajustaron por modelo basal (MB) 1 (edad y sexo), MB 2 (FA persistente y volumen auricular

medido por tomografía computarizada) y MB3 (procedimiento repetido, sí/no). NRI, índice de reclasificación neta continua; IC 95%, índice de confianza al 95%. * Las varianzas para las estimaciones del NRI fueron calculadas utilizando bootstrapping (1000 repeticiones). La varianza para las estimaciones del índice C de Harrell se calculó utilizando el método jackknife.

4.3.2. Confirmación de los hallazgos principales en una cohorte independiente

Para confirmar que el hallazgo principal de este estudio era aplicable a pacientes sin procedimientos previos de ablación, realizamos un análisis prospectivo de los mapas auriculares de una cohorte independiente de 41 pacientes sometidos a primer procedimiento de ablación guiada por HDM.

En este grupo, utilizando los mismos valores de corte, observamos que los pacientes con $V_m < 0,758$ tuvieron una tasa de recurrencia de FA significativamente mayor que los pacientes con $V_m > 0,758$ (50% y 12,1% respectivamente; $P=0,015$).

Al ser clasificados los pacientes de acuerdo a los parámetros V_m y V_{Slope} se observó que, respecto a los pacientes con $V_m < 0,758$, los pacientes con $V_m > 0,758$ y $V_{Slope} \geq 0,637$ presentaron una menor recurrencia de FA (20%), la cual a su vez fue superior a la que presentaron los pacientes con $V_m > 0,758$ y $V_{Slope} < 0,637$ (8,7%), si bien esta última diferencia no alcanzó significación estadística ($P=0,015$ para la asociación lineal considerando los tres grupos).

4.3.3. Asociación de los parámetros V_m y V_{Slope} con la evolución de fibrilación auricular paroxística a persistente

Los pacientes que durante el período de seguimiento progresaron de FA paroxística a FA persistente presentaban basalmente valores de V_m más bajos ($0,37 \pm 0,25$ vs $0,95 \pm 0,30$ mV; $P=0,01$) y valores de V_{Slope} más elevados ($1,65 [1,29-3,10]$ vs $0,66 [0,51-0,84]$; $P=0,03$) que los pacientes que presentaron recurrencia como FA paroxística (Figura 22).

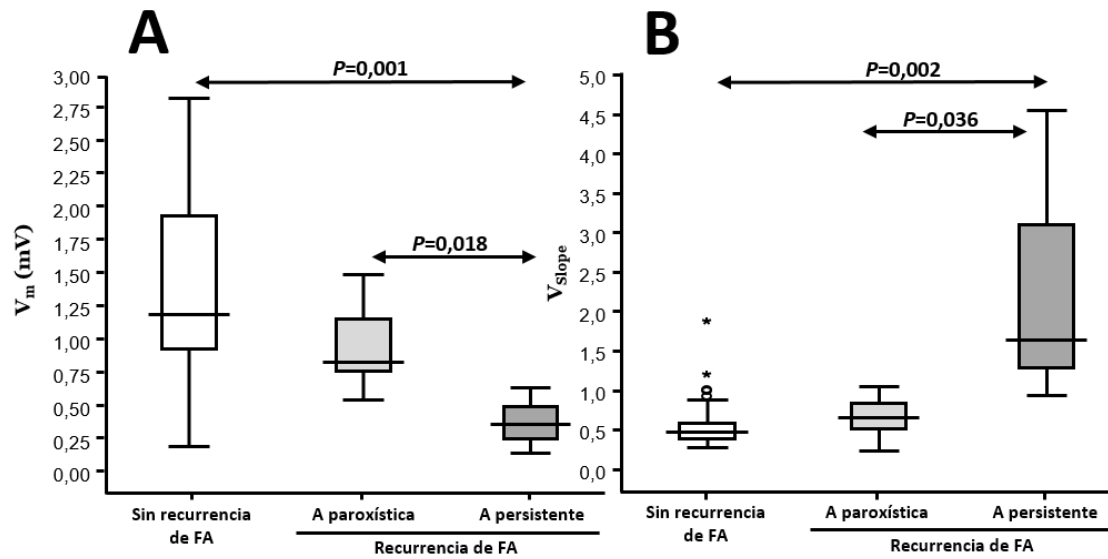


Figura 22. Modificado de Ballesteros y colaboradores, *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 2019 (166). Distribución del V_m (panel A) y del V_{Slope} (panel B) en los pacientes con fibrilación auricular (FA) inicialmente paroxística, clasificados en tres grupos, los que no presentaron recurrencia de FA, los que presentaron recurrencia de FA en forma paroxística y los que presentaron recurrencia de FA en forma persistente. Los gráficos de cajas muestran los percentiles 5 y 95 (líneas verticales), 25 y 75 (extremos de las cajas) y 50 (línea horizontal).

4.3.4. Asociación de los parámetros V_m y V_{Slope} con la recurrencia como taquicardia auricular macroreentrante

Se observaron episodios de taquicardia auricular macroreentrante (TAMR) durante el período de seguimiento en 7 pacientes. No se observaron diferencias significativas en el V_m entre los pacientes que presentaron recurrencia arrítmica en forma de FA y los que presentaron recurrencia arrítmica en forma de TAMR (figura 23, panel A). Por el contrario, estos últimos pacientes presentaron un V_{Slope} mayor (1,30 [0,95-2,84]) que los pacientes con recurrencia de FA sin TAMR (0,73 [0,58-0,97]; $P=0,003$) y que los pacientes sin recurrencia de ningún tipo de arritmia (0,57 [0,45-0,77]; $P<0,001$) (Figura 23, panel B). De esta forma, el 14,2% de los pacientes con un $V_{Slope} \geq 0,637$ presentaron TAMR post ablación mientras que ningún paciente $V_{Slope} < 0,637$ sufrió esta arritmia.

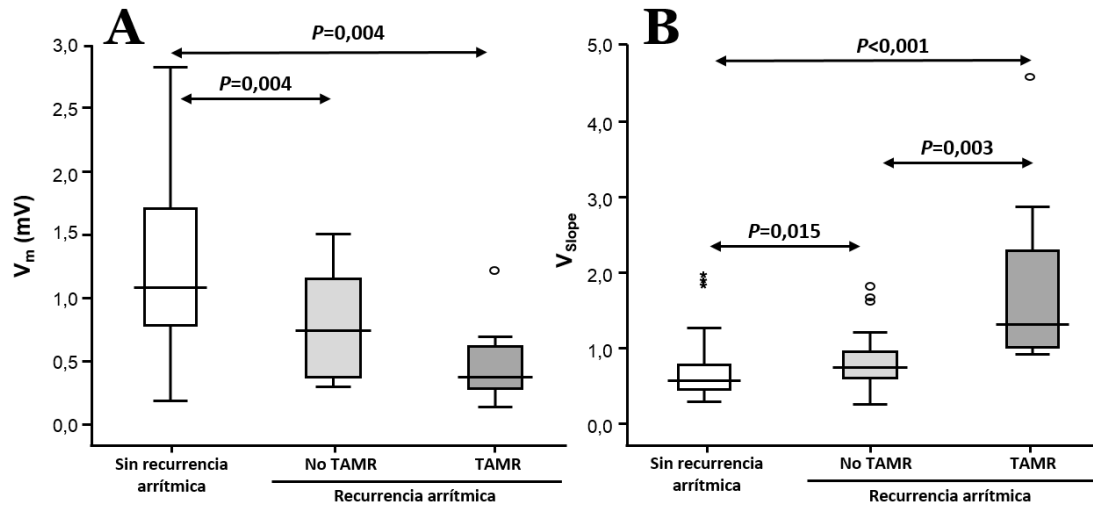


Figura 23. Modificado de Ballesteros y colaboradores, *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 2019 (166). Distribución del voltaje medio auricular (V_m , Panel A) y de la pendiente del histograma de voltaje (V_{Slope} , Panel B) en los pacientes de la cohorte, clasificados en tres grupos, los que no presentaron recurrencia arritmica, los que presentaron recurrencia arritmica sin taquicardia auricular macrorretrante (TAMR) y los que presentaron TAMR post ablación. Los gráficos de cajas muestran los percentiles 5 y 95 (líneas verticales), 25 y 75 (extremos de las cajas) y 50 (línea horizontal).

4.4. Biomarcadores de fibrosis intersticial miocárdica y fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca

Este estudio se realizó con el fin de evaluar si los biomarcadores de FIM se asociaban con la prevalencia e incidencia de FA en la IC (167). De los 242 pacientes con IC reclutados, 130 (53,7%) tenían diagnóstico de FA. Las características basales de la cohorte total de pacientes y de los pacientes con y sin diagnóstico previo de FA se pueden observar en la tabla 12. Los pacientes con FA presentaron una edad significativamente mayor, mayor frecuencia cardíaca basal, mayores valores de NT-proBNP, mayor volumen de la aurícula izquierda y mayor frecuencia de obesidad y de enfermedad renal crónica, comparados con los pacientes sin FA.

Tabla 12. Características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes categorizados según la ausencia o presencia de FA al momento del reclutamiento.

	<i>Todos</i> (n=242)	<i>FA</i>		<i>P</i>
		<i>No (n=112)</i>	<i>Sí (n=130)</i>	
<i>Edad en años</i>	72,8 ± 10,5	70,6±11,0	74,7±9,8	0,003
<i>Sexo masculino, n (%)</i>	128 (52,9)	57 (50,9)	71 (54,6)	0,56
<i>IMC, kg/m²</i>	30,9 ± 5,2	31,2±4,6	30,7±5,8	0,48
<i>PAS, mmHg</i>	149 ± 23,7	152±25,6	146±21,7	0,052
<i>PAD, mmHg</i>	85,9 ± 12,7	86,1±12,6	85,6±12,8	0,81
<i>FC, latidos/minuto</i>	78,2 ± 18,9	74,5±15,4	81,4±21,0	0,004
<i>eGFR mL/min/1.73m²</i>	74,5 ± 29,0	77,9±26,5	71,5±30,8	0,09
<i>Comorbilidades, n (%)</i>				
<i>Obesidad</i>	125 (51,7)	68 (60,7)	57 (43,8)	0,009
<i>Hiperglucemia</i>	33 (13,6)	13 (11,6)	20 (15,4)	0,39
<i>Dislipidemia</i>	127 (52,5)	61 (54,5)	66 (50,8)	0,66
<i>ERC</i>	79 (32,6)	29 (25,9)	50 (38,5)	0,034
<i>Clase NYHA, n (%)</i>				
<i>II</i>	100 (41,3)	47 (42,0)	53 (40,8)	
<i>III</i>	132 (54,6)	61 (54,4)	71 (54,6)	0,89
<i>IV</i>	10 (4,1)	4 (3,6)	6 (4,6)	
<i>NT-proBNP, pg/mL</i>	1330 (877-2055)	1095 (750-1952)	1480 (1028-2164)	0,005
<i>Duración de IC, años</i>	2,1 (0,6-4,0)	2,1 (0,5-4,0)	2,1 (0,6-4,0)	0,97

Tabla 12, continuación

Tratamiento, n (%)				
IECA/ARAI	205 (84,7)	92 (82,1)	113 (86,9)	0,30
Diuréticos	199 (82,2)	89 (79,5)	110 (84,6)	0,30
Betabloqueantes	123 (50,8)	70 (62,5)	53 (40,8)	0,001
Calcioantagonistas	45 (18,6)	14 (12,5)	31 (23,8)	0,024
Espironolactona / eplerenona	35 (14,5)	13 (11,6)	22 (16,9)	0,24
Digoxina	106 (43,8)	40 (35,7)	66 (50,8)	0,019
Ecocardiograma				
MVII, g/m ²	151 ± 59,4	146 ± 52,8	156 ± 64,7	0,23
EPR	0,45 ± 0,13	0,44 ± 0,11	0,45 ± 0,14	0,56
DtdVI, mm	51,0 ± 9,6	50,5 ± 9,2	51,4 ± 9,9	0,49
VIVI, mL/m ²	70,5 ± 31,6	69,1 ± 27,7	71,8 ± 34,7	0,94
FEVI, %	56,1 ± 16,0	56,5 ± 16,5	55,8 ± 15,6	0,74
FEVI < 50%, n (%)	78 (32,2)	37 (33,0)	41 (31,5)	0,80
E, cm/s	89,2 ± 27,2	80,7 ± 27,0	96,2 ± 25,4	<0,0001
Razón E:A	0,93 ± 0,41	0,89 ± 0,34	1,06 ± 0,58	0,32
TRIV, ms	108 ± 26,0	115 ± 25,4	102 ± 25,2	<0,0001
TD, ms	210 ± 56,0	231 ± 59,0	192 ± 46,9	<0,0001
Vol index AI, mL/m ²	41,6 ± 14,2	37,6 ± 14,1	44,9 ± 13,5	<0,0001
Vol index AI > 34 mL/m ² , n (%)	174 (71,9)	64 (57,1)	110 (84,6)	<0,0001

Datos publicados en Journal of American College of Cardiology, 2019 (167). FA significa fibrilación auricular; IMC, índice de masa corporal; TAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; FC, frecuencia cardíaca, eGFR, tasa estimada de filtrado glomerular; ERC, enfermedad renal crónica, NYHA, New York Heart Association; NT-proBNP, fragmento N-terminal del péptido natriurético auricular tipo B; IC, insuficiencia cardíaca; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARAI, bloqueantes de los receptores tipo 1 de la angiotensina II; MVII, masa del ventrículo izquierdo (VI) indexada; EPR, grosor parital relativo; DtdVI, diámetro telediastólico del VI; VIVI, volumen indexado del VI; FEVI, fracción de eyección de ventrículo izquierdo; E, velocidad máxima del flujo transmitral protodiastólico; A, velocidad máxima del flujo transmitral telediastólico; TRIV, tiempo de relajación isovolumétrica; TD, tiempo de desaceleración; Vol index AI, volumen indexado de la aurícula izquierda. Obesidad fue definida como IMC > 30 kg/m²; Hiperglucemia como glucemia > 126 mg/dL; Dislipemia como colesterol > 200 mg/dL y/o triglicéridos > 150 mg/dL; ERC, como eGFR < 60 mL/min/1,73m². Las variables cuantitativas se expresan como media ± desvío estándar o como mediana (rango intercuartílico) y las cualitativas como número (porcentaje).

Basados en los resultados de estudios previos (85,168), se consideraron como pacientes con elevado depósito de colágeno tipo I (CD+) a los que presentaban niveles de PICP mayores a 110,8 ng/ml y como pacientes con elevado entrecruzamiento del colágeno tipo I (CCL+) a los que presentaban una relación CITP:MMP-1 menor de 1,968.

En base a los niveles de estos biomarcadores y a los hallazgos previamente descritos (168) definimos tres fenotipos:

- 1- Un fenotipo de bajo riesgo, con depósito no severo y entrecruzamiento normal del colágeno tipo I (grupo CD-CCL-),
- 2- Un fenotipo de riesgo intermedio, con depósito no severo y elevado entrecruzamiento o depósito severo y entrecruzamiento normal del colágeno tipo I (grupos CD-CCL+/CD+CCL-) y,
- 3- Un fenotipo de riesgo elevado, o de FIM compleja, con depósito severo y elevado entrecruzamiento del colágeno tipo I (grupo CD+CCL+).

Al analizar los patrones de biomarcadores, 49 pacientes (20,2%) fueron categorizados como CCL-CD-, 124 (51,2%) como CCL-CD+/CCL+CD-, y 69 (28,5%) como CCL+CD+.

Basalmente, los pacientes con el patrón de biomarcadores CCL+CD+, o patrón de FIM compleja, presentaban niveles más elevados de NT-proBNP, mayor volumen auricular y mayor masa ventricular, evidenciando una asociación entre los marcadores de depósito y entrecruzamiento de colágeno, y el remodelado cardíaco (tabla 13). No se observaron diferencias significativas en el resto de los parámetros clínicos según el patrón de biomarcadores.

Tabla 13. Características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes incluidos, categorizados según el patrón de biomarcadores de FIM.

	CCL-CD- n=49	CCL-CD+ o CCL+CD- n=124	CCL+CD+ n=69	P
Datos antropométricos				
Edad en años	69,9 ± 11,7	73,5 ± 10,7	73,7 ± 9,0	0,07
Sexo masculino, n (%)	25 (51,0)	68 (54,8)	35 (50,7)	0,82
IMC, kg/m ²	31,1 ± 4,7	31,1 ± 5,4	30,5 ± 5,4	0,51
PAS, mmHg	153 ± 28,4	149 ± 22,6	147 ± 21,8	0,14
PAD, mmHg	87,3 ± 12,9	85,0 ± 12,8	86,3 ± 12,4	0,77
FC, latidos/minuto	77,9 ± 21,3	78,2 ± 17,6	78,4 ± 19,7	0,91
eGFR mL/min/1.73m ²	77,8 ± 29,2	73,7 ± 29,9	73,6 ± 27,4	0,50
Comorbilidades, n (%)				
Obesidad	28 (57,1)	64 (51,6)	33 (47,8)	0,32
Hiper glucemia	6 (12,2)	20 (16,1)	7 (10,1)	0,64
Dislipidemia	29 (59,2)	68 (54,8)	30 (43,5)	0,11
CKD	15 (30,6)	42 (33,9)	22 (31,9)	0,92
Clase NYHA, n (%)				
II	21 (42,9)	56 (45,2)	23 (33,3)	
III	28 (57,1)	63 (50,8)	41 (59,4)	0,08
IV	0 (0,0)	5 (4,0)	5 (7,2)	
NT-proBNP, pg/mL	1090 (709-1814)	1287 (869-2119)	1601 (1043-2221)	0,002
Duración de IC, años	2,5 (0,8-4,1)	2,0 (0,5-4,0)	2,0 (0,6-4,0)	0,64
Tratamiento, n (%)				
IECA/ARAII	45 (91,8)	100 (80,6)	60 (87,0)	0,62
Diuréticos	39 (79,6)	103 (83,1)	57 (82,6)	0,71
Betabloqueantes	29 (59,2)	64 (51,6)	30 (43,5)	0,09
Calcioantagonistas	9 (18,4)	26 (21,0)	10 (14,5)	0,52
Espironolactona / eplerenona	5 (10,2)	22 (17,7)	8 (11,6)	0,98
Digoxina	14 (28,6)	61 (49,2)	31 (44,9)	0,12
Ecocardiograma				
MVII, g/m ²	138 ± 58,0	152 ± 56,9	160 ± 63,7	0,034
EPR	0,43 ± 0,12	0,46 ± 0,12	0,44 ± 0,15	0,96
DtdVI, mm	50,1 ± 8,1	50,4 ± 9,1	52,7 ± 11,2	0,13
VIVI, mL/m ²	65,3 ± 24,0	68,9 ± 28,4	77,0 ± 39,9	0,042
FEVI, %	55,3 ± 14,5	58,3 ± 15,6	52,9 ± 17,4	0,74

Tabla 13, continuación

FEVI < 50%, n (%)	16 (32,7)	34 (27,4)	28 (40,6)	0,25
E, cm/s	81,6 ± 26,0	91,8 ± 27,3	89,1 ± 27,2	0,42
Razón E:A	0,93 ± 0,40	0,95 ± 0,38	0,83 ± 0,30	0,33
TRIV, ms	109 ± 22,3	106 ± 29,0	109 ± 23,0	0,96
TD, ms	228 ± 57,2	208 ± 55,2	199 ± 54,2	0,009
Vol index AI, mL/m ²	40,8 ± 15,0	42,5 ± 15,2	40,9 ± 12,0	0,97
Vol index AI > 34 mL/m ² n(%)	32 (65,3)	90 (72,6)	52 (75,4)	0,25

Modificado de Ravassa y colaboradores, Journal of American College of Cardiology 2019 (167). CCL-CD-, elevada relación CITP:MMP-1 y niveles bajos de PICP y; CCL-CD+/CCL+CD-, elevada relación CITP:MMP-1 pero niveles elevados de PICP o baja relación CITP:MMP-1 con niveles bajos de PICP; CCL+CD+, baja relación CITP:MMP-1 y niveles elevados de PICP según los puntos de corte especificados en Métodos. FIM significa fibrosis intersticial miocárdica; Resto de abreviaturas y definiciones iguales a las de la tabla 12.

La prevalencia de FA aumentó progresivamente conforme los fenotipos progresaban hacia un patrón de FIM compleja CCL+CD+ (Figura 24).

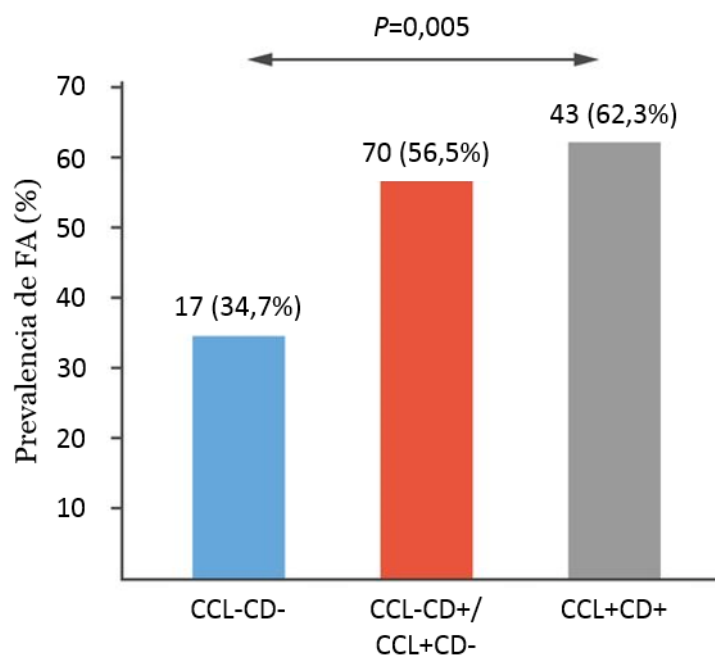


Figura 24. Reproducido de Ravassa y colaboradores, Journal of American College of Cardiology, 2019 (167). Prevalencia de fibrilación auricular (FA) en pacientes con insuficiencia

cardíaca clasificados en tres grupos de acuerdo con patrón de biomarcadores circulantes de colágeno tipo I. CCL-CD-, elevada relación CITP:MMP-1 y niveles bajos de PICP y; CCL-CD+/CCL+CD-, elevada relación CITP:MMP-1 y niveles altos de PICP o baja relación CITP:MMP-1 y niveles bajos de PICP; CCL+CD+, baja relación CITP:MMP-1 y niveles elevados de PICP según los puntos de corte especificados en Métodos.

En el análisis multivariado ajustado por edad, frecuencia cardíaca, clase funcional de la New York Heart Association, filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1,73 m², volumen auricular mayor a 34 ml/m², tiempo de desaceleración en el ecocardiograma, niveles de NT-proBNP y tratamiento con betabloqueantes, calcioantagonistas o digoxina, se observó que el riesgo de FA (paroxística o persistente) fue tres veces superior en el grupo de pacientes CCL+CD+ (OR=3,32 [95%CI: 1,25-8,83], $P=0,016$) en comparación con los pacientes CCL-CD-. Los pacientes con patrones CCL-CD+ o CCL+CD- presentaron un riesgo de FA intermedio (OR=2,38 [95%CI: 1,00-5,65], $P=0,049$) en comparación con los pacientes CCL-CD-.

De los 112 pacientes de la cohorte que no tenían diagnóstico previo de FA, 22 (19,6%) desarrollaron FA durante una mediana de seguimiento de 5,5 años (rango 0,2 a 7,5).

Las características basales de los pacientes que desarrollaron FA *de novo* y los que no se presentan en la tabla 14.

Tabla 14. Características clínicas y ecocardiográficas según la ausencia o presencia de diagnóstico de FA durante el seguimiento.

	<i>FA de nueva aparición</i>		<i>P</i>
	<i>No (n=90)</i>	<i>Sí (n=22)</i>	
<i>Edad en años</i>	70,0 ± 11,2	73,3 ± 9,9	0,21
<i>Sexo masculino, n (%)</i>	43 (47,8)	12 (54,5)	0,57
<i>IMC, kg/m²</i>	31,4 ± 4,7	30,4 ± 4,0	0,39
<i>PAS, mmHg</i>	152 ± 25,4	152 ± 27,0	0,99
<i>PAD, mmHg</i>	85,5 ± 11,5	88,4 ± 16,5	0,44
<i>FC, latidos/minuto</i>	74,5 ± 15,1	74,7 ± 16,8	0,96
<i>eGFR mL/min/1,73m²</i>	79,6 ± 25,7	70,9 ± 28,9	0,17
<i>Comorbilidades, n (%)</i>			
<i>Obesidad</i>	56 (62,2)	12 (54,5)	0,51
<i>Hiperglucemia</i>	9 (10,0)	4 (18,2)	0,28
<i>Dislipidemia</i>	51 (56,7)	10 (45,5)	0,37
<i>ERC</i>	21 (23,3)	8 (36,4)	0,20
<i>Clase NYHA, n (%)</i>			
<i>II</i>	39 (43,3)	8 (36,4)	
<i>III</i>	49 (54,4)	12 (54,5)	0,27
<i>IV</i>	2 (2,2)	2 (9,1)	
<i>NT-proBNP, pg/mL</i>	1095 (777-1875)	1339 (663-2259)	0,54
<i>Duración de IC, años</i>	2,1 (0,8-4,0)	2,2 (0,2-4,4)	0,70
<i>Tratamiento, n (%)</i>			
<i>IECA/ARAII</i>	73 (81,1)	19 (86,4)	0,56
<i>Diuréticos</i>	72 (80,0)	17 (77,3)	0,78
<i>Betabloqueantes</i>	58 (64,4)	12 (54,5)	0,39
<i>Calcioantagonistas</i>	13 (14,4)	1 (4,5)	0,21
<i>Espironolactona / eplerenona</i>	11 (12,2)	2 (9,1)	0,68
<i>Digoxina</i>	33 (36,7)	7 (31,8)	0,67
<i>Ecocardiograma</i>			
<i>MVII, g/m²</i>	145 ± 51,5	154 ± 58,5	0,57
<i>EPR</i>	0,44 ± 0,11	0,45 ± 0,11	0,66
<i>DtdVI, mm</i>	50,7 ± 9,5	49,7 ± 8,1	0,64
<i>VIVI, mL/m²</i>	69,5 ± 28,1	67,4 ± 26,6	0,76
<i>FEVI, %</i>	58,2 ± 16,5	49,8 ± 15,3	0,033
<i>FEVI<50%, n (%)</i>	26 (28,9)	11 (50,0)	0,06
<i>E, cm/s</i>	81,9 ± 28,1	75,1 ± 21,1	0,36
<i>Razón E:A</i>	0,90 ± 0,33	1,03 ± 0,79	0,97
<i>TRIV, ms</i>	114 ± 25,5	117 ± 25,7	0,57
<i>TD, ms</i>	233 ± 56,6	221 ± 69,2	0,41

Tabla 14, continuación

Vol indexado AI, mL/m ²	36,6 ± 13,0	41,7 ± 17,5	0,13
Vol indexado AI > 34 mL/m ² , n (%)	50 (55,6)	14 (63,6)	0,49

Datos publicados en Journal of American College of Cardiology, 2019 (167). Abreviaturas y definiciones como en la tabla 12.

La incidencia de FA de nueva aparición también fue progresivamente mayor en los pacientes con un perfil de biomarcadores de FIM compleja CCL+CD+ respecto al resto de fenotipos (chi-cuadrado=8,1 en la prueba de log-rank, P=0,018) (Figura 25).

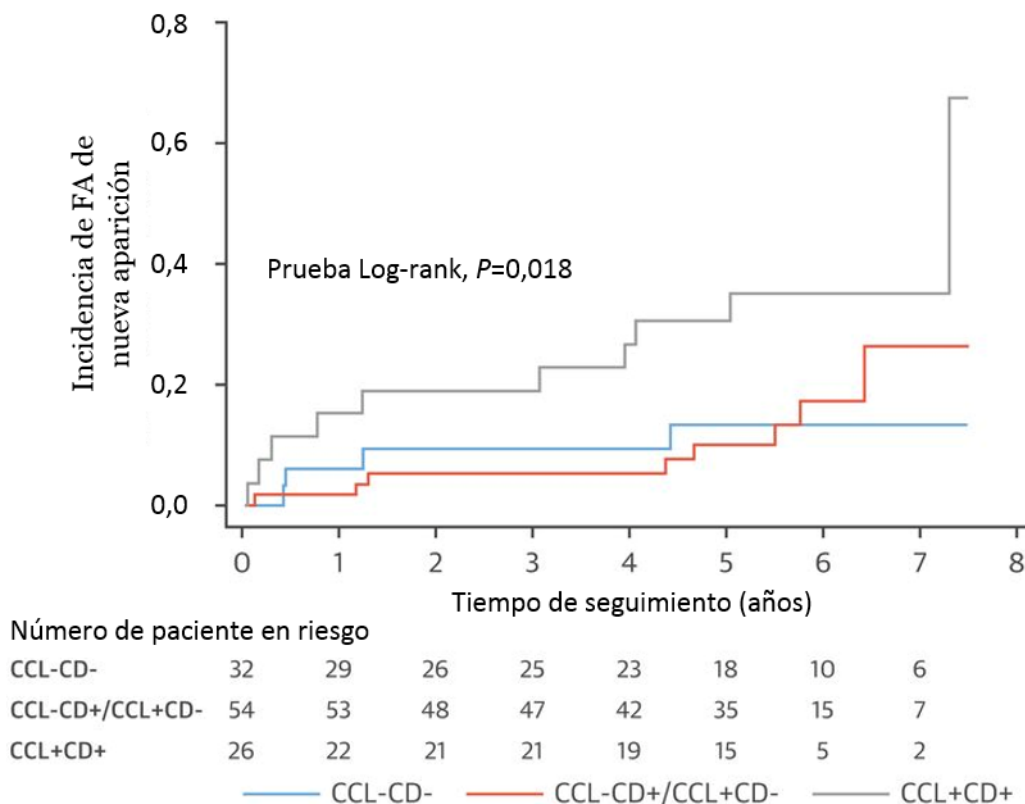


Figura 25. Reproducido de Ravassa y colaboradores, Journal of American College of Cardiology 2019 (167). Curvas de Kaplan-Meier para incidencia de fibrilación auricular (FA) de nueva aparición en pacientes con insuficiencia cardíaca clasificados en tres grupos de acuerdo con patrón de biomarcadores circulantes de colágeno tipo I. CCL-CD-, elevada relación CITP:MMP-1 y niveles bajos de PICP y; CCL-CD+/CCL+CD-, elevada relación CITP:MMP-1 y niveles altos de PICP o baja relación CITP:MMP-1 y niveles bajos de PICP; CCL+CD+, baja relación CITP:MMP-1 y niveles elevados de PICP según los puntos de corte especificados en Métodos.

La tabla 15 muestra los análisis univariados para evaluar las asociaciones de parámetros clínicos con la FA de nueva aparición. En los 112 pacientes sin diagnóstico previo de FA se observó que los pacientes con perfil CCL+CD+ presentaban un riesgo de sufrir FA más de tres veces superior al de los pacientes con perfil CCL-CD- (Tabla 16). Esta diferencia se mantuvo estadísticamente significativa tras ajustar por covariables con $P < 0,1$ en el análisis univariado (Tabla 15), incluyendo el ajuste por el volumen auricular (Tabla 16).

Tabla 15. Análisis univariado de factores asociados con FA de nueva aparición.

	<i>Unidades de incremento</i>	<i>Análisis univariado</i>		
		<i>HR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
<i>Datos antropométricos</i>				
<i>Edad</i>	1 año	1,04	1,00-1,08	0,08
<i>Sexo masculino</i>		1,37	0,58-3,18	0,48
<i>IMC</i>	1 kg/m ²	0,96	0,88-1,05	0,43
<i>PAS</i>	1 mm Hg	1,00	0,98-1,02	0,87
<i>PAD</i>	1 mm Hg	1,02	0,97-1,07	0,41
<i>FC</i>	1 latido/min	1,00	0,97-1,03	0,92
<i>eGFR</i>	1 mL/min/1,73m ²	0,99	0,97-1,01	0,19
<i>Comorbilidades</i>				
<i>Obesidad</i>	0=no; 1=sí	0,76	0,32-1,80	0,54
<i>Hiperglucemia</i>	0=no; 1= sí	1,70	0,61-4,71	0,31
<i>Dislipidemia</i>	0=no; 1= sí	0,64	0,28-1,45	0,28
<i>ERC</i>	0=no; 1= sí	1,84	0,78-4,34	0,16
<i>Clase NYHA III o IV</i>	0=no; 1= sí	1,11	0,46-2,67	0,81
<i>NT-proBNP, pg/mL</i>	2x	1,21	0,73-2,01	0,46
<i>Duración de IC</i>	1 año	0,97	0,86-1,09	0,56
<i>Tratamiento, n (%)</i>				
<i>IECA /ARAI</i>	0=no; 1= sí	1,28	0,38-4,30	0,69
<i>Diuréticos</i>	0=no; 1= sí	0,85	0,32-2,27	0,74
<i>Betabloqueantes</i>	0=no; 1= sí	0,56	0,24-1,29	0,18
<i>Calcioantagonistas</i>	0=no; 1= sí	0,31	0,04-2,39	0,26
<i>Espironolactona / eplerenona</i>	0=no; 1= sí	0,78	0,20-3,10	0,72
<i>Digoxina</i>	0=no; 1= sí	0,86	0,35-2,12	0,74

Tabla 15, continuación

<i>Echocardiograma</i>				
<i>MVII</i>	1 g/m ²	1,00	0,99-1,01	0,47
<i>FEVI</i>	%	0,98	0,96-0,99	0,04
<i>Vol indexado AI</i>	1 mL/m ²	1,02	0,99-1,05	0,11

Datos publicados en Journal of American College of Cardiology, 2019 (167). HR significa "hazard ratio". Abreviaturas y definiciones como en la tabla 12.

Tabla 16. Razones de riesgo sin y con ajustes para FA de nueva aparición

	<i>HR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
<i>Modelo 1 (sin ajustar)</i>			
<i>CCL-CD- (referencia)</i>	1		
<i>CCL-CD+ o CCL+CD-</i>	1,12	0,34-3,74	0,85
<i>CCL+CD+</i>	3,62	1,11-11,7	0,032
<i>Modelo 2 (edad)</i>			
<i>CCL-CD- (referencia)</i>	1		
<i>CCL-CD+ o CCL+CD-</i>	1,13	0,35-3,65	0,84
<i>CCL+CD+</i>	3,27	1,00-10,8	0,050
<i>Modelo 3 (FEVI)</i>			
<i>CCL-CD- (referencia)</i>	1		
<i>CCL-CD+ o CCL+CD-</i>	1,18	0,36-3,87	0,79
<i>CCL+CD+</i>	3,55	1,08-11,7	0,037
<i>Modelo 4 (Vol indexado AI)</i>			
<i>CCL-CD- (referencia)</i>	1		
<i>CCL-CD+ o CCL+CD-</i>	1,13	0,33-3,90	0,84
<i>CCL+CD+</i>	3,57	1,10-11,6	0,034

Datos publicados en Journal of American College of Cardiology, 2019 (167). Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con la presencia (+) o ausencia (-) de elevado entrecruzamiento (CCL) y severo depósito (CD) de colágeno, considerando el cociente CITP:MMP-1 y los niveles de PICP, respectivamente, en la forma definida en el texto. HR significa "hazard ratio"; FA, fibrilación auricular; IC, intervalo de confianza; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; vol, volumen; AI, aurícula izquierda; CITP, telopéptido C-terminal del colágeno tipo I; MMP-1, metaloproteinasa de matriz tipo 1; PICP, propéptido C-terminal del procolágeno tipo I.

4.5. Biomarcadores de fibrosis intersticial miocárdica y recurrencia de fibrilación auricular tras un procedimiento de ablación

En este estudio se analizó si los patrones de los biomarcadores de FIM compleja descritos previamente se asociaban a la recurrencia de FA tras un procedimiento de ablación (167). Para ello, los perfiles CCLCD se determinaron en 150 pacientes a los que se les realizó aislamiento de venas pulmonares para tratamiento de la FA.

Basalmente, los pacientes que presentaron recurrencia de FA presentaban con mayor frecuencia FA persistente, mayor diámetro auricular y mayor volumen auricular indexado, en comparación con los pacientes que permanecieron libres de arritmias durante el seguimiento. No se observaron diferencias significativas en el resto de las características basales entre ambos (Tabla 17).

Tabla 17. Características basales de los pacientes sometidos a ablación de FA clasificados de acuerdo con la presencia o ausencia de recurrencia de FA post ablación.

	<i>Todos</i> (n=150)	<i>Recurrencia de FA</i>		<i>P</i>
		<i>No (n=106)</i>	<i>Sí (n=44)</i>	
<i>Edad en años</i>	64,2 ± 9,5	63,3 ± 9,3	66,4 ± 9,9	0,07
<i>Sexo masculino, n (%)</i>	101 (67,3)	75 (70,8)	26 (59,1)	0,17
<i>IMC, kg/m²</i>	27,4 ± 3,7	27,2 ± 3,7	27,8 ± 3,6	0,35
<i>PAS, mmHg</i>	123 ± 17,7	122 ± 16,7	125 ± 19,8	0,36
<i>PAD, mmHg</i>	76,4 ± 12,9	75,9 ± 12,0	77,8 ± 14,8	0,39
<i>eGFR mL/min/1,73m²</i>	76,5 ± 19,6	77,5 ± 19,3	74,2 ± 20,5	0,49
<i>Tratamiento, n (%)</i>				
<i>Antiarrítmicos</i>	65 (43,3)	42 (39,6)	23 (52,3)	0,16
<i>CA/BB</i>	82 (54,7)	55 (51,9)	27 (61,4)	0,29
<i>Estatinas</i>	49 (32,7)	31 (29,2)	18 (40,9)	0,16
<i>IECA/ARAII</i>	69 (46,0)	51 (48,1)	18 (40,9)	0,37
<i>Diuréticos</i>	28 (18,7)	16 (15,1)	12 (27,3)	0,09
<i>Comorbilidades, n(%)</i>				
<i>Obesidad</i>	30 (20,0)	20 (18,9)	10 (22,7)	0,55
<i>Hipertensión</i>	85 (56,7)	60 (56,6)	25 (56,8)	0,98

Tabla 17, continuación

<i>Dislipidemia</i>	67 (44,7)	43 (40,6)	24 (54,5)	0,12
<i>Diabetes mellitus</i>	15 (10,0)	11 (10,4)	4 (9,1)	0,81
<i>SAHOS</i>	15 (10,0)	9 (8,5)	6 (13,6)	0,34
<i>CPAP</i>	12 (8,0)	7 (6,6)	5 (11,4)	0,33
<i>ERC</i>	18 (12,0)	11 (10,4)	7 (15,9)	0,47
<i>Ictus</i>	9 (6,0)	8 (7,5)	1 (2,3)	0,22
<i>IC</i>	13 (8,7)	8 (7,5)	5 (11,4)	0,45
<i>Enfermedad arterial periférica</i>	4 (2,7)	2 (1,9)	2 (4,5)	0,36
<i>Cardiopatía isquémica</i>	8 (5,3)	4 (3,8)	4 (9,1)	0,19
<i>Neoplasia</i>	9 (6,0)	7 (6,6)	2 (4,5)	0,63
<i>Tipo de FA, n(%)</i>				
<i>Paroxística</i>	86 (57,3)	69 (65,1)	17 (38,6)	0,003
<i>Persistente</i>	64 (42,7)	37 (34,9)	27 (61,4)	
<i>Duración de FA, meses</i>	24 (5,5-72,0)	24 (5,0-72,0)	28 (6,0-60,0)	0,99
<i>Puntuación EHRA, n(%)</i>				
<i>1</i>	28 (18,7)	22 (20,8)	6 (13,6)	0,59
<i>2</i>	87 (58,0)	60 (56,6)	27 (61,4)	
<i>3 y 4</i>	35 (23,3)	24 (22,6)	11 (25,0)	
<i>Diámetro AI (TC), mm</i>	61,3 ± 7,8	60,4 ± 7,4	63,3 ± 8,5	0,047
<i>Ecocardiograma</i>				
<i>FEVI, %</i>	60,7 ± 8,2	60,2 ± 7,9	61,9 ± 9,1	0,29
<i>Vol index AI, mL/m²</i>	31,3 ± 12,8	29,4 ± 11,7	34,8 ± 14,0	0,022

Datos publicados en Journal of American College of Cardiology, 2019 (167). SAHOS significa síndrome de apneas e hipopneas del sueño; EHRA, European Heart Rhythm Association. Resto de abreviaturas y definiciones iguales a las de la tabla 12.

De acuerdo con la clasificación basada en los biomarcadores, 44 (29,3%) pacientes fueron clasificados como CCL-CD-, 63 (42,0%) como CCL-CD+ o CCL+CD-, y 43 (28,7%) como CCL+CD+.

Los pacientes con perfil CCL+CD+ presentaron un volumen auricular indexado significativamente superior a los pacientes con perfil CCL-CD-, presentando los pacientes CCL-CD+ o CCL+CD- un volumen intermedio. No se observaron otras diferencias estadísticamente significativas (Tabla 18).

Tabla 18. Características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes categorizados según el patrón de biomarcadores FIM.

	CCL-CD- n=44	CCL-CD+ o CCL+CD- n=63	CCL+CD+ n=43	P
<i>Edad en años</i>	63,7 ± 8,9	65,8 ± 10,1	62,5 ± 9,3	0,58
<i>Sexo masculino, n (%)</i>	30 (68,2)	41 (65,1)	30 (69,8)	0,88
<i>IMC, kg/m²</i>	28,2 ± 3,7	26,7 ± 3,4	27,5 ± 3,9	0,36
<i>PAS, mmHg</i>	126 ± 21,3	122 ± 17,0	122 ± 14,6	0,33
<i>PAD, mmHg</i>	76,9 ± 13,8	75,4 ± 13,4	77,5 ± 11,0	0,84
<i>eGFR, mL/min/1,73m²</i>	78,9 ± 21,1	74,6 ± 18,0	76,9 ± 20,1	0,72
<i>Tratamiento, n (%)</i>				
<i>Antiarrítmicos</i>	18 (40,9)	27 (42,9)	20 (46,5)	0,60
<i>Calcioantagonistas/βB</i>	22 (50,0)	33 (52,4)	27 (62,8)	0,23
<i>Estatinas</i>	13 (29,5)	23 (36,5)	13 (30,2)	0,99
<i>IECA/ARAI</i>	20 (45,5)	33 (52,4)	16 (37,2)	0,33
<i>Diuréticos</i>	9 (20,5)	11 (17,5)	8 (18,6)	0,74
<i>Antecedentes, n(%)</i>				
<i>Obesidad</i>	11 (25,0)	12 (19,0)	7 (16,3)	0,34
<i>HTA</i>	24 (54,5)	36 (57,1)	25 (58,1)	0,74
<i>Dislipidemia</i>	14 (31,8)	32 (50,8)	21 (48,8)	0,11
<i>Diabetes mellitus</i>	4 (9,1)	10 (15,9)	1 (2,3)	0,30
<i>SAHOS</i>	2 (4,5)	7 (11,1)	6 (14,0)	0,14
<i>Uso de CPAP</i>	3 (6,8)	6 (9,5)	3 (7,0)	0,98
<i>ERC</i>	5 (11,4)	8 (12,7)	5 (11,6)	0,92
<i>ACV</i>	2 (4,5)	3 (4,8)	4 (9,3)	0,35
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	1 (2,3)	7 (11,1)	5 (11,6)	0,12
<i>Enfermedad vascular periférica</i>	0 (0,0)	3 (4,8)	1 (2,3)	0,48
<i>Cardiopatía isquémica</i>	2 (4,5)	2 (3,2)	4 (9,3)	0,33
<i>Neoplasia</i>	4 (9,1)	3 (4,8)	2 (4,7)	0,38
<i>Duración de AF, meses</i>	23,0 (3,0-69,0)	24,0 (5,8-72,0)	36,0 (7,0-96,0)	0,14
<i>Tipo de FA, n(%)</i>				
<i>Paroxística</i>	23 (52,3)	39 (61,9)	24 (55,8)	0,73
<i>Persistente</i>	21 (47,7)	24 (38,1)	19 (44,2)	

Tabla 18, continuación

<i>Puntuación EHRA, n(%)</i>				
<i>1</i>	10 (22,7)	10 (15,9)	8 (18,6)	
<i>2</i>	27 (61,4)	38 (60,3)	22 (51,2)	0,18
<i>3 y 4</i>	7 (15,9)	15 (23,8)	13 (30,2)	
<i>Diámetro AI (TC), mm</i>				
	59,9± 6,4	61,1 ± 8,1	63,1 ± 8,4	0,06
<i>Ecocardiograma</i>				
<i>FEVI, %</i>	61,2 ± 6,8	60,3 ± 8,1	60,9 ± 9,6	0,86
<i>Vol indexado AI, mL/m²</i>	26,9 ± 9,9	32,1 ± 13,0	34,3 ± 13,9	0,01

Datos publicados en *Journal of American College of Cardiology*, 2019 (167). FIM significa fibrosis intersticial miocárdica; β b, betabloqueantes; HTA, hipertensión arterial; SAHOS, síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño; CPAP, terapia de presión aérea positiva; ACV, accidente cerebrovascular; EHRA, European Heart Rhythm Association. Resto de las abreviaturas igual a la tabla 12. CCL-CD-, elevada relación CITP:MMP-1 y niveles bajos de PICP y; CCL-CD+/CCL+CD-, elevada relación CITP:MMP-1 pero niveles altos de PICP o baja relación CITP:MMP-1 con niveles bajos de PICP; CCL+CD+, baja relación CITP:MMP-1 y niveles elevados de PICP según los puntos de corte especificados en Métodos.

A los 12 meses de seguimiento, se observó recurrencia de FA en 44 (29,3%) pacientes. De ellos, 7 pertenecían al grupo CCL-CD- (15,9%), 15 al grupo CCL-CD+/CCL+CD- (23,8%) y 22 al grupo CCL+CD+ (51,2%) (chi cuadrado de la prueba log-rank 14,5, $P=0,001$) (Figura 26).

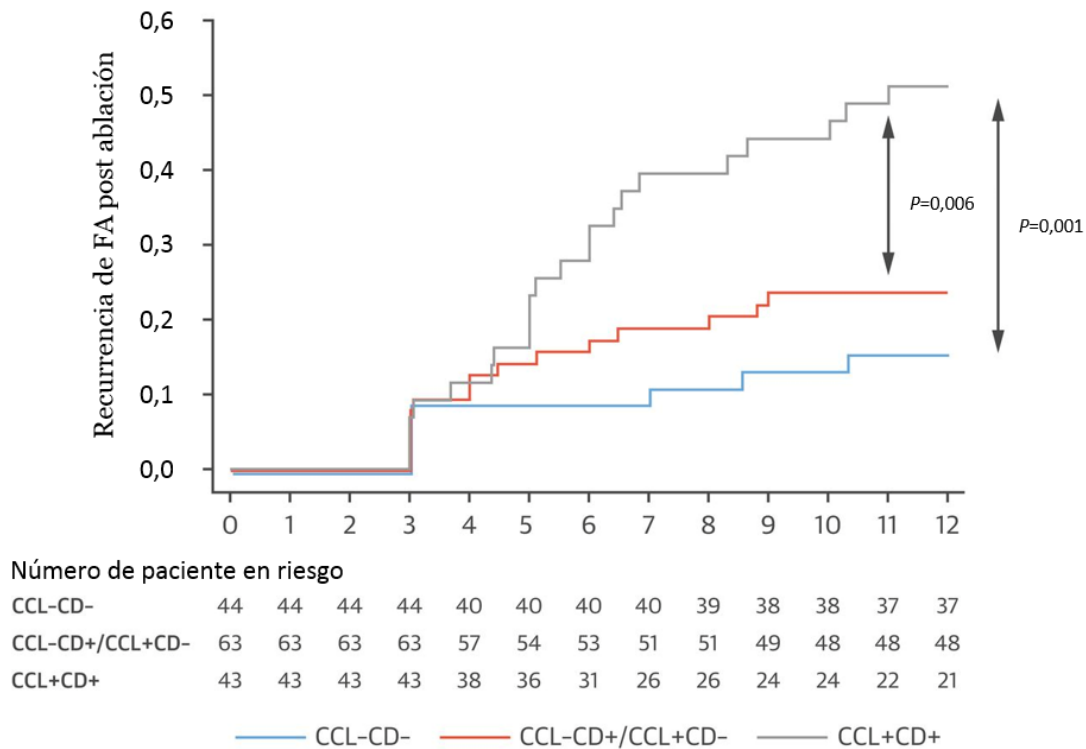


Figura 26. Reproducido de Ravassa y colaboradores, Journal of American College of Cardiology, 2019 (167). Recurrencia de fibrilación auricular (FA) en pacientes sometidos a ablación clasificados en tres grupos de acuerdo con patrón de biomarcadores circulantes de colágeno tipo I. CCL-CD-, elevada relación CITP:MMP-1 y niveles bajos de PICP; CCL-CD+/CCL+CD-, elevada relación CITP:MMP-1 con niveles altos de PICP o baja relación CITP:MMP-1 con niveles bajos de PICP; CCL+CD+, baja relación CITP:MMP-1 y niveles elevados de PICP según los puntos de corte especificados en Métodos.

La tabla 19 muestra las asociaciones univariadas de las variables clínicas con la recurrencia de FA. La asociación del perfil CCL+CD+ con recurrencia de FA se mantuvo significativa tras ajustar por covariables con valor de $P < 0,1$ en el análisis univariado: edad, tratamiento con diuréticos, FA persistente, diámetro auricular izquierdo y volumen indexado de la aurícula izquierda (Tabla 19).

Tabla 19. Asociaciones univariadas de las variables clínicas con la recurrencia de FA post ablación.

	<i>Unidades de incremento</i>	<i>Análisis univariado</i>		
		<i>HR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
<i>Datos antropométricos</i>				
<i>Edad</i>	1 año	1,03	0,99-1,07	0,06
<i>Sexo masculino</i>		0,63	0,34-1,15	0,13
<i>IMC</i>	1 kg/m ²	1,04	0,96-1,12	0,37
<i>PAS</i>	1 mm Hg	1,01	0,99-1,02	0,38
<i>PAD</i>	1 mm Hg	1,01	0,98-1,04	0,39
<i>eGFR</i>	1 mL/min/1,73m ²	0,99	0,97-1,01	0,53
<i>Antecedentes</i>				
<i>Obesidad</i>	0=no; 1=sí	1,26	0,62-2,56	0,52
<i>HTA</i>	0=no; 1= sí	0,99	0,54-1,79	0,96
<i>Dislipemia</i>	0=no; 1= sí	1,65	0,91-2,98	0,10
<i>Diabetes Mellitus</i>	0=no; 1= sí	0,98	0,35-2,73	0,97
<i>SAHOS</i>	0=no; 1= sí	1,47	0,62-3,47	0,38
<i>CPAP</i>	0=no; 1= sí	1,46	0,58-3,71	0,42
<i>ERC</i>	0=no; 1= sí	1,33	0,46-3,89	0,60
<i>ACV</i>	0=no; 1= sí	0,34	0,05-2,43	0,28
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	0=no; 1= sí	1,46	0,57-3,70	0,43
<i>Enfermedad vascular periférica</i>	0=no; 1= sí	1,83	0,44-7,55	0,41
<i>Cardiopatía isquémica</i>	0=no; 1= sí	1,80	0,64-5,04	0,26
<i>Neoplasia</i>	0=no; 1= sí	0,66	0,16-2,71	0,56
<i>FA persistente</i>	0=no; 1= sí	2,41	1,31-4,43	0,004
<i>Duración de FA, meses</i>	1 mes	1,00	0,99-1,01	0,85
<i>Puntuación EHRA 3 o 4</i>	0=no; 1= sí	1,08	0,55-2,14	0,83
<i>Diámetro AI (TC)</i>	1 mm	1,04	1,00-1,08	0,031
<i>Tratamiento</i>				
<i>Antiarrítmicos</i>	0=no; 1= sí	1,58	0,87-2,86	0,13
<i>Calcioantagonistas/βB</i>	0=no; 1= sí	1,95	0,82-4,65	0,13
<i>IECA/ARAII</i>	0=no; 1= sí	0,77	0,42-1,41	0,40
<i>Diuréticos</i>	0=no; 1= sí	1,59	0,82-3,08	0,17
<i>Estatinas</i>	0=no; 1= sí	1,61	0,88-2,95	0,12

Tabla 19, continuación*Ecocardiograma*

<i>Vol index AI</i>	1 mL/m ²	1,03	1,01-1,05	0,015
<i>FEVI</i>	%	1,03	0,99-1,07	0,20

Datos publicados en Journal of American College of Cardiology, 2019 (167). Abreviaturas igual a la tabla 15.

Mediante el índice C de Harrell se demostró que la predicción de recurrencia de FA mejora al incluir la clasificación basada en biomarcadores a un modelo basal que incluye la edad, la FA persistente y el volumen auricular indexado como covariables relevantes (modelo basal: AUC=0,676 [IC95%: 0,570-0,782] vs modelo basal más perfil de biomarcadores CCL+CD+: AUC=0,767 [IC95%: 0,679-0,855]; $P=0,049$) (Figura 27).

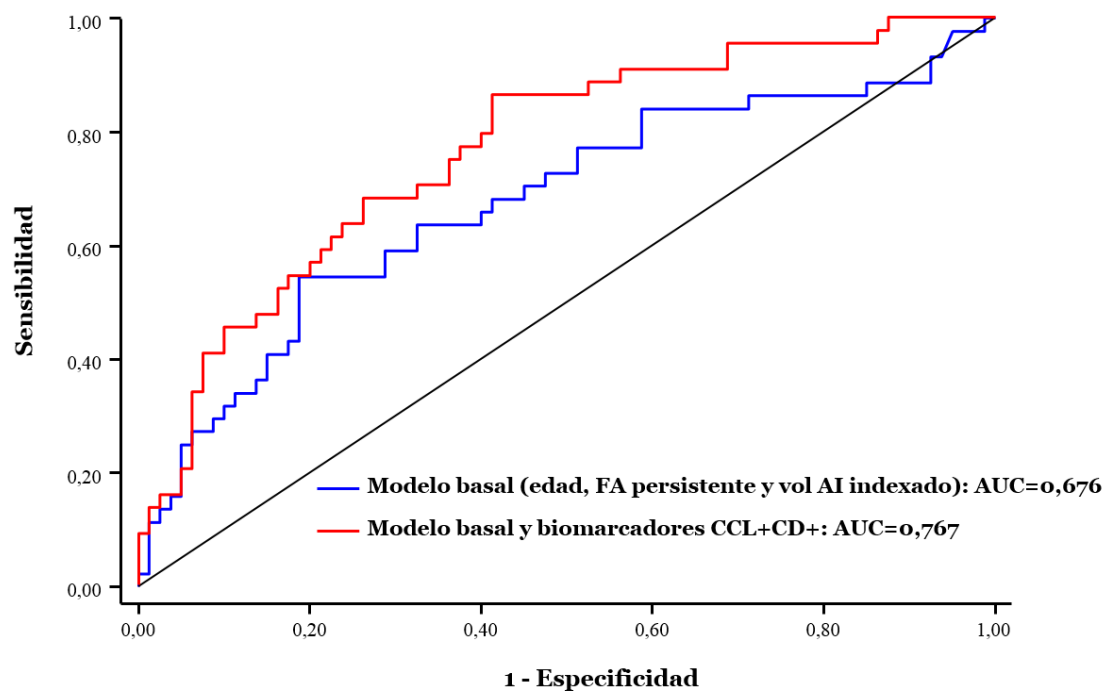


Figura 27. Reproducido de Ravassa y colaboradores, Journal of American College of Cardiology, 2019 (167). Curvas ROC (*Receiver operating characteristic*) para el modelo basal que incluye edad, la fibrilación auricular (FA) persistente y el volumen auricular indexado (Vol AI indexado) y el modelo basal más el perfil de biomarcadores CCL+CD+, para determinar la recurrencia de FA con diferentes valores de corte. CCL+CD+ significa baja relación CITP:MMP-1

y niveles elevados de PICP según los puntos de corte especificados en Métodos. AUC significa área bajo la curva.

Además, el NRI demostró que la adición del perfil de biomarcadores al modelo basal mejora la reclasificación de los pacientes en términos de recurrencia de FA (Tabla 20).

Tabla 20. Razón de riesgo y valor predictivo añadido de los biomarcadores FIM para la recurrencia de FA post ablación

<i>Parámetro estadístico</i>	<i>Valor</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
<i>Regresión de Cox sin ajuste</i>			
<i>CCL-CD- (referencia)</i>	1		
<i>CCL-CD+ o CCL+CD-</i>	1,58	0,65-3,88	0,32
<i>CCL+CD+</i>	3,85	1,64-9,03	0,002
<i>Regresión de Cox tras ajuste*</i>			
<i>CCL-CD- (referencia)</i>	1		
<i>CCL-CD+ o CCL+CD-</i>	1,39	0,56-3,48	0,48
<i>CCL+CD+</i>	3,38	1,37-8,29	0,008
<i>Valor predictivo añadido</i>			
<i>NRI</i>	0,60	0,18-1,02	0,005

Datos publicados en Journal of American College of Cardiology, 2019 (167). *Las razones de riesgo fueron ajustadas por el modelo basal: edad, fibrilación auricular (FA) persistente (sí/no) y volumen auricular indexado. NRI, índice de reclasificación neta continua; IC 95%, índice de confianza al 95%. CCL+CD+ significa baja relación CITP:MMP-1 y niveles elevados de PICP según los puntos de corte especificados en Métodos.

4.6. Biomarcadores de FIM y voltaje de la aurícula izquierda en pacientes con FA

Se realizaron HDM y toma de muestras de sangre para la medida de biomarcadores de FIM a 71 pacientes con el objetivo de estudiar la relación entre el patrón de biomarcadores de FIM compleja CCL+CD+ con el remodelado eléctrico de la aurícula izquierda (167).

Los mapas se construyeron siguiendo el protocolo previamente descrito, consiguiendo una media de 12.501 (± 5.613) puntos por mapa.

De los 71 pacientes con HDM, 16 (22,5%) presentaron un patrón de biomarcadores de FIM compleja CCL+CD+. Comparando con el resto de los pacientes, los CCL+CD+ exhibían valores disminuidos de V_m ($0,75 \pm 0,39$ mV vs. $1,15 \pm 0,67$ mV; $P=0,005$) (Figura 28A) y valores aumentados de V_{Slope} (mediana [rango intercuartílico]: $0,62$ [0,45-0,93] vs $0,92$ [0,56-1,21]; $P=0,040$) (Figura 28B).

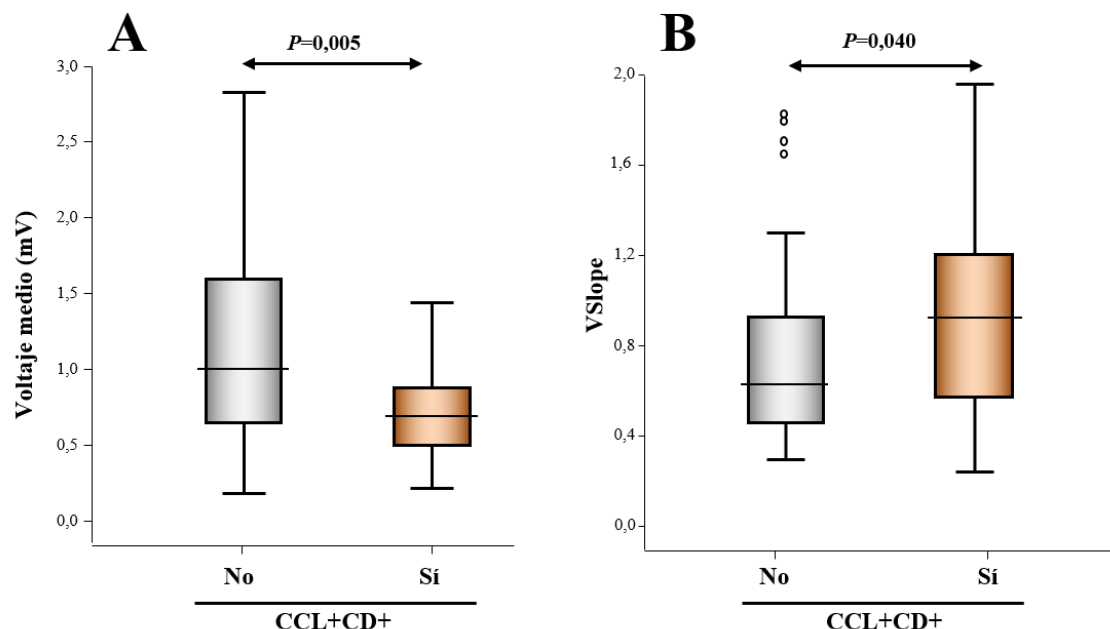


Figura 28. Reproducido de Ravassa y colaboradores, Journal of American College of Cardiology, 2019 (167). Distribución del voltaje medio bipolar (panel A) y del histograma de los voltajes (V_{Slope} , panel B) de la aurícula izquierda medido en mapas electroanatómicos de alta densidad de acuerdo con la ausencia o presencia de un patrón de biomarcadores CCL+CD+ (baja relación CITP:MMP-1 y niveles elevados de PICP). Los gráficos de cajas muestran los

Resultados

percentiles 5 y 95 (líneas verticales), 25 y 75 (extremos de las cajas) y 50 (línea horizontal). mV, milivoltios.

5. DISCUSIÓN

5.1. Hallazgos principales

Los hallazgos principales de este trabajo son los siguientes: 1) la utilización de HDM en los procedimientos de ablación de FA es posible sin alterar el flujo habitual de trabajo ni aumentar el riesgo de complicaciones (164); 2) la utilización de HDM presenta beneficios con respecto al *mapeo* convencional, especialmente en casos de re-ablación y en variantes anatómicas de la aurícula izquierda y las venas pulmonares (165,169); 3) una disminución en el V_m y un aumento del V_{slope} , ambos parámetros obtenidos tras el procesamiento de HDM, se asocian con un mayor riesgo de recurrencia de FA y con la progresión de FA paroxística a FA persistente, estando el aumento del V_{slope} también asociado a TAMR post ablación (166); 4) los biomarcadores de FIM compleja, en un perfil CCL+CD+ determinado por niveles elevados de PICP y una baja relación CITP:MMP-1, se asocian a la prevalencia de FA y a la incidencia de FA de nuevo diagnóstico en pacientes con IC de origen hipertensivo (167); 5) en pacientes con FA, el perfil de FIM compleja se asocia a un mayor riesgo de recurrencia de la arritmia tras un procedimiento de ablación (169); y 6) en pacientes con FA, el perfil de FIM compleja se asocia a un menor V_m y a un mayor V_{slope} . En conjunto, estos datos posicionan al mapeo de alta densidad como un método diagnóstico potencialmente útil en pacientes con FA, y además demuestran que el patrón de biomarcadores de FIM compleja presenta relación con un sustrato auricular proarritmogénico y con toda la historia natural de la FA: Incidencia, prevalencia y resistencia al tratamiento.

5.2. Mapas electroanatómicos de alta densidad en ablación de fibrilación auricular

A pesar de los avances tecnológicos conseguidos en las últimas dos décadas, el éxito clínico del aislamiento de las venas pulmonares continúa sin ser óptimo. Esto ha sido habitualmente atribuido a que en muchos casos ocurre una reconexión de las venas pulmonares tras un aislamiento completo transitorio. Sin embargo, también podría estar en relación con la falta de reconocimiento de porciones no aisladas de miocardio dentro de las venas pulmonares. La utilización de HDM podría ser útil para mejorar ambos aspectos (169).

Por un lado, el análisis de los HDM permite una mayor precisión que el método convencional en la localización del sitio de reconexión de las venas pulmonares. En nuestros estudios, esto fue confirmado y además se tradujo en una reducción de las aplicaciones de radiofrecuencia necesarias para conseguir el nuevo aislamiento de las venas pulmonares.

Por otro lado, la utilización de HDM podría ayudar a detectar “mínimas” reconexiones de las venas pulmonares (169) mejorando los resultados del procedimiento (164,165,170,171). En nuestro estudio se observó una tendencia hacia un mayor porcentaje de venas pulmonares reconectadas al utilizar HDM (63,8% vs. 56%, $P=0,09$) que, si bien no alcanzó la significación estadística, sugiere la posibilidad de una mayor sensibilidad de los HDM a la hora de determinar la presencia de reconexión de las venas pulmonares, lo cual podría traducirse en estrategias de ablación que mejoren los resultados del procedimiento. En este sentido, Segerson y colaboradores (172) observaron que la ablación de zonas de bajo voltaje en los antros de las venas pulmonares detectadas por HDM resulta en una reducción significativa de la recurrencia de FA.

La mayor sensibilidad observada puede también estar en parte relacionada con las características propias del catéter multipolar utilizado para la creación de los HDM. El catéter IntellaMap Orion, que utilizamos en nuestros estudios, presenta electrodos más pequeños que los convencionales, que están impresos en 8 varillas flexibles denominadas *splines*, dispuestos de forma que existe un menor espacio interelectrodo. Esto resulta en un menor efecto de cancelación de señales por lo que se registran señales bipolares de mayor amplitud y se reduce

la detección de potenciales de campo lejano, permitiendo la detección de potenciales de vena pulmonar que no son observados con la utilización de catéteres convencionales (Figura 29).

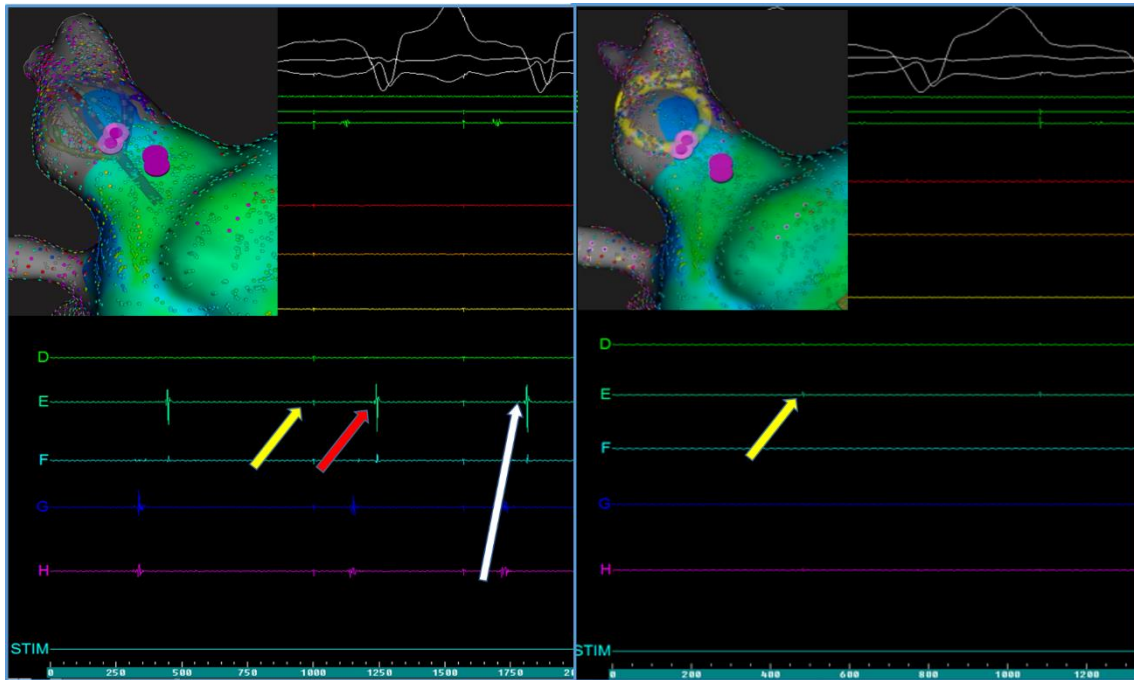


Figura 29. Reproducido de García-Bolao y colaboradores, Europace 2018 (165). Reconexión de la vena pulmonar superior derecha en un paciente con antecedente de aislamiento de venas pulmonares. En el **panel izquierdo** se observan potenciales de vena pulmonar detectados mediante la utilización un catéter multipolar IntellaMap Orion (flecha roja), que presentan la característica progresión de los potenciales de vena pulmonar (flecha blanca). En el **panel derecho** se observa la ausencia de detección de los mismos potenciales al utilizar un catéter multipolar circular convencional pese a múltiples reposicionamientos del catéter. La flecha amarilla señala la espícula de estimulación por marcapasos en ambos paneles.

Además, el HDM permite estudiar la secuencia de activación tanto en el sentido longitudinal como transversal del catéter, mostrando la activación en múltiples planos a diferentes niveles de la vena, con esto aporta información valiosa a la hora de discriminar verdaderos potenciales de vena pulmonar de potenciales de campo lejano procedentes de estructuras cardíacas cercanas. Característicamente, los potenciales de las venas pulmonares se propagan desde la porción proximal a la distal de la vena. Por el contrario, los potenciales

detectados desde estructuras vecinas pueden observarse como una activación simultánea en una zona amplia de la vena (Figura 30).

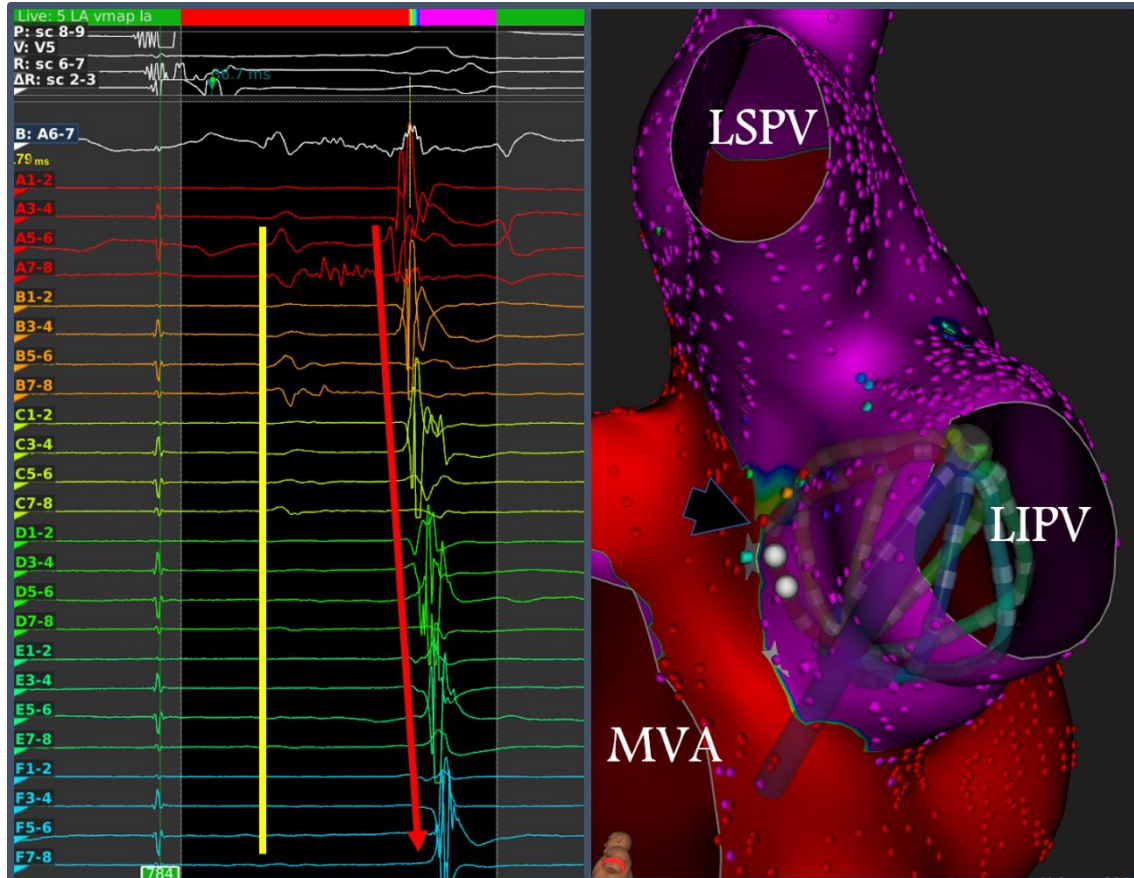


Figura 30. Reproducido de García-Bolao y colaboradores, Europace 2018 (165). Electrogramas registrados con el catéter IntellaMap Orion (**panel izquierdo**) dentro de la vena pulmonar inferior izquierda (**panel derecho**). Los potenciales de vena pulmonar (flecha roja) presentan una secuencia de activación de proximal a distal que representa la propagación del impulso que entra a la vena, y que se distingue de los potenciales de campo lejano (flecha amarilla) que son simultáneos, de menor amplitud y con deflexiones menos agudas. El *gap* de reconexión se observa a nivel anterosuperior de la vena (flecha negra en el panel derecho) que coincide con el *spline* A del catéter que registra los electrogramas color rojo en el panel izquierdo. LSPV y LIPV, venas pulmonares superior e inferior izquierdas, respectivamente; MVA, anillo valvular mitral; PV, vena pulmonar.

La amplitud de las señales detectadas también está influenciada por la orientación del dipolo de detección en relación con la dirección del frente de activación. Teniendo en cuenta que los mapas de activación de alta densidad

permiten valorar la propagación del impulso en múltiples direcciones, es probable que puedan reducir el impacto de la orientación del dipolo en la amplitud del electrograma.

Los potenciales beneficios de los HDM no se limitan a mejorar el aislamiento de las venas pulmonares. En este sentido, hemos demostrado que el análisis cuantitativo de los HDM es útil para la predicción de la evolución tras un procedimiento de ablación. Específicamente, hemos observado que un V_m reducido se asocia con un riesgo de recurrencia de FA elevado, superando la asociación mostrada por los diferentes parámetros clínicos considerados (166). Además, hemos observado que un V_{Slope} elevado, que refleja una mayor heterogeneidad en el voltaje auricular, se asocia a FA persistente, a recurrencia de FA y a TAMR post ablación. La combinación de ambos parámetros define tres grupos de diferente riesgo: 1) pacientes con V_m bajo, con un riesgo alto de recurrencia de FA; 2) pacientes con V_m y V_{Slope} elevados, con un riesgo intermedio de recurrencia de FA; y 3) pacientes con V_m alto y V_{Slope} disminuido, con bajo riesgo de recurrencia de FA. Estos resultados permiten sugerir que los pacientes del primer grupo requerirían nuevos abordajes terapéuticos centrados en tratamientos destinados a recuperar el tejido auricular normal; los pacientes del tercer grupo requerirían un aislamiento de las venas pulmonares seguro y duradero; y en los pacientes del segundo grupo, en los que la tasa de recurrencia es intermedia, pero con predisposición a las TAMR, nuevas técnicas de ablación podrían ser estudiadas.

Es interesante señalar que la asociación del V_{Slope} con la recurrencia de FA se observa incluso en pacientes sin fibrosis auricular extensa y que la asociación de ambos parámetros con la recurrencia de FA ha sido confirmada en una cohorte independiente (166).

5.3. Biomarcadores de fibrosis intersticial miocárdica y fibrilación auricular

La importancia de la detección mínimamente invasiva de la FIM en pacientes con FA radica en que la lesión fibrótica es uno de los componentes principales del remodelado miocárdico y un elemento clave en la fisiopatología de esta enfermedad. En este sentido, se ha demostrado recientemente que ciertos biomarcadores del metabolismo del colágeno están elevados en los pacientes con FA (173). A pesar de que ninguno de estos es específico de la fibrosis auricular, se ha observado una asociación entre los niveles circulantes de biomarcadores relacionados con la FIM, incluyendo péptidos derivados del colágeno y del procolágeno, y la incidencia, prevalencia o recurrencia post ablación o post cardioversión de la FA. Sin embargo, en la mayoría de estos estudios se evaluaron muestras poblacionales pequeñas y heterogéneas, sin demostrar un valor predictivo incremental sobre variables clínicas relevantes (174). Asimismo, para muchos de estos biomarcadores no existe evidencia histológica de su relación con la FIM (175).

Nuestro estudio es el primero en demostrar que una combinación de biomarcadores indicativa de FIM compleja está independientemente asociada con la incidencia, la prevalencia y la recurrencia post ablación de la FA, presentando en este último caso valor predictivo incremental con respecto a covariables clínicas relevantes (167). Es interesante destacar que, si bien la relación con la FIM se ha confirmado histológicamente tanto para el PICP como para el cociente C1P:MMP-1 (83,85,86), su asociación con la fibrosis a nivel auricular sólo se ha demostrado para el PICP (102,103). No obstante, en nuestro estudio los pacientes con perfil de FIM compleja presentaron menor voltaje auricular y una distribución del mismo más heterogénea, lo que sugiere presencia de fibrosis auricular (93,176,177). Si bien esta asociación no demuestra una relación causal, sí sugiere que la combinación de biomarcadores descrita puede estar reflejando la FIM a nivel auricular y refuerza la plausibilidad biológica de nuestros hallazgos.

La combinación de biomarcadores identificada en este estudio aporta información acerca de la fisiopatología de la asociación entre FIM y FA. En este sentido, nuestros resultados apoyan que, para la complejidad de la FIM, son

relevantes tanto la cantidad como las propiedades de la fibra de colágeno depositada. Este último aspecto está influido, entre otras cosas, por el grado de entrecruzamiento intermolecular de sus fibras. El proceso de entrecruzamiento está mediado por la LOX y forma, como consecuencia, fibras más resistentes a la degradación mediada por las MMP, facilitándose de esta manera un excesivo depósito de tejido fibroso (178). Un incremento de la actividad de la LOX podría mediante este mecanismo aumentar la rigidez auricular y facilitar la aparición de arritmias como la FA. De hecho, se ha observado que el miocardio de la aurícula izquierda de pacientes con FA presenta mayor contenido de colágeno, mayor entrecruzamiento del colágeno presente y mayor expresión de LOX, en comparación con el miocardio auricular de pacientes que no padecen la arritmia (87). Además, en la aurícula izquierda de ratones transgénicos que sobreexpresan RAC1 y desarrollan FA, se ha observado una mayor regulación al alza de LOX, con aumento del depósito y entrecruzamiento del colágeno (87).

Además, las propiedades del tejido fibrótico están también influenciadas por la composición que tenga de cada subtipo de colágeno. Con respecto a esto, las fibras de colágeno tipo I, el tipo predominante en el corazón humano, son más rígidas que las tipo III (179), y se ha observado un mayor depósito de fibras de colágeno tipo I y un mayor entrecruzamiento entre las mismas, en la aurícula izquierda de pacientes con FA en comparación con pacientes sin FA, lo que se traduce en mayor rigidez auricular (87,180).

El hecho de que el riesgo de recurrencia de FA sea particularmente elevado en pacientes con el perfil de biomarcadores de FIM compleja sugiere que los resultados de la ablación de FA no son óptimos en pacientes con elevado depósito de un colágeno altamente entrecruzado. Teniendo en cuenta que la gran variabilidad en la efectividad de la ablación puede estar en relación con poblaciones heterogéneas de pacientes que tengan grados variables de fibrosis auricular, podría plantearse la posibilidad de utilizar esta combinación de biomarcadores en la selección de pacientes candidatos a aislamiento de las venas pulmonares. Además, es tentador especular que estos biomarcadores puedan servir para guiar o monitorizar terapias adicionales destinadas a reducir el depósito y entrecruzamiento del colágeno tipo I. La torasemida, las estatinas y

el losartán podrían en este sentido aportar beneficios a pacientes con FA y FIM compleja (87,181–183).

Tanto en pacientes con IC como en pacientes con FA, los tres grupos de pacientes clasificados de acuerdo al fenotipo de FIM previamente descritos (CCL-CD-, CCL-CD+/CCL+CD- y CCL+CD+) mostraron repercusión clínica creciente (Figura 31). Este hallazgo aumenta la evidencia que apoya la importancia de la complejidad de la FIM en el impacto que produce sobre la fisiología cardíaca.

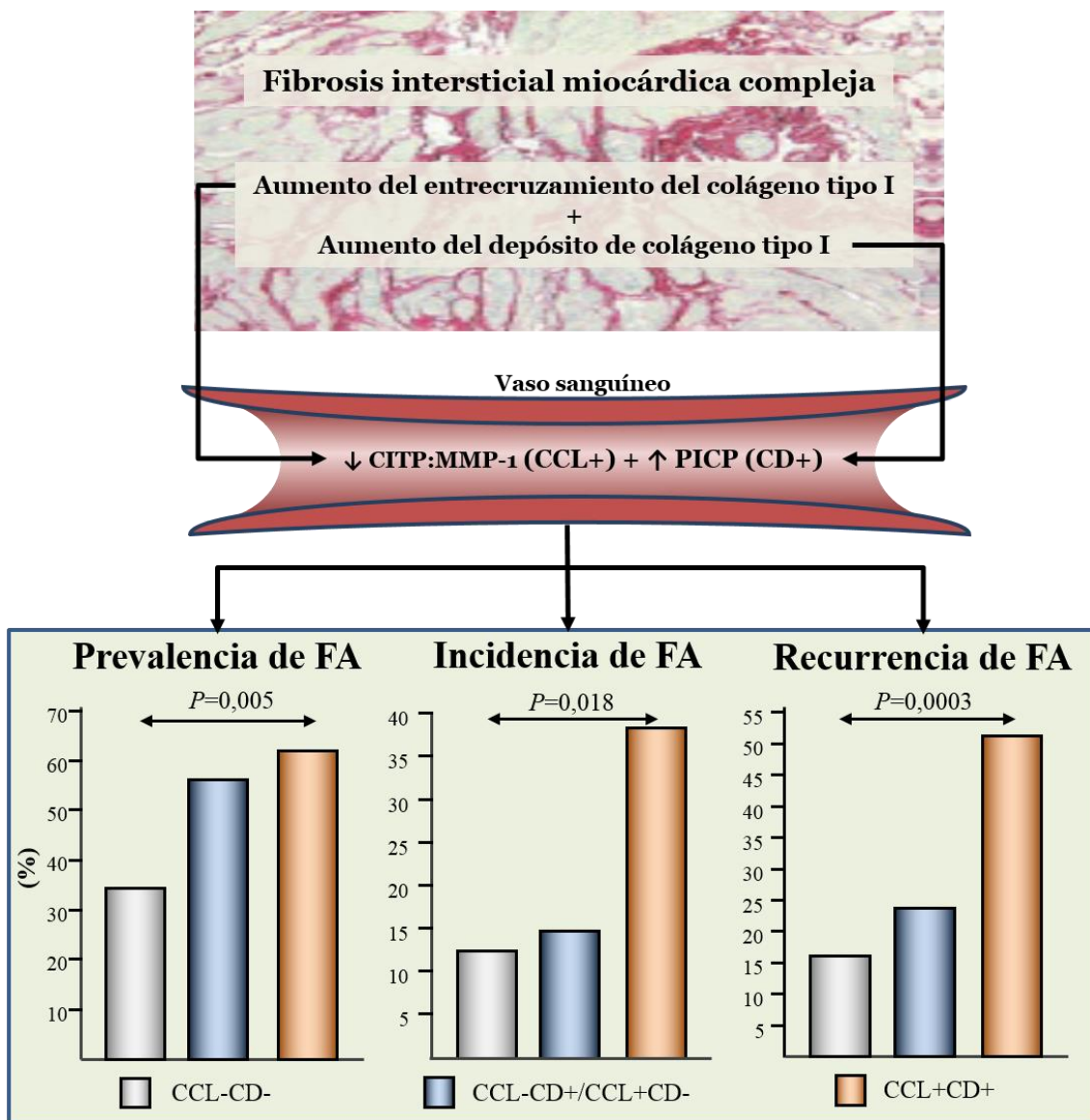


Figura 31. Reproducido de Ravassa y colaboradores, Journal of American College of Cardiology, 2019 (167). Utilidad pronóstica de una combinación de biomarcadores circulantes

relacionados con el colágeno tipo I en pacientes en riesgo o con diagnóstico de fibrilación auricular (FA). La presencia de un patrón de fibrosis intersticial compleja, con aumento del depósito (CD+) y del entrecruzamiento (CCL+) del colágeno tipo I se asocia a mayor prevalencia de FA, a mayor incidencia de FA de nueva aparición y a mayor recurrencia de FA post ablación. Estas alteraciones pueden detectarse de forma mínimamente invasiva mediante la medición de dos biomarcadores circulantes: el CITP y el cociente CITP:MMP-1.

5.4. Limitaciones

En los estudios basados en los mapas electroanatómicos de alta densidad deben tenerse en cuenta las siguientes limitaciones: 1) Los voltajes registrados en los mapas no sólo están influenciados por la presencia de fibrosis. Por ejemplo, el ángulo del dipolo de propagación en relación con la orientación del catéter puede influir en la amplitud del electrograma. Estos errores de medida son inherentes a la técnica, aunque su impacto en los HDM se reduce, ya que se realizan tomando los mismos puntos con diferentes angulaciones. La presencia de cardiomiocitos anómalos también podría alterar los impulsos eléctricos generados de forma independiente a la fibrosis, lo cual podría dificultar la interpretación de los mapas obtenidos; 2) La utilización de catéteres sin sensor de contacto puede haber permitido el análisis de puntos tomados sin tener contacto con la pared auricular. Para reducir el impacto de esta limitación realizamos los mapas con la guía de la reconstrucción auricular obtenida a partir de la tomografía computarizada, analizando únicamente puntos localizados a menos de 2 milímetros de la superficie del mapa creado y utilizando un catéter multipolar en todos los casos; 3) Si bien los grupos de comparación utilizados no tuvieron diferencias basales significativas con los grupos de mapeo de alta densidad, ninguno de los estudios fue aleatorizado; 4) La definición de la delimitación exitosa del *gap* fue seleccionada arbitrariamente en base a la experiencia adquirida debido a que no existía información previa al respecto, lo que puede cuestionar este objetivo del estudio. Sin embargo, en los procedimientos repetidos de ablación guiados por HDM se observó una reducción en el número total de aplicaciones de radiofrecuencia y mayor porcentaje de venas aisladas con una única aplicación de radiofrecuencia, dos parámetros de incuestionable valor; 5) La inclusión de pacientes que tenían procedimientos previos de aislamiento de las venas pulmonares constituye un factor confundente en el estudio que evaluaba la asociación entre el V_m , V_{Slope} y la recurrencia de FA. No obstante, realizamos un subanálisis en un grupo de pacientes sometidos a primer procedimiento de ablación, obteniendo resultados coherentes respecto a los observados en la cohorte total. Además, también evaluamos una cohorte independiente de pacientes sin antecedentes de ablación previa para confirmar los resultados principales de este estudio; y 6) El número de pacientes incluidos es limitado, por lo que las conclusiones acerca de eventos

poco frecuentes, como la evolución de FA paroxística a FA persistente durante el período de seguimiento, deben ser interpretadas con cautela.

En los estudios de biomarcadores, deben tenerse en cuenta las siguientes limitaciones: 1) El análisis de biomarcadores en pacientes con IC fue retrospectivo con las limitaciones inherentes a este tipo de estudios; 2) Dado que un porcentaje elevado de los pacientes de la cohorte presentaban diagnóstico previo de FA, hubo una muestra limitada para evaluar la incidencia de FA de nueva aparición. Aun así, las diferencias fueron significativas y coherentes con los resultados globales del estudio; 3) Los biomarcadores de FIM no tienen un origen específico. Hay que tener en cuenta que estos biomarcadores podrían ser producidos y liberados por cualquier órgano, determinando en realidad un estado “profibrótico” del organismo. De esta forma no podemos asumir una relación causal directa entre los biomarcadores y la FA. Sin embargo, sí hemos demostrado una asociación independiente de los biomarcadores de FIM con múltiples niveles de evolución de la enfermedad (incidencia, prevalencia y recurrencia de FA) en diferentes tipos de pacientes, lo cual sugiere al menos que los biomarcadores de FIM considerados en este estudio reflejan un estado profibrótico con impacto a nivel auricular. Además, hemos demostrado una asociación de los biomarcadores con signos de enfermedad auricular en los mapas electroanatómicos de alta densidad, reforzando así la plausibilidad biológica de nuestra hipótesis; 4) El evento de recurrencia de FA fue detectado dentro del contexto de nuestra práctica clínica habitual. Es posible que episodios asintomáticos de corta duración puedan haber pasado desapercibidos. Sin embargo, no está claramente establecida la relevancia clínica de estos episodios; 5) Aunque el colágeno tipo I es el predominante en el miocardio auricular, hubiese sido interesante evaluar biomarcadores del metabolismo del colágeno tipo III como el propéptido N-terminal del procolágeno tipo III (PIIINP); y 6) Existen causas potenciales de recurrencia de FA no relacionadas con el sustrato auricular las cuales no han sido abordadas en nuestros estudios.

5.5. Perspectivas y trabajos futuros

Múltiples posibilidades de investigación pueden plantearse a partir de los resultados de estos trabajos.

Teniendo en cuenta que la realización de HDM es posible sin prolongar el procedimiento, es probable que, en un futuro próximo, esta técnica se utilice rutinariamente en las intervenciones de ablación de FA. Su utilidad como guía para protocolos de ablación de sustrato auricular arritmogénico en pacientes con criterios de alto riesgo de recurrencia de FA podría ser probada en estudios científicos adecuadamente diseñados. También sería interesante estudiar la relación entre las alteraciones eléctricas detectadas mediante HDM con la prevalencia e incidencia de accidente cerebrovascular.

En cuanto a los biomarcadores de FIM, en primer lugar, sería necesario validar los hallazgos en cohortes independientes con un mayor número de pacientes, para además explorar la utilidad de nuevos biomarcadores, individualmente o en paneles, para detectar a los pacientes en riesgo de FA o de sus complicaciones. Por otro lado, sería interesante conocer la correlación entre los biomarcadores y los HDM con otros métodos de valoración de la fibrosis auricular, especialmente con la resonancia magnética cardíaca.

En un futuro, la información obtenida en estos estudios permitiría también valorar precozmente la utilidad de fármacos destinados a mejorar el sustrato auricular arrítmico.

6. CONCLUSIONES

1

Siguiendo un protocolo específico y una técnica adecuada, es posible realizar HDM dentro del procedimiento de ablación de FA sin aumentar el riesgo de complicaciones ni prolongar el tiempo de la intervención. De esta forma, se obtiene más información del sustrato auricular sin comprometer la seguridad del paciente ni el flujo de trabajo.

2

Los HDM ofrecen beneficios en los procedimientos de ablación de FA. Estos son más evidentes en los casos de procedimientos repetidos de ablación, en los cuales aumentan la precisión con la que se detectan los *gaps* de reconexión de las venas pulmonares. También son especialmente útiles cuando se observan variantes anatómicas o potenciales de venas pulmonares de bajo voltaje, difíciles de evaluar mediante la técnica convencional.

3

Los HDM proporcionan información sobre las características eléctricas de la aurícula. Mediante el cálculo del V_m y del V_{slope} permiten la identificación de varios patrones de alteraciones auriculares asociados a la recurrencia de FA y a la progresión de esta enfermedad tras un procedimiento de ablación.

4

En pacientes con insuficiencia cardiaca, el perfil de biomarcadores de FIM compleja se asocia con la prevalencia e incidencia de FA, sugiriendo que la lesión fibrótica, caracterizada tanto por un incremento en el depósito de fibras de colágeno tipo I como por un aumento del entrecruzamiento entre las mismas, determina el riesgo de FA en esta patología.

5

En pacientes con FA sometidos a ablación, el perfil de biomarcadores de FIM compleja se asocia con un mayor riesgo de recurrencia de FA, sugiriendo que la lesión fibrótica es responsable del mantenimiento de un sustrato auricular arritmogénico refractario al procedimiento de ablación con catéter.

6

Por último, en pacientes con FA, el perfil de biomarcadores de FIM compleja se asocia con un menor voltaje medio auricular y con una mayor heterogeneidad en el mismo, sugiriendo que existe una asociación entre esta lesión y las alteraciones eléctricas de la aurícula en esta patología.

7. REFERENCIAS

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(8): 837-847.
2. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013; 112(8): 1142-1147.
3. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 213-220.
4. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; 98(10): 946-952.
5. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-Year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002; 113(5): 359-364.
6. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, Tsang TS. Mortality Trends in Patients Diagnosed With First Atrial Fibrillation. A 21-Year Community-Based Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(9): 986-992.
7. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poçi D. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: A Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013; 34(14): 1061-1067.
8. Chen LY, Benditt DG, Alonso A. Atrial Fibrillation and Its Association With Sudden Cardiac Death. *Circ J*. 2014; 78(11): 2588-2593.
9. Hsu L-F, Jaïs P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquié JL, Scavée C, Bordachar P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004; 351(23): 2373-2383.
10. Khan MN, Jaïs P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO,

- Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haïssaguerre M, Natale A; PABA-CHF Investigators. Pulmonary-Vein Isolation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2008; 359(17): 1778-1785.
11. Walfridsson H, Walfridsson U, Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Janzon M, Levin LA, Aronsson M, Hindricks G, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: Results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *Europace.* 2015; 17(2): 215-221.
 12. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med.* 2006; 119(5): 448. e1-19.
 13. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2014; 167(5): 735-742.
 14. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA, Thacker EL, Judd S, Howard VJ, Howard G, Herrington DM, Cushman M. Atrial Fibrillation and the Risk of Myocardial Infarction. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(1): 107-114.
 15. Kannel W, Wolf P, Benjamin E, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998; 82(8A): 2N-9N.
 16. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. *Physiol Rev.* 2011; 91(1): 265-325.

17. Wakili R, Voigt N, Kääh S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest*. 2011; 121(8): 2955-2968.
18. Miller PSJ, Andersson FL, Kalra L. Are cost benefits of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation underestimated? *Stroke*. 2005; 36(2): 360-366.
19. Ott A, Breteler MMB, De Bruyne MC, Van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study: The Rotterdam study. *Stroke*. 1997; 28(2): 316-321.
20. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008; 29(17): 2125-2132.
21. Von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P, Ladwig KH. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: A longitudinal analysis-data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace*. 2015; 17(9): 1354-1362.
22. Ball J, Carrington MJ, Stewart S. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: A forgotten component of clinical management? *Heart*. 2013; 99(8): 542-547.
23. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the united states. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011; 4(3): 313-320.
24. Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJV. Cost of an emerging epidemic: An economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004; 90(3): 286-292.
25. Sheikh A, Patel NJ, Nalluri N, Agnihotri K, Spagnola J, Patel A, Asti D, Kanotra R, Khan H, Savani C, Arora S, Patel N, Thakkar B, Patel N, Pau D, Badheka AO, Deshmukh A, Kowalski M, Viles-Gonzalez J, Paydak H.

- Trends in Hospitalization for Atrial Fibrillation: Epidemiology, Cost, and Implications for the Future. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015; 58(2): 105-116.
26. Coyne KS, Paramore C, Grandy S, Mercader M, Reynolds M, Zimetbaum P. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health.* 2006; 9(5): 348-356.
 27. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace.* 2018; 20(1): e1-e160.
 28. Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-Term Risk of Recurrent Atrial Fibrillation as Documented by an Implantable Monitoring Device: Implications for Optimal Patient Care. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(1): 47-52.
 29. Kato T, Yamashita T, Sagara K, Iinuma H, Fu L-T. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. *Circ J.* 2004; 68(6): 568-572.
 30. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, Boone J, Sheldon R, Dorian P, Newman D. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: Results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J.* 2005; 149(3): 489-496.
 31. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: Patient characteristics and initial management. *Europace.* 2009; 11(4): 423-434.
 32. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J. The EuroHeart Failure survey programme - A survey on the quality of

- care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003; 24(5): 442-463.
33. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Lévy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: A prospective survey in ESC Member Countries - The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2005; 26(22): 2422-2434.
34. Ausma J, Van der Velden HMW, Lenders MH, Van Ankeren EP, Jongasma HJ, Ramaekers FCS, Borgers M, Allessie MA. Reverse structural and gap-junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat. *Circulation.* 2003; 107(15): 2051-2058.
35. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: Recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(22): 2335-2345.
36. Bode F, Sachs F, Franz MR. Tarantula peptide inhibits atrial fibrillation. *Nature.* 2001; 409(6816): 35-36.
37. Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, Lazzara R, Lockwood D, Scherlag BJ, Wu R, Po S. Spontaneous pulmonary vein firing in man: Relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007; 18(10): 1067-1075.
38. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med.* 1998; 339(10): 659-666.
39. Nattel S. Paroxysmal Atrial Fibrillation and Pulmonary Veins: Relationships Between Clinical Forms and Automatic Versus Re-entrant Mechanisms. *Can J Cardiol.* 2013; 29(10): 1147-1149.
40. Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, Jaïs P, Janse MJ, Haïssaguerre M, De Bakker JM. Electrical conduction in canine pulmonary veins: Electrophysiological and anatomic correlation.

- Circulation. 2002; 105(20): 2442-2448.
41. Chen YJ, Chen SA, Chen YC, Yeh HI, Chang MS, Lin CI. Electrophysiology of single cardiomyocytes isolated from rabbit pulmonary veins: Implication in initiation of focal atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol.* 2002; 97(1): 26-34.
 42. Melnyk P, Ehrlich JR, Pourrier M, Villeneuve L, Cha TJ, Nattel S. Comparison of ion channel distribution and expression in cardiomyocytes of canine pulmonary veins versus left atrium. *Cardiovasc Res.* 2005; 65(1): 104-116.
 43. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, Nattel S. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: Action potential and ionic current properties. *J Physiol.* 2003; 551(Pt 3): 801-813.
 44. Hanna N, Cardin S, Leung TK, Nattel S. Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Cardiovasc Res.* 2004; 63(2): 236-244.
 45. Burstein B, Comtois P, Michael G, Nishida K, Villeneuve L, Yeh YH, Yeh YH, Nattel S. Changes in connexin expression and the atrial fibrillation substrate in congestive heart failure. *Circ Res.* 2009; 105(12): 1213-1222.
 46. Krul SPJ, Berger WR, Smit NW, Van Amersfoorth SCM, Driessen AHG, Van Boven WJ, Fiolet JW, van Ginneken AC, van der Wal AC, de Bakker JM, Coronel R, de Groot JR. Atrial fibrosis and conduction slowing in the left atrial appendage of patients undergoing thoracoscopic surgical pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8(2): 288-295.
 47. De Bakker JMT, Van Capelle FJL, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, De Jonge N, Lahpor JR. Slow conduction in the infarcted human heart: "Zigzag" course of activation. *Circulation.* 1993; 88(3): 915-926.
 48. Verheule S, Wilson EE, Arora R, Engle SK, Scott LR, Olgin JE. Tissue structure and connexin expression of canine pulmonary veins. *Cardiovasc Res.* 2002; 55(4): 727-738.

49. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm*. 2005; 2(6): 624-631.
50. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002; 105(23): 2753-2759.
51. Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, Sgreccia F, Azzolini P, Risa MP, Francardelli RL, Venturini E, Puglisi A. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999; 22(5): 743-749.
52. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996; 7(10): 999-1007.
53. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1964; 67: 200-220.
54. de Groot NM, Houben RP, Smeets JL, Boersma E, Schotten U, Schalij MJ, Crijns H, Allessie MA. Electropathological substrate of longstanding persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: epicardial breakthrough. *Circulation*. 2010; 122(17): 1674-1682.
55. De Groot N, Van Der Does L, Yaksh A, Lanter E, Teuwen C, Knops P, van de Woestijne P, Bekkers J, Kik C, Bogers A, Allessie M. Direct Proof of Endo-Epicardial Asynchrony of the Atrial Wall During Atrial Fibrillation in Humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9(5): e003648.
56. Scherf D, Romano FJ, Terranova R. Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation. *Am Heart J*. 1948; 36(2): 241-251.
57. Harada A, Sasaki K, Fukushima T, Ikeshita M, Asano T, Yamauchi S, Tanaka S, Shoji T. Atrial activation during chronic atrial fibrillation in patients with isolated mitral valve disease. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61(1): 104-112.
58. Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clémenty J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997; 95(3): 572-576.

59. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: A mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002; 54(2): 204-216.
60. Fast VG, Kléber AG. Role of wavefront curvature in propagation of cardiac impulse. *Cardiovasc Res.* 1997; 33(2): 258-271.
61. Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, Chen J, Samie FH, Jalife J. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation.* 2001; 103(21): 2631-2636.
62. Child N, Clayton RH, Roney CH, Laughner JI, Shuros A, Neuzil P, Petru J, Jackson T, Porter B, Bostock J, Niederer SA, Razavi RS, Rinaldi CA, Taggart P, Wright MJ, Gill J. Unraveling the Underlying Arrhythmia Mechanism in Persistent Atrial Fibrillation: Results from the STARLIGHT Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018; 11(6): e005897.
63. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995; 92(7): 1954-1968.
64. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing: Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation.* 1995; 91(5): 1588-1595.
65. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res.* 1997; 81(4): 512-525.
66. Todd DM, Fynn SP, Walden AP, Hobbs WJ, Arya S, Garratt CJ. Repetitive 4-Week Periods of Atrial Electrical Remodeling Promote Stability of Atrial Fibrillation: Time Course of a Second Factor Involved in the Self-Perpetuation of Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2004; 109(11): 1434-1439.
67. Ausma J, Wijffels M, Thoné F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation.* 1997; 96(9): 3157-3163.
68. Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, Cox JL, Boineau JP.

- Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res.* 1992; 71(5): 1254-1267.
69. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: The fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 13(7): 1637-1652.
70. Burlew BS, Weber KT. Connective tissue and the heart: Functional significance and regulatory mechanisms. *Cardiol Clin.* 2000; 18(3): 435-442.
71. Prockop DJ, Sieron AL, Li SW. Procollagen n-proteinase and procollagen C-proteinase. Two unusual metalloproteinases that are essential for procollagen processing probably have important: Roles in development and cell signaling. *Matrix Biol.* 1998; 16(7): 399-408.
72. Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A, Risteli L. Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: A new serum marker of bone collagen degradation. *Clin Chem.* 1993; 39(4): 635-640.
73. Burstein B, Nattel S. Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(8): 802-809.
74. Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodeling of the heart. *Nat Rev Cardiol.* 2013; 10(1): 15-26.
75. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017; 3(5): 425-435.
76. González A, Schelbert E, Díez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(15): 1696-1706.
77. Weber KT, Sun Y, Guarda E. Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of hormones. *Hypertension.* 1994; 23(6): 869-877.
78. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, Quaini F, Sonnenblick EH, Olivetti G, Anversa P. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation.* 1994;

- 89(1): 151-163.
79. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Satoh K, Nakano M, Nakayama M, Shimokawa H. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure: Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Circ J.* 2011; 75(11): 2605-2613.
 80. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Grinberg M, Rochitte CE. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(4): 278-287.
 81. Shoulders MD, Raines RT. Collagen Structure and Stability. *Annu Rev Biochem.* 2009; 78: 929-958.
 82. Kasner M, Westermann D, Lopez B, Gaub R, Escher F, Kühl U, Schultheiss HP, Tschöpe C. Diastolic tissue doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(8): 977-985.
 83. López B, Querejeta R, González A, Larman M, Díez J. Collagen cross-linking but not collagen amount associates with elevated filling pressures in hypertensive patients with stage C heart failure: Potential role of lysyl oxidase. *Hypertension.* 2012; 60(3): 677-683.
 84. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD, Slater R, Palmer BM, Van Buren P, Meyer M, Redfield MM, Bull DA, Granzier HL, LeWinter MM. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction contributions of collagen and titin. *Circulation.* 2015; 131(14): 1247-1259.
 85. López B, Ravassa S, González A, Zubillaga E, Bonavilla C, Bergés M, Echegaray K, Beaumont J, Moreno MU, San José G, Larman M, Querejeta R, Díez J. Myocardial collagen cross-linking is associated with heart failure hospitalization in patients with hypertensive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(3): 251-260.
 86. Ravassa S, López B, Querejeta R, Echegaray K, José GS, Moreno MU,

- Beaumont FJ, González A, Díez J. Phenotyping of myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. Influence on clinical outcome. *C.* 2017; 35(4): 853-861.
87. Adam O, Theobald K, Lavall D, Grube M, Kroemer HK, Ameling S, Schäfers HJ, Böhm M, Laufs U. Increased lysyl oxidase expression and collagen cross-linking during atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 2011; 50(4): 678-685.
88. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, Daly M, Amraoui S, Zellerhoff S, Picat MQ, Quotb A, Jesel L, Lim H, Ploux S, Bordachar P, Attuel G, Meillet V, Ritter P, Derval N, Sacher F, Bernus O, Cochet H, Jais P, Dubois R. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 2014; 130(7): 530-538.
89. Zahid S, Cochet H, Boyle PM, Schwarz EL, Whyte KN, Vigmond EJ, Dubois R, Hocini M, Haïssaguerre M, Jaïs P, Trayanova NA. Patient-derived models link re-entrant driver localization in atrial fibrillation to fibrosis spatial pattern. *Cardiovasc Res.* 2016; 110(3): 443-454.
90. Davidenko JM, Pertsov A V., Salomonsz R, Baxter W, Jalife J. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature.* 1992; 355(6358): 349-351.
91. Davidenko JM. Spiral Wave Activity: A Possible Common Mechanism for Polymorphic and Monomorphic Ventricular Tachycardias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1993; 4(6): 730-746.
92. Pertsov AM, Davidenko JM, Salomonsz R, Baxter WT, Jalife J. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res.* 1993; 72(3): 631-650.
93. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm.* 2017; 14(1): e3-e40.
94. Kottkamp H, Schreiber D, Moser F, Rieger A. Therapeutic Approaches to

- Atrial Fibrillation Ablation Targeting Atrial Fibrosis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017; 3(7): 643-653.
95. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P SP. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015; 372(19): 1812-1822.
96. Yagishita A, Sparano D, Cakulev I, Gimbel JR, Phelan T, Mustafa H, De Oliveira S, Mackall J, Arruda M. Identification and electrophysiological characterization of early left atrial structural remodeling as a predictor for atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017; 28(6): 642-650.
97. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, Blauer JJ, Rao SN, DiBella EV, Segerson NM, Daccarett M, Windfelder J, McGann CJ, Parker D, MacLeod RS, Marrouche NF. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2009; 119(13): 1758-1767.
98. Malcolme-Lawes LC, Juli C, Karim R, Bai W, Quest R, Lim PB, Jamil-Copley S, Kojodjojo P, Ariff B, Davies DW, Rueckert D, Francis DP, Hunter R, Jones D, Boubertakh R, Petersen SE, Schilling R, Kanagaratnam P, Peters NS. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with endocardial voltage and clinical outcomes: A 2-center study. *Heart Rhythm.* 2013; 10(8): 1184-1191.
99. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Kilicaslan F, Minor S, Schweikert RA, Saliba W, Cummings J, Burkhardt JD, Bhargava M, Belden WA, Abdul-Karim A, Natale A. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: An independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(2): 285-292.
100. Masuda M, Fujita M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Kanda T, Shiraki T, Sunaga A, Matsuda Y, Uematsu M. Influence of underlying substrate on atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein isolation. *Heart*

- Rhythm. 2016; 13(4): 870-878.
101. Vlachos K, Efremidis M, Letsas KP, Bazoukis G, Martin R, Kalafateli M, Lioni L, Georgopoulos S, Saplaouras A, Efremidis T, Liu T, Valkanas K, Karamichalakis N, Asvestas D, Sideris A. Low-voltage areas detected by high-density electroanatomical mapping predict recurrence after ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017; 28(12): 1393-1402.
 102. Swartz MF, Fink GW, Sarwar MF, Hicks GL, Yu Y, Hu R, Lutz CJ, Taffet SM, Jalife J. Elevated pre-operative serum peptides for collagen i and III synthesis result in post-surgical atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(18): 1799-1806.
 103. Zhao F, Zhang S, Chen Y, Gu W, Ni B, Shao Y, Wu Y, Qin J. Increased expression of NF-AT3 and NF-AT4 in the atria correlates with procollagen I carboxyl terminal peptide and TGF- β 1 levels in serum of patients with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014; 14: 167.
 104. Ravassa S, Trippel T, Bach D, Bachran D, González A, López B, Wachter R, Hasenfuss G, Delles C, Dominiczak AF, Pieske B, Díez J, Edelmann F. Biomarker-based phenotyping of myocardial fibrosis identifies patients with heart failure with preserved ejection fraction resistant to the beneficial effects of spironolactone: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(9): 1290-1299.
 105. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (5): CD005049.
 106. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Hear J.* 2016; 37(38): 2893-2962.
 107. Andrade JG, Macle L, Nattel S, Verma A, Cairns J. Contemporary Atrial Fibrillation Management: A Comparison of the Current AHA/ACC/HRS,

- CCS, and ESC Guidelines. *Can J Cardiol.* 2017; 33(8): 965-976.
108. Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R. Catheter-Induced Ablation of the Atrioventricular Junction to Control Refractory Supraventricular Arrhythmias. *JAMA.* 1982; 248(7): 851-855.
 109. García-Fernández FJ, Ibáñez Criado JL, Quesada Dorador A, Álvarez-López M, Almendral J, Alonso C, collaborators of the Spanish Catheter Ablation Registry. Spanish Catheter Ablation Registry. 17th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2017). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018; 71(11): 941-951.
 110. Haïssaguerre M, Gencel L, Fischer B, Le Métayer P, Poquet F, Marcus FI, Clémenty J. Successful Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994; 5(12): 1045-1052.
 111. Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Haïssaguerre M, Clémenty J. Long-Term Follow-Up After Right Atrial Radiofrequency Catheter Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998; 21(11): 2533-2538.
 112. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Le Métayer P, Roudaut R, Clémenty J. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996; 7(12): 1132-1144.
 113. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation.* 1999; 100(11): 1203-1208.
 114. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, Rillo M, Calabrò MP, Conversano A, Ben-Haim SA, Cappato R, Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation.* 2000; 102(21): 2619-2628.
 115. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clémenty J. Electrophysiological end

- point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*. 2000; 101(12): 1409-1417.
116. Ouyang F, Bänsch D, Ernst S, Schaumann A, Hachiya H, Chen M, Chun J, Falk P, Khanedani A, Antz M, Kuck KH. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: New insights from the double-lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004; 110(15): 2090-2096.
117. Arentz T, Weber R, Bürkle G, Herrera C, Blum T, Stockinger J, Minners J, Neumann FJ, Kalusche D. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation*. 2007; 115(24): 3057-3063.
118. Tamborero D, Mont L, Berruezo A, Guasch E, Rios J, Nadal M, Matiello M, Andreu D, Sitges M, Brugada J. Circumferential pulmonary vein ablation: Does use of a circular mapping catheter improve results? A prospective randomized study. *Heart Rhythm*. 2010; 7(5): 612-618.
119. Chierchia GB, Namdar M, Sarkozy A, Sorgente A, de Asmundis C, Casado-Arroyo R, Capulzini L, Bayrak F, Rodriguez-Mañero M, Ricciardi D, Rao JY, Overeinder I, Paparella G, Brugada P. Verification of pulmonary vein isolation during single transseptal cryoballoon ablation: A comparison between the classical circular mapping catheter and the inner lumen mapping catheter. *Europace*. 2012; 14(12): 1708-1714.
120. Kottkamp H, Berg J, Bender R, Rieger A, Schreiber D. Box isolation of fibrotic areas (BIFA): A patient-tailored substrate modification approach for ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016; 27(1): 22-30.
121. Yang G, Yang B, Wei Y, Zhang F, Ju W, Chen H, Li M, Gu K, Lin Y, Wang B, Cao K, Kojodjojo P, Chen M. Catheter Ablation of Nonparoxysmal Atrial Fibrillation Using Electrophysiologically Guided Substrate Modification During Sinus Rhythm After Pulmonary Vein Isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9(2): e003382.
122. Cutler MJ, Johnson J, Abozguia K, Rowan S, Lewis W, Costantini O,

- Natale A, Ziv O. Impact of voltage mapping to guide whether to perform ablation of the posterior wall in patients with persistent atrial fibrillation. *Cardiovasc Electrophysiol.* 2016; 27(1): 13-21.
123. Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, Gaspar T, Bollmann A, Altmann D, Piedra C, Hindricks G, Piorkowski C. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014; 7(5): 825-833.
124. Yamaguchi T, Tsuchiya T, Nakahara S, Fukui A, Nagamoto Y, Murotani K, Eshima K, Takahashi N. Efficacy of Left Atrial Voltage-Based Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016; 27(9): 1055-1063.
125. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A, Arribas F, Fernández-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matía R, Pérez-Villacastín J, Guerra JM, Ávila P, López-Gil M, Castro V, Arana JI, Brugada J; SARA investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: A multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J.* 2014; 35(8): 501-507.
126. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJ. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2015; 17(3): 370-378.
127. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA.* 2005; 293(21): 2634-2640.
128. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential Pulmonary-Vein Ablation for Chronic Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2006; 354(9): 934-941.

129. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: A prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J.* 2006; 27(2): 216-221.
130. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: Two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009; 2(4): 349-361.
131. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA; ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 303(4): 333-340.
132. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A; RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2) a randomized trial. *JAMA.* 2014; 311(7): 692-700.
133. Li WJ, Bai YY, Zhang HY, Tang RB, Miao CL, Sang CH, Yin XD, Dong JZ, Ma CS. Additional ablation of complex fractionated atrial electrograms after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011; 4(2): 143-148.
134. Hayward RM, Upadhyay GA, Mela T, Ellinor PT, Barrett CD, Heist EK, Verma A, Choudhry NK, Singh JP. Pulmonary vein isolation with complex fractionated atrial electrogram ablation for paroxysmal and nonparoxysmal atrial fibrillation: A meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2011; 8(7): 994-1000.
135. Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Lüker J, Servatius H, Schäffer B, Moser J, Hoffmann BA, Steven D. Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation the CHASE-AF Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;

- 66(24): 2743-2752.
136. Haïssaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clémenty J, Jaïs P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: Clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005; 16(11): 1138-1147.
 137. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, Ramoul K, Komatsu Y, Roten L, Jadidi A, Linton N, Pedersen M, Daly M, O'Neill M, Knecht S, Weerasooriya R, Rostock T, Manninger M, Cochet H, Shah AJ, Yeim S, Denis A, Derval N, Hocini M, Sacher F, Haissaguerre M, Jais P. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8(1): 18-24.
 138. Lo LW, Tai CT, Lin YJ, Chang SL, Udyavar AR, Hu YF, Ueng KC, Tsai WC, Tuan TC, Chang CJ, Kao T, Tsao HM, Wongcharoen W, Higa S, Chen SA. Predicting factors for atrial fibrillation acute termination during catheter ablation procedures: Implications for catheter ablation strategy and long-term outcome. *Heart Rhythm.* 2009; 6(3): 311-318.
 139. Kim JS, Shin SY, Na JO, Choi CU, Kim SH, Kim JW, Kim EJ, Rha SW, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Hwang C, Lim HE. Does isolation of the left atrial posterior wall improve clinical outcomes after radiofrequency catheter ablation for persistent atrial fibrillation?: A prospective randomized clinical trial. *Int J Cardiol.* 2015; 181: 277-283.
 140. He X, Zhou Y, Chen Y, Wu L, Huang Y, He J. Left atrial posterior wall isolation reduces the recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016; 46(3): 267-274.
 141. Tamborero D, Mont L, Berruezo A, Matiello M, Benito B, Sitges M, Vidal B, de Caralt TM, Perea RJ, Vatasescu R, Brugada J. Left atrial posterior wall isolation does not improve the outcome of circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: A prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009; 2(1): 35-40.

142. Chen SA, Tai CT. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005; 16(2): 229-232.
143. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, Riley MP, Lin D, Frankel DS, Supple GE, Garcia FC, Dixit S, Callans DJ, Marchlinski FE. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2016; 13(2): 374-382.
144. Hocini M, Shah AJ, Nault I, Sanders P, Wright M, Narayan SM, Takahashi Y, Jaïs P, Matsuo S, Knecht S, Sacher F, Lim KT, Clémenty J, Haïssaguerre M. Localized reentry within the left atrial appendage: Arrhythmogenic role in patients undergoing ablation of persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2011; 8(12): 1853-1861.
145. Rillig A, Tilz RR, Lin T, Fink T, Heeger CH, Arya A, Metzner A, Mathew S, Wissner E, Makimoto H, Wohlmuth P, Kuck KH, Ouyang F. Unexpectedly High Incidence of Stroke and Left Atrial Appendage Thrombus Formation After Electrical Isolation of the Left Atrial Appendage for the Treatment of Atrial Tachyarrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016; 9(5): e003461.
146. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Mohanty S, Sanchez JE, Trivedi C, Güneş M, Gökoğlan Y, Gianni C, Horton RP, Themistoclakis S, Gallinghouse GJ, Bailey S, Zagrodzky JD, Hongo RH, Beheiry S, Santangeli P, Casella M, Dello Russo A, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Lakkireddy D, Tondo C, Natale A. Left Atrial Appendage Isolation in Patients With Longstanding Persistent AF Undergoing Catheter Ablation: BELIEF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(18): 1929-1940.
147. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(11): 2044-2053.
148. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, Karwecki M, Moran MD, Visessook N, Michael AD, Ngarmukos T. Clinical Outcomes of Catheter Substrate Ablation for High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am*

- Coll Cardiol. 2008; 51(8): 843-849.
149. O'Neill MD, Wright M, Knecht S, Jaïs P, Hocini M, Takahashi Y, Jönsson A, Sacher F, Matsuo S, Lim KT, Arantes L, Derval N, Lellouche N, Nault I, Bordachar P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J.* 2009; 30(9): 1105-1112.
 150. Kottkamp H, Bender R, Berg J. Catheter ablation of atrial fibrillation how to modify the substrate?. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(2): 196-206.
 151. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation with or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(7): 628-636.
 152. Rappel WJ, Narayan SM. Theoretical considerations for mapping activation in human cardiac fibrillation. *Chaos.* 2013; 23(2): 023113.
 153. Buch E, Share M, Tung R, Benharash P, Sharma P, Koneru J, Mandapati R, Ellenbogen KA, Shivkumar K. Long-term clinical outcomes of focal impulse and rotor modulation for treatment of atrial fibrillation: A multicenter experience. *Heart Rhythm.* 2016; 13(3): 636-641.
 154. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Turov A, Shirokova N, Katritsis DG. Left atrial ablation at the anatomic areas of ganglionated plexi for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010; 33(10): 1231-1238.
 155. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Turov A, Shugayev P, Shirokova N, Katritsis DG. Ganglionated plexi ablation for longstanding persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2010; 12(3): 342-346.
 156. Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, Artyomenko S, Shirokova N, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. Ganglionated plexus ablation vs linear ablation in patients undergoing pulmonary vein isolation for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation: A randomized comparison. *Heart Rhythm.* 2013; 10(9): 1280-1286.

157. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giazitzoglou E, Siontis GC, Po SS, Camm AJ, Ioannidis JP. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(24): 2318-2325.
158. Atienza F, Almendral J, Jalife J, Zlochiver S, Ploutz-Snyder R, Torrecilla EG, Arenal A, Kalifa J, Fernández-Avilés F, Berenfeld O. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. *Heart Rhythm.* 2009; 6(1): 33-40.
159. Atienza F, Almendral J, Ormaetxe JM, Moya A, Martínez-Alday JD, Hernández-Madrid A, Castellanos E, Arribas F, Arias MÁ, Tercedor L, Peinado R, Arcocha MF, Ortiz M, Martínez-Alzamora N, Arenal A, Fernández-Avilés F, Jalife J; RADAR-AF Investigators. 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(23): 2455-2467.
160. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: The DECAAF study. *JAMA.* 2014; 311(5): 498-506.
161. Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, Morton JB, Sanders P, Kalman JM. Long-term effects of catheter ablation for lone atrial fibrillation: Progressive atrial electroanatomic substrate remodeling despite successful ablation. *Heart Rhythm.* 2012; 9(4): 473-480.
162. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G, Kholmovski E, McGann CJ, Parker D, Brachmann J, Macleod RS, Marrouche NF. 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(7): 831-838.

163. Akoum N, Fernandez G, Wilson B, McGann C, Kholmovski E, Marrouche N. Association of atrial fibrosis quantified using LGE-MRI with atrial appendage thrombus and spontaneous contrast on transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013; 24(10): 1104-1109.
164. Ballesteros G, Ramos P, Neglia R, Menéndez D, García-Bolao I. Atrial Fibrillation Ablation Guided by a Novel Nonfluoroscopic Navigation System. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017; 70(9): 706-712.
165. García-Bolao I, Ballesteros G, Ramos P, Menéndez D, Erkiaga A, Neglia R, Jiménez Martín M, Vives-Rodríguez E. Identification of pulmonary vein reconnection gaps with high-density mapping in redo atrial fibrillation ablation procedures. *Europace.* 2018; 20: f351-f358.
166. Ballesteros G, Ravassa S, Bragard J, Ramos P, López B, Vives E, Neglia R, Wise B, González A, Moreno MU, Díez J, García-Bolao I. Association of Left Atrium Voltage Amplitude and Distribution with the risk of Atrial Fibrillation Recurrence and Evolution After Pulmonary Vein Isolation. An ultra-High-Density Mapping Study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019; 30(8): 1231-1240.
167. Ravassa S, Ballesteros G, López B, Ramos P, Bragard J, González A, Moreno MU, Querejeta R, Vives E, García-Bolao I, Díez J. Combination of Circulating Type I Collagen-Related Biomarkers Is Associated With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73 (12): 1398-1410.
168. Ravassa S, López B, Querejeta R, Echegaray K, San José G, Moreno MU, Beaumont FJ, González A, Díez J. Phenotyping of myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. Influence on clinical outcome. *J Hypertens.* 2017; 35(4): 853-861.
169. García-Bolao I, Ballesteros G, Ramos Ardanaz P, Vives E, Neglia R, Menéndez D, Erkiaga Aio A, de la Fuente A. Do “difficult to identify” pulmonary vein connections explain continuing high recurrence rates after atrial fibrillation ablation? *Europace.* 2019; 21(Supplement_1): i4-i11.

170. Anter E, Tschabrunn CM, Contreras-Valdes FM, Li J, Josephson ME. Pulmonary vein isolation using the Rhythmia mapping system: Verification of intracardiac signals using the Orion mini-basket catheter. *Heart Rhythm*. 2015; 12(9): 1927-1934.
171. Meissner A, Maagh P, Christoph A, Oernek A, Plehn G. Pulmonary vein potential mapping in atrial fibrillation with high density and standard spiral (lasso) catheters: A comparative study. *J Arrhythm*. 2017; 33(3): 192-200.
172. Segerson NM, Lynch B, Mozes J, Marks MM, Noonan DK, Gordon D, Jais P, Daccarett M. High-density mapping and ablation of concealed low-voltage activity within pulmonary vein antra results in improved freedom from atrial fibrillation compared to pulmonary vein isolation alone. *Heart Rhythm*. 2018; 15(8): 1158-1164.
173. Jabati S, Fareed J, Liles J, Otto A, Hoppensteadt D, Bontekoe J, Phan T, Walborn A, Syed M. Biomarkers of Inflammation, Thrombogenesis, and Collagen Turnover in Patients With Atrial Fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(5): 718-723.
174. Begg GA, Holden A V., Lip GYH, Plein S, Tayebjee MH. Assessment of atrial fibrosis for the rhythm control of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2016; 220: 155-161.
175. López B, González A, Ravassa S, Beaumont J, Moreno MU, San José G, Querejeta R, Díez J. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: The need for a reappraisal. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(22): 2449-2456.
176. Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, Yarmohammadi H, Barcelon B, Needleman M, Edwards D, Marine JE, Calkins H, Nazarian S. 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(12): 2003-2009.
177. Zghaib T, Keramati A, Chrispin J, Huang D, Balouch MA, Ciuffo L, Berger RD, Marine JE, Ashikaga H, Calkins H, Nazarian S, Spragg DD.

- Multimodal Examination of Atrial Fibrillation Substrate: Correlation of Left Atrial Bipolar Voltage Using Multi-Electrode Fast Automated Mapping, Point-by-Point Mapping, and Magnetic Resonance Image Intensity Ratio. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018; 4(1): 59-68.
178. González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(15): 1696-1706.
179. Collier P, Watson CJ, van Es MH, Phelan D, McGorrian C, Tolan M, Ledwidge MT, McDonald KM, Baugh JA. Getting to the heart of cardiac remodeling; how collagen subtypes may contribute to phenotype. *J Mol Cell Cardiol.* 2012; 52(1): 148-153.
180. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, Kottkamp H, Dhein S. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart.* 2004; 90(4): 400-405.
181. López B, Querejeta R, González A, Sánchez E, Larman M, Díez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(11): 2028-2035.
182. López B, Querejeta R, González A, Beaumont J, Larman M, Díez J. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen Cross-linking in patients with heart failure. *Hypertension.* 2009; 53(2): 236-242.
183. Miguel-Carrasco JL, Beaumont J, San José G, Moreno MU, López B, González A, Zalba G, Díez J, Fortuño A, Ravassa S. Mechanisms underlying the cardiac antifibrotic effects of losartan metabolites. *Sci Rep.* 2017; 7: 41865.

PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS

Ballesteros G, Ramos P, Neglia R, Menéndez D, García-Bolao D. Atrial Fibrillation Ablation Guided by a Novel Nonfluoroscopic Navigation System. *Revista Española de Cardiología*, 2017, vol. 70(9):706–712. <http://doi.org/10.1016/j.rec.2017.03.008>

Identification of pulmonary vein reconnection gaps with high-density mapping in redo atrial fibrillation ablation procedures

Ignacio García-Bolao^{1*†}, Gabriel Ballesteros^{1†}, Pablo Ramos¹, Diego Menéndez¹, Ane Erkiaga², Renzo Neglia¹, Marta Jiménez Martín¹, and Enrique Vives-Rodríguez¹

¹Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Clínica Universidad de Navarra, Avenida Pío XII, 36 (31008) Pamplona, Spain; and ²Boston Scientific Corporation

Received 24 February 2017; editorial decision 1 May 2017; accepted 8 May 2017

Aims

Maps obtained by means of electroanatomic high-density mapping (HDM) systems have shown their use in the identification of conduction gaps in experimental atrial linear lesion models. The objective of this study was to assess the use of HDM in the recognition of reconnection gaps in pulmonary veins (PV) in redo atrial fibrillation (AF) ablation procedures.

Methods and results

One hundred and eight patients were included in a non-randomized study that assessed the recognition of reconnection gaps in PV by means of HDM compared to a control group that received conventional non-fluoroscopic guidance with a circular multipolar catheter (CMC). Among the HDM group, adequate recognition of reconnection gaps was obtained in 60.99% of the reconnected PVs (86 of 141), a figure significantly higher than that achieved with analysis of CMC recorded signals (39.66%, 48 of 121; $P = 0.001$). The number of applications and total radiofrequency time were also significantly lower in the HDM group (12.46 ± 6.1 vs. 15.63 ± 7.7 and 7.61 ± 3 vs. 9.29 ± 5 ; $P = 0.02$, and $P = 0.03$, respectively). At the 6-month follow-up, no statistically significant differences were found in recurrence of AF or any other atrial tachycardia between the HDM group (8 patients, 14.8%) and the control group in (16 patients, 29.6%; $P = 0.104$).

Conclusion

An analysis of the high-density activation maps allows greater precision in the identification of reconnection gaps in PV, which results in lower radiofrequency time for the new isolation.

Keywords

Atrial fibrillation ablation • High density mapping • Pulmonary vein isolation • Rhythmia mapping system • IntellaMap Orion catheter

Introduction

The electrical isolation of pulmonary veins (PV) is the cornerstone of atrial fibrillation (AF) ablation procedures. However, despite nearly 100% procedural success in achieving this objective, its clinical expression is, to a large extent, inferior.^{1,2} A large part of this limitation may be explained by the phenomenon of electric reconnection, which is observed in up to 59% of the PV of patients who undergo a 2nd ablation procedure for arrhythmia recurrence.³ Approximately 30% of patients undergoing ablation will require a redo procedure

throughout their course.⁴ Regardless of the ablation technique employed in the 1st procedure, the habitual method for a redo is a point-by-point radiofrequency ablation, with non-fluoroscopic guidance and circular multipolar catheters (CMC) with a variable radius to diagnose reconnection in PV, estimate the reconnection site, and check the new isolation after ablation. New systems of electroanatomic high-density mapping (HDM) could be of use to verify and anatomically identify conduction gaps by means of an analysis of the activation maps and of the signals obtained from basket-type multi-electrode catheters, thus providing greater precision in redo

* Corresponding author. Tel: +34 948 255 400; fax: +34 948 296 500. E-mail address: igarciab@unav.es

† The first two authors contributed equally to the study.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2017. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

What's new?

- Description of gap analysis using high density mapping in redo atrial fibrillation (AF) procedures.
- Comparison between high density mapping system and conventional approach using circular mapping catheter in the identification of pulmonary vein reconnection gaps in redo AF procedures.

procedures. The Rhythmia™ system has experimentally shown precision in the identification of conduction gaps in canine atrial linear lesion models.⁵ In this study, we compare performance in the identification and ablation of conduction gaps of a HDM system with that of a matched cohort of patients who underwent a redo procedure with a traditional guidance system and CMC.

Methods

This study consecutively included all patients undergoing PV re-isolation for recurrence of arrhythmia using a HDM system (Rhythmia Mapping System, Boston Scientific Corporation) in our institution between November 2015 and September 2016. The outcomes were compared with those of a control group composed of a cohort of consecutive patients who underwent a repeat ablation procedure for AF performed by the same principal operator, using a conventional guidance system (Ensive Velocity, St Jude Medical, St Paul, MN, USA).

The study was approved by our centre's ethics committee and conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. All patients gave their informed consent prior to the procedure.

Description of the high-density mapping system-guided ablation procedure

The ablation was performed following our habitual protocol.⁶ Specifically, unfractionated heparin was administered after the transseptal punctures to maintain an activated clotting time of 300–350 s for the duration of the procedure, according to the manufacturer's recommendations.

Strategy for map building

If the patient was in AF, electrical cardioversion was performed before starting the procedure.

A conventional decapolar diagnostic catheter was placed in the coronary sinus for pacing, as an electric and anatomical reference for impedance tracking. Access to the left atrium was performed by means of double transseptal puncture for the basket-type mapping catheter (IntellaMap Orion, Boston Scientific Corporation) and for the ablation catheter (Intella Nav OI or Blazer OI, Boston Scientific Corporation). Both catheters were positioned with the help of the corresponding steerable sheaths (Agilis; St Jude Medical, St Paul, MN, USA). Mapping of the left atrium was conducted with an IntellaMap Orion catheter during atrial pacing from proximal coronary sinus with a cycle length of 550 ms. The appropriate beats and electrograms were automatically selected by the system in accordance with predefined criteria. The initial criteria were: stability of cycle length with a tolerance of ± 10 ms; a propagation reference with a tolerance of ± 5 ms; a respiratory cycle accepting only beats during the exhalation phase; *Motion* = 1 mm; *Stability* = 0.25; *Tracking* = 3.

For the voltage maps, low voltage areas were considered those that presented electrograms with an amplitude less than 0.3 mV and normal

voltage as those that presented electrograms with an amplitude greater than 0.5 mV.

In all cases, particular care was taken to produce a very high-density map of points at the level of venous antrum and the left crest by means of slow movement and rotation of the Orion catheter.

Gap analysis with high-density mapping

Once the map was finished, each pulmonary vein was separately analysed using a propagation and voltage map (set by default at 0.1–0.3 mV, adjusted when necessary). The propagation bar was adjusted to 5 ms to see a clearer spreading through the gaps. When a gap was detected (Figure 1 and see Supplementary material online, Video S1), a virtual roving probe was used to show the electrogram of the gap as well as the propagation across the spline of the Orion catheter, from proximal to distal electrodes (Figure 2), to avoid far field signals. In addition, when analysing left PV (in a propagation map performed during pacing from proximal coronary sinus), the window of interest was adjusted to take left atrial appendage far field signals out of the system's analysis. Finally, with the virtual roving probe, we checked whether there was an electrogram behind the ventricular window because by default it would have been hidden by the system's ventricular-overlap algorithm and thus not included in the propagation map.

Ablation strategy

After mapping, conduction gaps in the reconnected veins were defined by means of propagation of the activation maps. Focal ablation was subsequently performed in the gaps observed. All catheters used in this series were open-irrigated. For each lesion, ablation was performed for 60 s. Maximum ablation powers were 30 W for posterior gaps and 35 W for other locations. The temperature was limited to 43 °C, and the irrigation rate was between 17 and 30 mL/min for both groups. During application of the radiofrequency energy, the Orion catheter was positioned in the proximal portion of the corresponding vein and expanded to its nominal position. In the event of mechanical or electric interference with the ablation catheter, the Orion catheter was advanced to a more distal position within the vein. In all cases, isolation was confirmed with the insertion of an Orion catheter within the PVs and its subsequent expansion until maximum diameter was reached or until deformation of the catheter basket due to contact with venous walls was observed. In the event of confirmation of entrance block, pacing was performed from the equatorial electrodes of the Orion catheter to confirm exit block, defined as local capture of the pulmonary vein without exit to the atrium. Left atrial stimulation manoeuvres were performed from the left atrial appendage and from the right atrium to uncover far-field potentials if necessary. In all cases and for each of the isolated veins, an intravenous bolus of adenosine was administered with the Orion catheter inside the vein and a focal ablation was performed in the event of an observed reconnection. Isolation was confirmed in all cases a minimum 20 min after the last radiofrequency application.

Description of the standard ablation procedure

Ablation was performed on the control group following our habitual protocol and a previously published methodology.^{7,8} In brief, a double transseptal puncture was performed, with an electroanatomic map guided by Ensive Velocity™ (St Jude Medical, St Paul, MN, USA), using a TactiCath™ (St Jude Medical) irrigated ablation catheter and a Reflexion Spiral™ variable radius circular diagnostic catheter (St Jude Medical). Unfractionated heparin was administered after the transseptal punctures to maintain an activated clotting time of 300–350 s for the duration of the procedure.

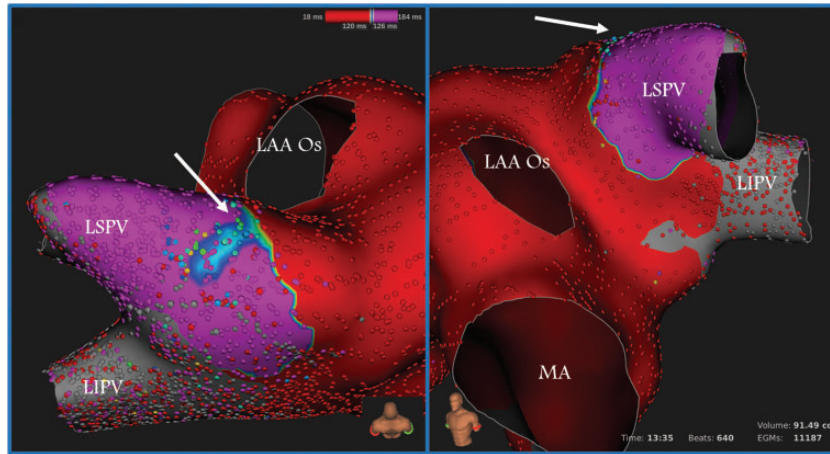


Figure 1 Activation map during recognition of the reconnection gap of the left superior pulmonary vein from superior (left panel) and left anterior oblique (right panel) views. A reconnection gap can be observed in the superior region (white arrow). The map also shows that the left inferior pulmonary vein remains isolated. Map time: 13 min and 35 s. LAA Os, left atrial appendage ostium; LSPV, left superior pulmonary vein; LIPV, left inferior pulmonary vein; MA, mitral annulus.

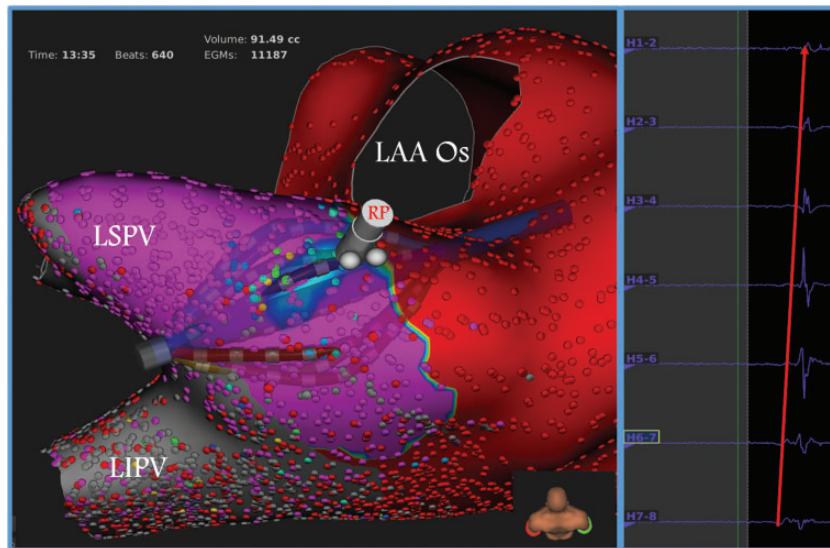


Figure 2 The same map as *Figure 1*. After recognition of a possible gap, the virtual roving probe is positioned over it, so that not only can the local electrogram be observed but the position of the Orion catheter when the point was recorded is shown, along with the electrograms recorded for the rest of the electrodes in this exact beat. Right panel: electrograms of the purple spline (H1–2 a H7–8) in which the impulse propagation from proximal to distal (red arrow) is observed. LAA Os, left atrial appendage ostium; LSPV, left superior pulmonary vein; LIPV, left inferior pulmonary vein; RP, virtual roving probe.

Subsequently, the map obtained was fused with the three-dimensional reconstruction of the left atrium segmented from a contrast enhanced computerized tomography (CT), with Ensite Verismo™ software (St Jude Medical). As is customary, the ablation was performed with the

application of radiofrequency at the anatomical location of the venous antrum that presented the highest tendency in the pulmonary vein electrogram, which was identified by the positioning and deployment of the circular mapping catheter at the junction of the left atrium with the

mouth of the corresponding pulmonary vein. The rest of the ablation procedure, confirmation of vein entrance and exit block, waiting times, and verification of the dormant conduction with adenosine were the same as the steps performed on the HDM group, all of which form part of our centre's practice protocol. Likewise, the sedation and anticoagulation treatment protocols (both intra- and peri-procedural) were the same in all cases.

All patients of both groups were given a three-dimensional reconstruction of the left atrium, obtained from the segmentation of a CT or cardiovascular magnetic resonance, which was used to ascertain the number, position, and size of the PV.

Definition of the conduction gap

Successful delimitation of a gap was predefined as the onset of any of the following criteria after a single focal application of radiofrequency: (i) the electrical isolation of the vein or (ii) a delay of the pulmonary vein electrograms equal to or greater than 10 ms with a change in the activation pattern of the circular catheter's electrograms, or of the electrograms of the Orion catheter's equatorial electrodes. Since there is no reference for the definition of gap recognition, the cut-off point was selected arbitrarily, considering that it is large enough to avoid simple variability in the measurement. To support the value of this definition the number of veins in which single radiofrequency application resulted in complete isolation, the total number of applications and radiofrequency time were also analysed. The readings were examined blind by three doctors separately, none of whom knew the opinion of the other two. Cases where one of the reviewers disagreed with the diagnosis of successful gap recognition were classified as unsuccessful.

Follow-up

Patients were followed up in the outpatient clinic of our institution according to our standard practice. Follow-up visits including 12-lead ECG and 48-h Holter ECG were scheduled 3 and 6 months after discharge and additionally non-scheduled visits were performed if patients presented with any symptoms suggestive of AF. Episodes of AF or other atrial arrhythmias lasting longer than 30 s were considered for analysis. Episodes that occurred after ablation with a blanking period of the first 3 months were considered to indicate a recurrence of AF. Antiarrhythmic drugs were usually continued for the first 3 months after ablation and then systematically discontinued.

Statistical analysis

Quantitative variables are presented as a mean \pm standard deviation or as the median and 25 and 75 percentile. Categorical variables are presented as a number and a percentage. The intervals between the two groups of patients were analysed by means of Student's *t*-test for independent samples. Fisher's exact test or the χ^2 test were used to compare qualitative variables. Statistical significance was defined as a value of $P < 0.05$ in two-tailed tests. The statistical analysis was performed using version 22 of SPSS for Windows (SPSS Statistics, IBM Software Group).

Results

A total number of 56 patients underwent re-isolation of PV guided by the HDM system; two patients were excluded from the study as they did not present any PV reconnection, so finally 54 patients were analysed. The results were compared with a cohort of 54 consecutive patients who underwent pulmonary vein re-isolation performed by the same principal operator with a conventional non-fluoroscopic guidance system. No significant differences were observed in the

baseline characteristics of the two groups regarding age, sex, CHA₂DS₂VASc score or type of index procedure (Table 1). In one patient of the HDM group, because there was frequent induction of AF, partial maps of the pair of ipsilateral veins (instead of the whole atrium) followed by ablation during sinus rhythm were performed.

The results are detailed in Table 2. In the HDM group, mean valid points per map were $13\,425 \pm 5\,422$ and of the 221 PV explored, 141 (63.8%) presented reconnection. In 86 of the 141 reconnected PVs (60.99%), isolation of the vein or an evident delay in the electrograms and a change in the entrance pattern was achieved after a single focal application in the conduction gap defined in the activation map propagation. For the remaining reconnected veins (55 of 141, 39%), analysis of the activation map could not predict a successful ablation point, either because no clear gap was observed (39 of 141, 27.65%) or due to the fact that the focal ablation in the supposed gap did not achieve vein isolation (16 of 141, 11.34%). Among the control group, of the 216 veins explored, 121 presented reconnection (56%), and in 48 of the 121 reconnected PVs (39.66%), the initial pattern of electric activation of the circular catheter defined a conduction gap according to the previously stated criteria ($P = 0.001$, compared to the HDM group) (Figure 3). Isolation of the vein was achieved after a single focal application in 35.4% (50 of 141) in the HDM group and in 21.4% (26 of 121) in the control group ($P = 0.014$).

The total number of applications and radiofrequency time were significantly lower in the HDM group (12.46 ± 6.1 and $7.61 \pm 3.$) than in the control group (15.63 ± 7.7 and 9.29 ± 5 ; $P = 0.02$ y $P = 0.03$, respectively) (Figure 4).

In both groups, entrance block was achieved in all of the reconnected PVs. No significant differences were observed between the two groups in mean procedure time (142.2 ± 42 minutes in the HDM group, 138 ± 44 in the control group, $P = 0.64$). Although the absence of atrial capture during pacing within the pulmonary vein was achieved in 100% of isolated veins, confirmed exit block, defined as a clear observation of local electrogram capture within the pulmonary vein without conduction to the atrium, was shown in 68.79% of the HDM group and in 47.93% of the control group ($P = 0.001$).

There were no thromboembolic complications or differences in the global incidence of complications between the two groups.

At the 6-month follow-up, no statistically significant differences were found in recurrence of AF or any other atrial tachycardia between the HDM group (8 patients, 14.8%) and the control group in (16 patients, 29.6%; $P = 0.104$).

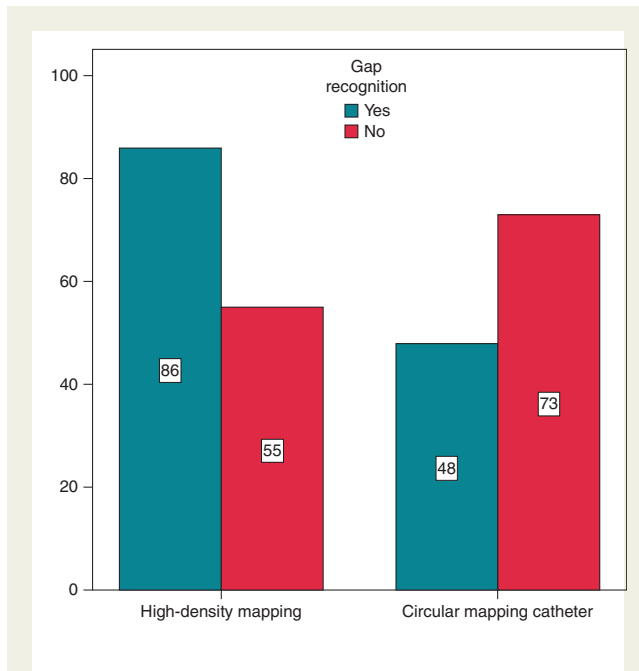
Discussion

Pulmonary vein isolation redo procedures are increasingly habitual in clinical practice. They are, however, of limited effectiveness,⁹ which suggests the need to improve this approach. In this article, for the first time in the literature, we describe the peri-procedural results of employing a new technology, HDM, in the identification and anatomical location of conduction gaps in patients with AF recurrence after an initial procedure to isolate PV.

The findings of this study suggest that an analysis of the activation patterns obtained from HDM is useful guidance for PV isolation redo procedures. Specifically, in our series, the detailed analysis of cardiac activation fronts based on a study of the high-density maps allowed a

Table 1 Baseline characteristics

Baseline characteristics	High density mapping (n = 54)	Control group (n = 54)	P-value
Age (years)	66.24	64.48	0.392
Sex (M/F)	40/14	37/17	0.671
AF type (paroxysmal/persistent)	40/14	37/17	0.523
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score (median)	2	2	0.836
Left ventricle ejection fraction (%)	63.33	64.65	0.358
Left atrium diameter (millimetres)	43.09	42.10	0.189
Method used in initial procedure			
Cryoablation (%)	7.4	9.2	0.728
Radiofrequency (%)	92.6	90.8	0.526
More than one previous ablation	3	2	0.647

**Figure 3** Successful recognition of the reconnection gap for the HDM group (86 of 141; 60.99%) and the control group (48 of 121; 39.66%; $P = 0.001$).

more precise identification of reconnection gaps, facilitating greater precision in planning the ablation strategy to adopt, which resulted in a reduction of the number of applications and total time of radiofrequency, without increasing procedural time or the number of complications. In addition, and despite discrepancies in the clinical expression of this fact, exit block with a basket-type catheter was shown to be more frequent than with the CMC, probably due to the better apposition of the electrodes of the former on muscle tissues within the PV.

Although the difference did not reach statistical significance, a higher percentage of reconnected PV was observed among the HDM

group (63.8% vs. 56%, $P = 0.09$); this could simply be a random incidence or due to a greater sensitivity of the IntellaMap Orion catheter when detecting remnants of unisolated pulmonary vein tissue that cannot be detected with conventional CMC, a fact that has already been observed in previous studies.¹⁰ This phenomenon could be explained by an incomplete apposition of CMC in different venous anatomies. Due to the different take offs of the PVs, CMC are usually obliquely oriented with the anterior part of the mapping catheter being positioned more profoundly within the vein and the posterior part closer to the atrium. The inferior part of the circular mapping catheter is typically deeper within the superior PVs, whereas the opposite is true for the inferior PVs. Additionally, in small PV, as frequently occurs with the intermediate right vein, or in those that rapidly branch, as frequently occurs with the lower right PV, it may be difficult to position the deployed circular catheter in the vein antrum, on occasion causing loss of the benefits of verification with a multipolar catheter. In cases of common trunks, the possibility to map all the subsidiary branches and thereafter, to obtain a detailed electroanatomical map of the whole antrum, identifying the previous ablation line with the voltage map could be also advantageous. On the other hand, a basket-type catheter allows simultaneous positioning of the electrode wires in longitudinal and radial directions that provides information about the activation on several transversal planes at different levels which, added to a better placement of the electrodes on the wall as a consequence of the possibility of expanding the Orion catheter, could help in the more thorough demonstration of real disconnection of the PV (Figure 5).

We decided to primarily use the information from the activation map instead of the voltage map in the HDM group because we consider that the exclusive analysis of the voltage maps usually shows the sites where there may be reconnection, but is less specific than analysis of the activation map. The rationale for this strategy is that activation maps show not only how the activation front is moving around the mapped chamber but also where the lines of block are located on the activation wavefront. Moreover, voltage maps are influenced by the amplitude of the recorded electrodes. The amplitude of a bipolar electrogram is influenced by the direction of wavefront propagation, with signal amplitude largest when the wavefront is propagating parallel to the axis of the recording electrodes, and

Table 2 Results

	High density mapping (n = 54)	Control group (n = 54)	P-value
Reconnected PV	141/221 (63.8%)	121/216 (56%)	0.09
Successful gap recognition	60.99%	39.66	0.001
PV isolation after single focal application	35.4%	21.4%	0.014
Number of RF applications	12.46 ± 6.1	15.63 ± 7.7	0.02
RF time (minutes)	7.61 ± 3	9.29 ± 5	0.03
Procedure time (minutes)	142.2 ± 42	138 ± 44	0.64
Complications (%)	3 (5.5%)	3 (5.5%)	1
Pericardial effusion	0	1	
Groin haematoma	1	1	
AV femoral fistula	1	0	
Pericarditis	1	1	
Catheter entrapment	0	0	

RF, radiofrequency; PV, Pulmonary vein; AV, Arteriovenous.

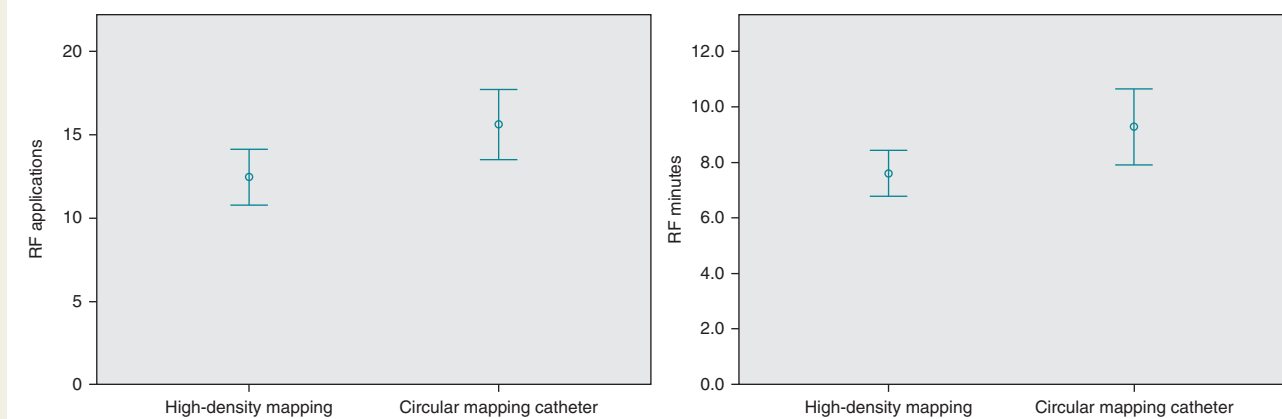


Figure 4 Comparison of mean and confidence interval of 95% of the total number of radiofrequency applications (left panel) and total radiofrequency time (right panel) between the HDM group and the control group. The total number of applications and radiofrequency time were significantly lower in the HDM group (12.46 ± 6.1 and 7.61 ± 3) than in the control group (15.63 ± 7.7 and 9.29 ± 5; $P = 0.02$ y $P = 0.03$, respectively).

reduced when the propagation wavefront is perpendicular to the electrode.¹¹ In addition, when there is a gap in a line of block voltage maps, a higher amplitude is usually shown where there is a block (particularly if the wavefront propagation is parallel to the axis of the recording electrode) than where there is a gap. This is due to the fact that quite often gap electrograms are fractionated and with low amplitude. In this series, we retrospectively reviewed the 50 PV maps in which isolation was achieved after a single focal application. In only 34% of cases would the gap have been adequately recognized using the voltage map alone. In the rest, the gap was undetectable in 48.4%, over-detection (a wider gap than that which finally existed, or more than one gap when in fact there was only one) was observed in 36.3% (Figure 6 and see Supplementary material online, Video S1), and imprecision in the exact position of the gap was found in 15.1%. In our

experience, analysis of the voltage map was particularly unhelpful in atria with diffuse fibrosis and wide scar areas.

With respect to catheter contact, the Rhythmia system provides an indicator of closeness of the tip of the catheter to the created surface. In our experience, once a good-quality map is created, this indicator is highly reliable. Nevertheless, it is possible that the addition of contact information could have improved the results of the HDM group.

Finally, one could argue that, clinically, the importance of clear gap detection in re-do procedures and therefore, a more precise ablation of the PV antrum is completely unclear, and that maybe even a more extensive approach could be associated with a higher success rate due to a lower reconnection rate. However, our results suggest that that a better mapping and understanding of gaps and channel

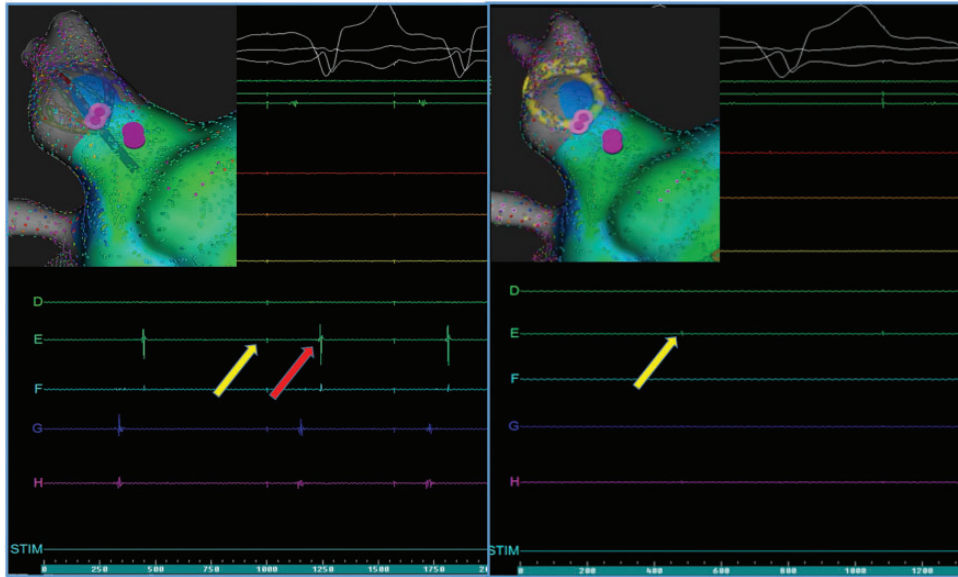


Figure 5 Reconnection of right superior pulmonary vein in a patient with a prior cryoablation procedure. Left panel: electrograms observed within the vein using the IntellaMap Orion catheter. Right panel: electrograms observed within the vein using a CMC. An atrial pacing spike (yellow arrows) can be seen in both. With the Orion catheter it is possible to observe pulmonary vein electrograms that could not be appreciated with a circular mapping catheter, even after several attempts at repositioning the catheter. A new isolation was achieved after a focal application of radiofrequency.

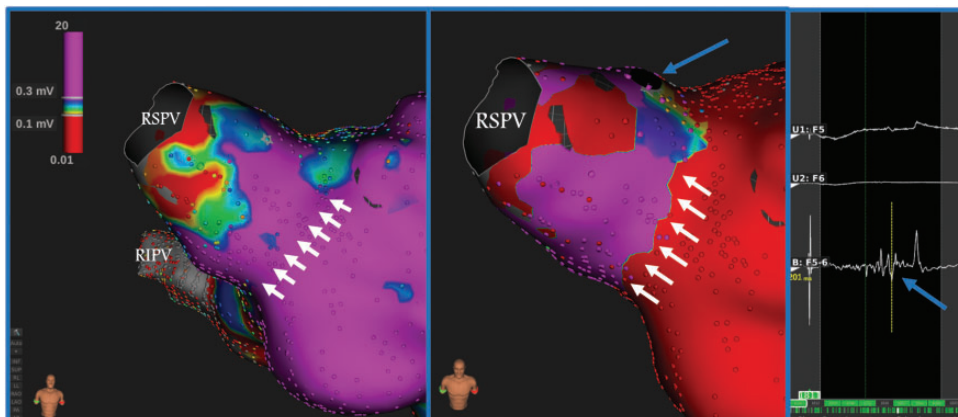


Figure 6 Comparison between voltage and activation maps of right superior pulmonary vein gap. Left: voltage map from an anterior view which indicates a wide gap in the anterosuperior area (white arrows). Centre: activation map which indicates a line of conduction block (white arrows) and an anterosuperior focal reconnection gap on which a single radiofrequency application isolated the vein (blue arrow and black dot). Right: local bipolar electrogram observed during revision with the virtual roving probe.

detection is safe and has potential clinical advantages. In any event, after achieving this mandatory endpoint, the operator can choose whether to perform a more extensive ablation in this area or in another of his choosing.

As a conclusion of this study, an analysis of the high-density activation maps allows greater precision in the identification of conduction gaps in AF ablation re-do procedures, which allows a reduction in the number of radiofrequency lesions necessary during the procedure. Although we

observed a trend to better outcome in the HDM group, the clinical expression of this method should be tested in future studies.

Limitations of the study

The obvious limitations of this study are the lack of randomization of the control group and the lack of long-term follow-up.

The definition of successful delimitation of a gap and the electrogram delay cut-off point were selected arbitrarily and may be questionable. Against that, the fact that there were also significant differences in the total number of radiofrequency applications and in the number of isolated veins after a single focal application, two indicators of unquestionable value, suggest an appropriate validity of the endpoint used. Moreover, because in the control group no comparing mapping protocol was used, we do not claim that this is an exclusive benefit of a specific non-fluoroscopic navigation system; rather we propose a potential benefit of HDM by comparing the standard practice (ablation guided primarily by CMC electrograms) against a novel approach (focal ablation guided exclusively by the analysis of the activation pattern obtained by HDM).

Although a reduction in the applications of radiofrequency was observed, this study does not have sufficient statistical power to show differences in the rate of complications. It also has no statistical power to demonstrate differences in the rate of recurrence in such a short follow-up period, so that the lack of differences should be interpreted with caution. In the future, randomized studies with a wider sample will be necessary to assess whether a significant long-term clinical benefit exists.

Finally, this study does not analyse the cost of the procedure. Given the additional cost that this system currently implies, it would be advisable to have specific studies available in order to select the groups of patients for whom this system would be most cost effective.

Conclusions

The analysis of high-density activation maps allows greater precision in the identification of pulmonary vein reconnection gaps compared to the usual approach guided primarily by the analysis of PV electrograms from the CMC.

The clinical expression of this potential advantage should be explored in studies designed for this purpose.

Supplementary material

Supplementary material is available at *Europace* online.


Conflict of interest: Dr García-Bolao has received consultant, proctoring and speaker's fees from Boston Scientific Corporation and St. Jude Medical. Ane Erkiaga is an employee of Boston Scientific Corporation.

References

1. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;**303**:333–40.
2. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:349–61.
3. Rajappan K, Kistler PM, Earley MJ, Thomas G, Izquierdo M, Sporton SC et al. Acute and chronic pulmonary vein reconnection after atrial fibrillation ablation: a prospective characterization of anatomical sites. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;**31**:1598–605.
4. Miyazaki S, Kuwahara T, Kobori A, Takahashi Y, Takei A, Sato A et al. Long-term clinical outcome of extensive pulmonary vein isolation-based catheter ablation therapy in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Heart* 2011;**97**:668–73.
5. Nakagawa H, Ikeda A, Sharma T, Lazzara R, Jackman WM. Rapid high resolution electroanatomical mapping evaluation of a new system in a canine atrial linear lesion model. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;**5**:417–24.
6. Ballesteros G, Ramos P, Neglia R, Menéndez D, García-Bolao I. Atrial Fibrillation Ablation Guided by a Novel Nonfluoroscopic Navigation System. *Rev Esp Cardiol* 2017; doi: 10.1016/j.rec.2017.03.008. [Epub ahead of print].
7. Richmond L, Rajappan K, Voth E, Rangavajhala V, Earley MJ, Thomas G et al. Validation of computed tomography image integration into the EnSite NavX mapping system to perform catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**:821–7.
8. Calvo N, Salterain N, Arguedas H, Macias A, Esteban A, García de Yébenes M et al. Combined catheter ablation and left atrial appendage closure as a hybrid procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Europace* 2015;**17**:1533–40.
9. Kim TH, Park J, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Pulmonary vein reconnection predicts good clinical outcome after second catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2016; doi: 10.1093/europace/euw128. [Epub ahead of print].
10. Anter E, Tschabrunn CM, Contreras-Valdes FM, Li J, Josephson ME. Pulmonary vein isolation using the Rhythmia mapping system: Verification of intracardiac signals using the Orion mini-basket catheter. *Heart Rhythm* 2015;**12**:1927–34.
11. Tedrow UB, Stevenson WG. Recording and interpreting unipolar electrograms to guide catheter ablation. *Heart Rhythm* 2011;**8**:791–6.

ORIGINAL ARTICLE

Association of left atrium voltage amplitude and distribution with the risk of atrial fibrillation recurrence and evolution after pulmonary vein isolation: An ultrahigh-density mapping study

Gabriel Ballesteros MD¹  | Susana Ravassa PhD^{2,3,4} | Jean Bragard PhD⁵ | Pablo Ramos MD¹ | Begoña López PhD^{2,3,4} | Enrique Vives MD¹ | Renzo Neglia MD¹ | Bernardo Wise MD¹ | Arantxa González PhD^{2,3,4} | María U. Moreno PhD^{2,3,4} | Javier Díez MD, PhD^{1,2,3,4,6} | Ignacio García-Bolao MD, PhD¹

¹Department of Cardiology and Cardiac Surgery, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

²Program of Cardiovascular Diseases, Center for Applied Medical Research (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

³IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain

⁴CIBERCV, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain

⁵Department of Physics and Applied Math, Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

⁶Department of Nephrology, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

Correspondence

Ignacio García-Bolao, MD, PhD, Department of Cardiology and Cardiac Surgery, Clínica Universidad de Navarra, Avda. Pío XII 36, 31008 Pamplona, Navarra, Spain.
Email: igarciab@unav.es

Disclosures: Dr. Garcia-Bolao has received proctoring and speaker's fees from Boston Scientific Corporation and St. Jude Medical. Other authors: No disclosures.

Funding information

Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Grant/Award Number: SAF2014-58286-C2-2-R; CIBERCV, Grant/Award Number: CB16/11/00483

Abstract

Introduction: Ultrahigh-density-voltage mapping (uHD_VM) is a new tool that can add new insights into the pathophysiology of atrial fibrillation (AF). The aim of this study was to evaluate the performance of uHD_VM in predicting postablation AF recurrence (AFR).

Methods and Results: We included 98 consecutive patients undergoing pulmonary vein isolation for AF (40.8% persistent) using an uHD_VM system and followed for 1 year. The left atrium (LA) mean voltage (V_m) and the V_{slope} (slope of the voltage histogram calculated by linear interpolation, with the relative frequency on the vertical axis and the bipolar potential on the horizontal axis) were calculated from $12\,567 \pm 5486$ points per map.

Patients with AFR ($N = 29$) had lower V_m and higher V_{slope} as compared with patients without AFR ($N = 69$). Receiver operating characteristic curves identified V_m as the strongest predictor of AFR, with a higher incidence of AFR in patients with V_m 0.758 mV (57.6%) or lower than patients with V_m higher than 0.758 mV (15.4%; $P < .0001$). Among patients with V_m higher than 0.758 mV, patients with V_{slope} 0.637 or higher exhibited higher ($P = .043$) AFR incidence (31.3%) than patients with V_{slope} lower than 0.637 (10.2%). This classification showed incremental predictive value over relevant covariables. V_m values were lower and V_{slope} values were higher in patients that progressed from paroxysmal to persistent AF. Patients with V_{slope} 0.637 or higher had a 14.2% incidence of postablation atypical atrial flutter, whereas patients with V_{slope} lower than 0.637 did not present this outcome.

Conclusions: The risk of AFR, atrial flutter, and progression from paroxysmal to persistent AF can be detected by quantitative analysis of LA uHD_vM identifying diverse patterns of atrial substrate alterations.

KEYWORDS

atrial fibrillation ablation, atrial fibrosis, atrial heterogeneity, rhythmia mapping system, ultrahigh-density mapping

1 | INTRODUCTION

The relationship between atrial fibrosis and AF has been demonstrated in histological studies.^{1,2} Electroanatomical mapping (EAM) has become the gold standard, an invasive method for the characterization of the so-called atrial cardiomyopathies,³ as it allows the recording and delimitation of areas of diverse voltages in the atrial wall. There is a general consensus that regions with low-voltage potentials are usually due to atrial fibrosis. These low-voltage areas are more prevalent in patients with AF than in those without⁴ and are present in the whole range of patients with this disease, from patients with lone AF⁵ to those with persistent forms.⁶ In addition, its presence is a predictor of arrhythmic recurrence after ablation.⁷

Most previous studies have focused on quantifying dense scar and areas of severe patchy fibrosis using EAM, reporting the percentage of the total atrial area below a certain empirically determined voltage value as the main parameter.⁸⁻¹⁶ Vlachos et al¹⁷ recently described the area below 0.4 mV as a predictor of AF recurrence in high-density voltage atrial maps, with a median number of 2485 points per map. Atrial mean voltage (V_m) measured with uHD_vM could represent a more accurate parameter of global fibrosis, detecting not only areas of severe patchy fibrosis but also diffuse interstitial fibrosis. Besides, although tissue heterogeneity is usually considered a key element in the pathophysiology of arrhythmias, to the best of our knowledge, there are no specific markers of it in AF patients. We, therefore, aimed to evaluate the performance of uHD_vM to predict the risk of AF recurrence after ablation, assessing not only V_m but also a parameter reflecting tissue heterogeneity (ie, the slope of the voltage histogram or V_{slope}).

2 | METHODS

We prospectively included 98 consecutive patients with paroxysmal or persistent AF for pulmonary vein isolation (PVI) using an uHD_vM system in our institution. Patients with previous ablation lines or other surgical scars in the left atrium (LA), except for PVI, were excluded. An independent cohort of patients without previous LA ablation procedures was studied to confirm the

main findings of the original group. The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. All patients gave their informed consent.

2.1 | Description of the ultrahigh-density mapping and ablation procedure

The strategy for map building and ablation was performed following our standard protocol, which has been previously described in detail.^{18,19} Briefly, the day before the procedure, all patients underwent computed tomography (CT) examination and left LA anatomy was characterized by segmentation and three-dimensional reconstruction. If the patient was in AF, electrical cardioversion was performed before starting the procedure. Mapping of the LA was conducted with a uHDM system (Rhythmia; Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA) and a 64-electrode basket-type catheter (IntellaMap Orion, Boston Scientific Corporation) during paced atrial rhythm. Bipolar electrogram recordings were filtered at 40 to 400 Hz and were displayed on a commercially available electrophysiological recording system (EP-Tracer V1.0.5.12; Schwarzer Cardiotek, Heilbronn, Germany). The appropriate beats and electrograms were automatically selected by the mapping system and each point acquired was classified according to the peak-to-peak bipolar voltage. Only points located within 2 mm of the external surface of the map were considered for analysis.

After mapping, PVI was performed in all cases following a previously described protocol.^{18,19} De novo PVI procedures were performed by standard point-by-point ablation, creating wide ablation circles around the PVs, while redo procedures were performed by the analysis of the activation maps and focal ablation at the reconnection gaps. In all cases, isolation was confirmed with the insertion of an Orion catheter within the PVs and its subsequent expansion. In the event of confirmation of entrance block, the pacing was performed from the equatorial electrodes of the Orion catheter to confirm exit block. In all cases and for each of the isolated veins, an intravenous bolus of adenosine was administered with the Orion catheter inside the vein and a focal ablation was performed in the event of an observed reconnection. Isolation was confirmed in all cases a minimum of 20 minutes after the last radiofrequency application.

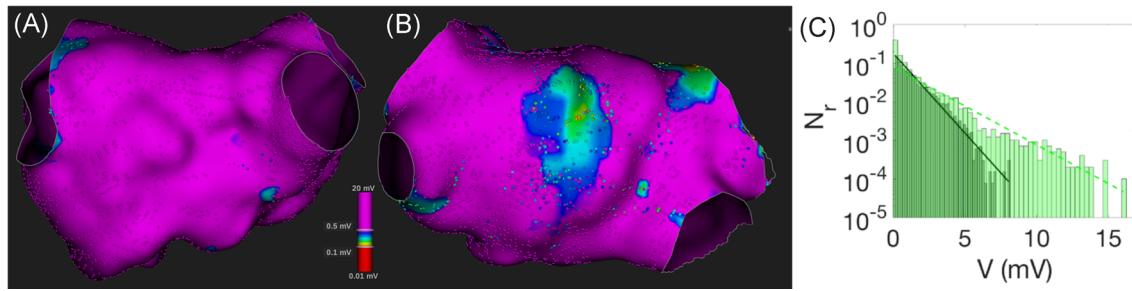


FIGURE 1 Examples of high-density maps with its correspondent voltage histograms. High-density voltage LA maps of two different AF ablation index procedures from a posterior view (A,B) with similar V_m (1.21 and 1.19 mV, respectively) but different V_{slope} (0.46 and 0.95, respectively). C, Voltage histograms with its correspondent slope of A (light green) and B (dark green). LA, left atrium; N_r , relative frequency; mV, millivolts; V, voltage

2.2 | Quantitative map analysis

For each of the patients, one LA uHD_vM was acquired before ablation. Then, the pulmonary veins (PV) and the LA appendage were removed from the EAM. In the case of redo procedures, the previous PV encircling ablation lines, defined by the operator based on the interpretation of the activation map as previously described,¹⁹ were removed along with the PV. Subsequently, the map was converted into a format directly readable by MATLAB software (The Mathworks Inc, Natick, MA) for further mathematical analysis. The voltage map is a geometrical surface in three dimensions that is defined by a triangular lattice. The average number of triangle faces was $16\,990 \pm 4578$. In this mesh grid, the average area for the triangle faces was approximately one square millimeter and followed a nearly Gaussian distribution. The value of the bipolar potentials was expressed in millivolts (mV) at each vertex site.

For each map, the following parameters were calculated. (a) The spatial average value of all bipolar potentials on the LA surface (V_m). (b) The slope of the voltage histogram (V_{slope}), where we represent the relative frequency in a logarithmic scale on the vertical axis and the bipolar potential on a linear scale on the horizontal axis. Since the voltage distribution typically follows an exponential distribution, we chose the slope of the scatterplot in these linear-log scales as the simplest way to characterize it. We then verified that the corresponding adjusted R^2 was appropriate and that the 95% confidence interval for the slope estimation was rather narrow. We used the Matlab command "hist(y,M)" for the binning method, with M number of bins set to 50 for all the analyzed data sets. The bin width was set by default and was almost constant on the range of the horizontal variable. From this scatter plot we used linear interpolation to calculate the slope. By measuring the histogram slope we obtained a characteristic voltage decay for each patient (expressed in mV^{-1}) (Figure 1). Because all V_{slope} values were negative, we used the absolute values, therefore, the higher the value, the steeper the decay and the greater the voltage heterogeneity. (c) The relative area below several predefined voltage threshold values: 0.1, 0.4, 0.5, 0.8, and 0.9 mV.

2.3 | Follow-up

Patients were followed-up in the outpatient clinic at 3, 6, and 12 months after discharge with 12-lead ECG and 24-hour Holter ECG. Nonscheduled visits were performed if patients presented with any symptoms suggestive of AF. Episodes of AF or other atrial arrhythmias lasting longer than 30 seconds were considered for analysis. Episodes that occurred after ablation with a blanking period of the first 3 months were considered to indicate arrhythmia recurrence. Antiarrhythmic drugs were usually continued for the first 3 months after ablation and then systematically discontinued.

2.4 | Statistical analysis

Quantitative variables are presented as a mean \pm standard deviation or as the median and 25 and 75 percentiles. Categorical variables are presented as a number and a percentage. Normality was demonstrated using the Shapiro-Wilk or Kolmogorov-Smirnov tests. Differences between two groups of subjects were tested using Student t test for unpaired data once normality was demonstrated; otherwise, a nonparametric test (Mann-Whitney U test) was used. Differences between three groups of subjects were tested by one-way analysis of variance followed by the least significant difference test (Fisher test) once normality had been checked; otherwise, the nonparametric the Kruskal-Wallis test followed by a Mann-Whitney U test was used. Baseline characteristics were compared between patients using the χ^2 test or the Fisher exact test for categorical variables. Linear tests for trend were used to assess any tendencies across the different groups.

Receiver operating characteristic (ROC) curves allowed estimation of the strength of association with AF recurrence of the parameters considered. Logistic regression analyses were used to calculate the odds ratios (OR) and their corresponding 95% confidence intervals for the risk of future AF recurrence, adjusting for covariables with $P < .1$ in univariable analyses. Multicollinearity was evaluated by examining the variance inflation factor. Calibration of the logistic models was assessed using the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. The additional value of the parameters evaluated for risk prediction of the outcome was

assessed with the Harrell C statistics and the continuous net reclassification index (NRI) estimate by using the STATA commands "somersd" and "incrisk", respectively.

The statistical analysis was performed using version 22 of SPSS software (15.0 version, SPSS Inc, Chicago, IL) Statistics for Windows and STATA version 12.1 (STATA software, version 12.1, Stata Corp, College Station, TX).

3 | RESULTS

A total number of 98 patients underwent PVI guided by uHD_vM system. The mean age was 64.5 years, 32.7% were female, with paroxysmal (59.2%) or persistent (40.8%) AF, scheduled for index (58.2%) or redo (41.8%) AF ablation procedure. A preablation LA map was performed in all patients with $12\,567 \pm 5486$ points per map in 17.4 ± 6 minutes, followed by PVI using point-by-point radiofrequency energy.

Tables E1,E2 summarizes the baseline characteristics and main comorbidities according to V_m and V_{slope} tertiles, respectively.

Persistent AF was associated with low V_m (63.6%, 30.3%, and 28.1% of persistent AF in the first, second, and third tertiles of V_m , respectively, $P = .004$) and high V_{slope} (12.5%, 45.5%, and 63.6% of persistent AF in the first, second, and third tertiles of V_{slope} , respectively, $P < .0001$). Both associations were independent of age, sex, and LA volume.

In total, AF recurrence during the first year after the PVI procedure occurred in 29 (29.6%) patients (Table 1). Patients with AF recurrence had lower V_m (0.71 ± 0.4 vs 1.22 ± 0.6 mV, $P < .0001$) and higher V_{slope} (median [interquartile range, IQR]: 0.90 [0.65-1.25] vs 0.57 [0.45-0.79], $P = .0003$) at baseline. Coherently, AF recurrence was more frequent in the first V_m tertile (57.6%) compared with the second (15.2%, $P < .001$), and third (15.2%, $P < 0.001$) tertiles (Figure 2A), and in the third V_{slope} tertile (48.5%) compared with the first tertile (12.5%, $P = .004$) but not with the second tertile (27.3%, $P = .08$) (Figure 2B).

We considered as potentially confounding variables those showing associations ($P < .1$) with AF recurrence in univariate analyses (Table E3). Univariate analyses showed that V_m and V_{slope} were associated with AF recurrence (Table E5). These associations remained significant accounting for the confounding variables: age and sex (model 1), persistent AF and LA volume (model 2), and previous ablation procedure (model 3) (Table E5). The addition of V_m and V_{slope} to relevant variables improved reclassification of patients at risk of AF recurrence (Table 2).

The area under the ROC curve (AUC_{ROC}) of V_m for predicting AF recurrence was 0.757 (95% CI, 0.650-0.864, $P < .0001$) rendering a cutoff value (Youden index) of 0.758 mV with a sensitivity and specificity of 79.7% and 65.5%, respectively ($\chi^2 = 18.7$, $P < .0001$). The AUC_{ROC} of V_m for predicting AF recurrence was significantly greater than the AUC_{ROC} of the LA volume measured by computed tomography (0.611; 95% CI, 0.485-0.737; $P = .049$) (Figure 2C). Interestingly, none of the AUC_{ROC} estimated cutoff values for the other voltage map parameters were significantly greater than the AUC_{ROC} of LA volume, including the percentage of area with voltage below 0.5 mV (Table E4).

TABLE 1 Baseline clinical characteristics in patients classified according to recurrence of AF

	Recurrence of AF		P value
	No (n = 69)	Yes (n = 29)	
Age, y	63.4 ± 9	67.2 ± 9.3	.06
Sex, female, n (%)	17 (24.6)	15 (51.7)	.009
BMI, kg/m ²	28.1 ± 4.3	27 ± 3.5	.24
SBP, mm Hg	124 ± 13.6	128 ± 14.9	.12
DBP, mm Hg	77 ± 10.6	78.8 ± 13.8	.49
eGFR, 1.73 m ² , ml/min	81.1 ± 21.4	81.3 ± 10.3	.98
Treatment, n (%)			
Antiarrhythmic	28 (40.6)	14 (48.3)	.48
Calcium antagonists/BB	32 (46.4)	16 (55.2)	.43
Statins	23 (33.3)	13 (44.8)	.25
ACE inhibitor/ARB	37 (53.6)	16 (55.2)	.85
Diuretics	15 (21.7)	7 (24.1)	.75
Comorbidities, n (%)			
Obesity	19 (27.5)	5 (17.2)	.32
Hypertension	39 (56.5)	17 (58.6)	.85
Dyslipidemia	32 (46.4)	17 (58.6)	.27
Diabetes	8 (11.6)	5 (17.2)	.45
Sleep apnea	10 (14.5)	2 (6.9)	.30
CPAP use	7 (10.1)	1 (3.4)	.27
Renal failure	2 (2.9)	1 (3.4)	.99
Medical history, n (%)			
Stroke	2 (2.9)	1 (3.4)	.99
Heart failure	7 (10.1)	2 (6.9)	.61
Peripheral vascular disease	2 (2.9)	0	
Ischemic cardiomyopathy	4 (5.8)	0	
Neoplasia	5 (7.2)	2 (6.9)	.95
Type of AF, n (%)			
Paroxysmal	46 (66.7)	12 (41.4)	.020
Persistent	23 (33.3)	17 (58.6)	
Duration of AF, months	24 (1.0-216)	24 (1.0-120)	.90
Prior flutter ablation, n (%)	5 (7.2)	4 (13.8)	.31
LA computed tomography			
LA diameter, mm	59.9 ± 7.2	63.3 ± 7	.032
LA volume, ml	118 ± 34.4	131 ± 44.4	.20
LA echocardiography			
LVEF, %	60.7 ± 8	63.4 ± 5	.10
LA volume index, ml/m ²	28.5 ± 13.2	36.8 ± 14.5	.008
Reprocedure, n (%)	34 (49.3)	7 (24.1)	.021

Note. Quantitative variables are expressed as mean ± SD or median (interquartile range) and categorical variables as numbers (percentages). Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; AF, atrial fibrillation; ARB, angiotensin II type 1 receptor; BB, beta-blockers; BMI, body mass index; CPAP, positive pressure therapy; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EHRA, European Heart Rhythm Association; LA, left atrial; LVEF, left ventricular ejection fraction; SBP, systolic blood pressure.

Among patients without low V_m ($V_m > 0.758$ mV), the V_{slope} was significantly higher in patients with AF recurrence as compared with patients without AF recurrence (0.64 [0.50-0.75] vs 0.51 [0.42-0.62], $P = 0.047$). In fact, among patients with a V_m higher than 0.758 mV, V_{slope} could be used to discriminate the risk of recurrence (AUC, 0.709; 95% CI, 0.529-0.888; $P = .047$) with a

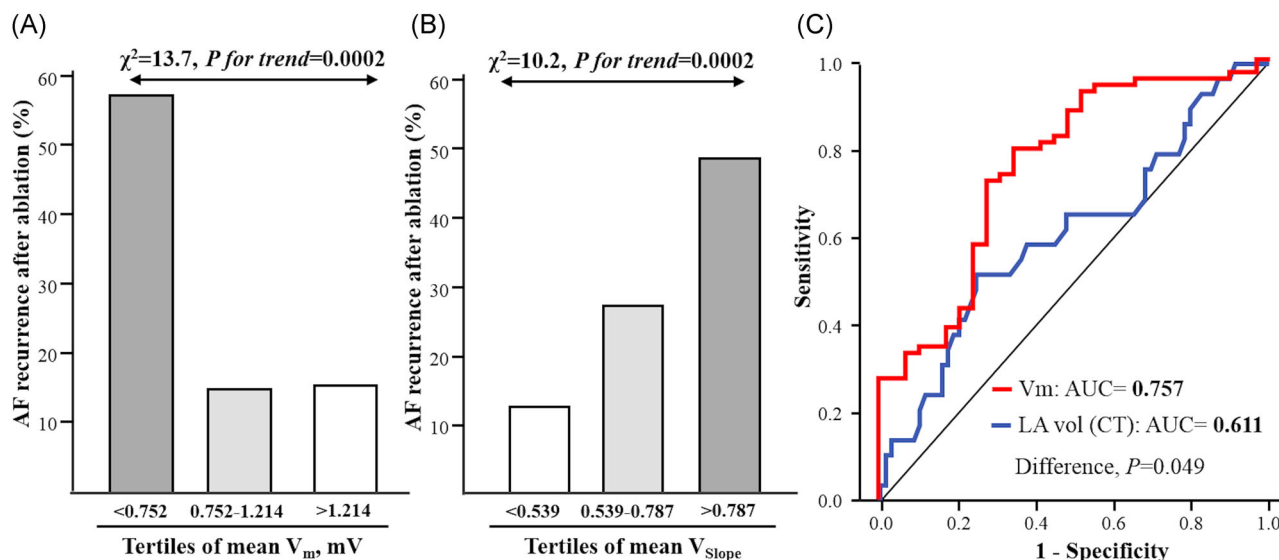


FIGURE 2 Mean voltage (V_m), V_{slope} , and atrial fibrillation (AF) recurrence. Incidence of AF recurrence among study subgroups based on the classification of patients according to tertiles of V_m (A) and V_{slope} (B). C, ROC curves for V_m (red line) and LA volume (blue line), plotted for various cut-off values, for determining AF recurrence. AUC, area under the curve; CT, computed tomography; LA, left atrium; ROC, receiver operating characteristic

cutoff point (Youden index) of 0.637. When combining both parameters, V_{slope} identified a group of patients with intermediate risk: the presence of high V_m (>0.758 mV) and high V_{slope} (≥ 0.637) was associated with a 31.3% recurrence rate, lower than patients with low V_m (57.6%) but significantly higher than patients with high V_m and low V_{slope} (10.2%, $P = .043$) (Figure 3). The Harrells C and continuous NRI indicated that the addition of the V_m/V_{slope} classification to relevant covariables improved AF recurrence prediction (Table 3).

Twelve patients with paroxysmal AF developed arrhythmia recurrence, nine of them remained paroxysmal and three progressed to persistent AF. Interestingly, V_m values at baseline were lower (0.37 ± 0.25 vs 0.95 ± 0.30 mV, $P = .018$) and V_{slope} values at baseline were higher (median 1.65 [1.29-3.10] vs 0.66 [0.51-0.84], $P = .036$) in patients that progressed from paroxysmal to persistent AF as compared with patients that remained paroxysmal (Figure 4A).

Of the 29 patients with arrhythmia recurrence, postablation atrial flutter occurred in seven. No significant differences were observed in V_m values between these patients and patients with AF recurrence without atrial flutter (0.51 ± 0.36 vs 0.78 ± 0.40 mV, $P = .09$). In contrast, patients with arrhythmia recurrence in the form of atrial flutter did exhibit an increase in V_{slope} values when compared to patients with AF recurrence without atrial flutter (median [IQR]: 1.30 [0.95-2.84] vs 0.73 [0.58-0.97], $P = .003$), and both groups had higher V_{slope} values compared with patients without any arrhythmia recurrence (0.57 [0.45-0.77], $P < .001$) (Figure 4B). Patients with V_{slope} 0.637 or higher had a 14.2% incidence of postablation atypical atrial flutter whereas patients with V_{slope} higher than 0.637 did not present this outcome.

3.1 | Sensitivity analyses

Excluding patients who had undergone prior AF ablation the crude OR of having AF recurrence associated with a V_m 0.758 mV or lower was 15.4 (95% CI, 3.59-66.1; $P < .0001$). This association was independent of age (OR, 15.1; 95% CI, 3.51-65.3; $P < .0001$), sex (OR, 12.5; 95% CI, 2.72-57.7; $P = .001$), persistent AF (OR, 14.2; 95% CI, 3.05-66.3; $P = .001$), and LA volume (OR, 12.7; 95% CI, 2.84-56.5; $P = .001$). The crude OR of having AF recurrence associated with a V_{slope} 0.637 or higher in these patients was 11.5 (95% CI, 3.22-40.9; $P < .001$). This association was also independent of age (OR, 13.3; 95% CI, 3.33-52.8; $P < .001$), sex (OR, 13.4; 95% CI, 3.11-57.3; $P < .001$), persistent AF (OR, 9.29; 95% CI, 2.48-34.9; $P = .001$), and LA volume (OR, 11.0; 95% CI, 2.95-40.9; $P < .001$).

Continuous NRI estimates indicated that the addition of the V_m/V_{slope} classification, as previously defined, to relevant covariables such as age (NRI, 1.09; 95% CI, 0.64-1.51; $P < .0001$), sex (NRI, 1.12; 95% CI, 0.62-1.56; $P < .0001$), persistent AF (NRI, 1.03; 95% CI, 0.67-1.53; $P < .0001$), and LA volume (NRI, 1.20; 95% CI, 0.69-1.58; $P < .0001$) improved AF recurrence prediction in patients without previous AF ablation.

Finally, to confirm the main findings of this study, we conducted a prospective analysis of LA uHD_VM of an independent cohort of 41 patients scheduled for first AF ablation procedure. Using the same cutoff values, we found that patients with V_m lower than 0.758 had an incidence of AF recurrence of 50%, significantly higher than patients with V_m higher than 0.758 (12.1%, $P = .015$). Once again, patients with V_m higher than 0.758 but V_{slope} 0.637 or higher had a 20% incidence of AF recurrence, lower than patients V_m higher than 0.758 (50%) but higher than

TABLE 2 Odds ratio and added the predictive value of V_m and V_{slope} for AF recurrence

Statistic parameter	Value	95% CI ^a	P value
<i>Mean voltage (V_m)</i>			
Logistic regression analysis			
Unadjusted analysis	0.32	0.17-0.58	.0002
BM1	0.32	0.17-0.60	.0004
BM2	0.36	0.19-0.67	.001
BM3	0.21	0.10-0.44	<.0001
Added predictive value			
Harrell's C			
BM1	0.674	0.554-0.794	
BM1 + V_m	0.797	0.701-0.894	.044
BM2	0.655	0.529-0.782	
BM2 + V_m	0.765	0.660-0.869	.052
BM3	0.626	0.525-0.726	
BM3 + V_m	0.853	0.766-0.940	<.0001
NRI			
BM1 + V_m	0.79	0.26-1.21	.001
BM2 + V_m	0.76	0.25-1.17	.001
BM3 + V_m	0.95	0.57-1.41	<.0001
Slope of the voltage histogram (V_{slope})			
Logistic regression analysis			
Unadjusted analysis	3.15	1.58-6.28	.001
BM1	3.39	1.66-6.92	.001
BM2	2.69	1.30-5.57	.007
BM3	4.64	2.01-10.	<.0001
Added predictive value			
Harrell's C			
BM1	0.674	0.554-0.794	
BM1 + V_{slope}	0.781	0.678-0.884	.09
BM2	0.655	0.529-0.782	
BM2 + V_{slope}	0.749	0.642-0.856	.08
BM3	0.626	0.525-0.726	
BM3 + V_{slope}	0.796	0.691-0.902	.003
NRI			
BM1 + V_{slope}	0.79	0.29-1.16	.0004
BM2 + V_{slope}	0.76	0.10-1.05	.002
BM3 + V_{slope}	0.83	0.49-1.29	<.0001

Note. Odds ratios were expressed for a doubling of V_m and V_{slope} , and adjusted by baseline model 1 (BM1) (age and sex), BM2 (persistent AF and CT-LA_{Volume}), and BM3 (redo procedure, yes/no).

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; CI, confidence interval; CT, computed tomography; LA, left atrial; NRI, net reclassification improvement.

^aThe variance was calculated using bootstrapping (with 1000 resamples) for the NRI estimates and the jack-knife approach for the Harrell C estimates.

patients with V_m higher than 0.758 and V_{slope} lower than 0.637 (8.7%, $P = .015$ for linear association).

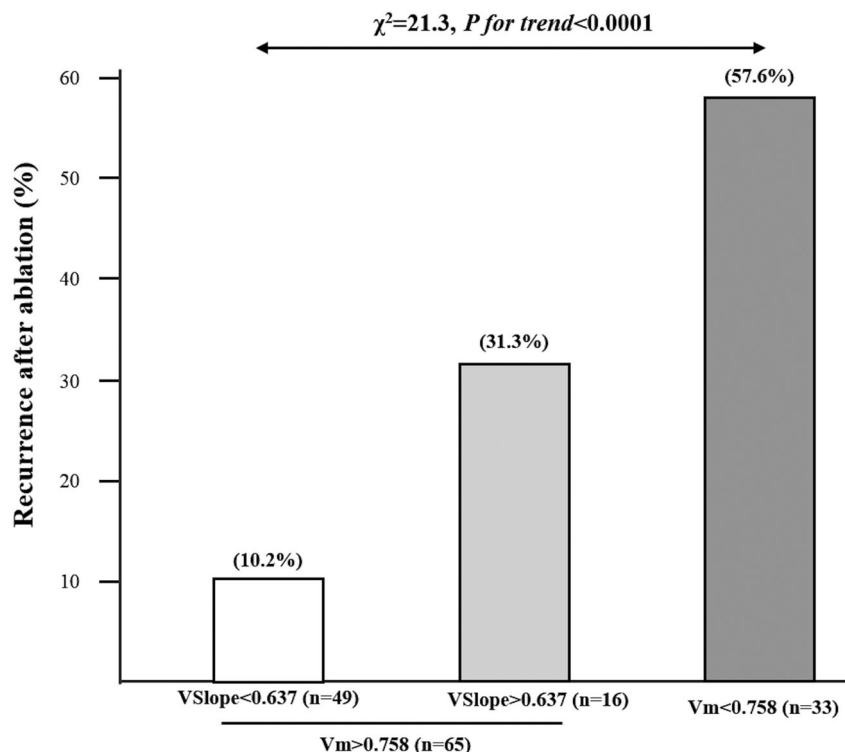
4 | DISCUSSION

The main findings of this study, using two complementary parameters to assess the LA electrical activity in AF patients, are the following: First, a low V_m is associated with a very high risk of post-PVI AF recurrence, with a greater association with arrhythmia reappearance than any clinical parameter, atrial size or other voltage map finding. Second, in the absence of low V_m , a high V_{slope} identifies a group of patients with intermediate risk and adds incremental value when combined with clinical and echocardiographic findings. Third, the combination of high V_m and low V_{slope} is associated with a very low risk of post-PVI AF recurrence. Fourth, the clinical progression of the disease, from paroxysmal to persistent AF, seems to be preceded by low V_m and

high V_{slope} . Finally, in patients with seemingly low atrial heterogeneity, as assessed as a low V_{slope} , postablation atrial flutter is very infrequent.

Most clinical studies on atrial fibrosis evaluation by EAM have focused on the area below a predetermined voltage value. This approach seems appropriate for detecting replacement fibrosis but not for interstitial fibrosis, since in the latter the limit between normal and abnormal tissue is not well defined. Considering this, we instead studied the V_m variable as an indicator of global fibrosis. Our results show that the reduction of V_m is an independent predictor of AF recurrence and that low V_m values showed a greater association with arrhythmia recurrence than any other finding. Besides, the association between high atrial volume and persistent AF, and AF recurrence is significantly diminished when the "voltage factor" is removed (Figure 5), suggesting that its association with a worse prognosis after PVI could be mainly because this are markers of a higher probability of atrial fibrosis.

FIGURE 3 Mean voltage (V_m) and slope of the voltage histogram (V_{slope}) combination and association with atrial fibrillation (AF) recurrence. Incidence of AF recurrence among three study subgroups based on the classification of patients according to the presence of high V_m (>0.758 mV) with low V_{slope} (<0.637), high V_m with high V_{slope} (>0.637), and low V_m (<0.758 mV)



While atrial structural heterogeneity is usually considered one of the causes of AF, to the best of our knowledge, there are no specific markers of it. The V_{slope} is the slope of the voltage histogram and, as such, the higher the V_{slope} , the greater the difference between higher voltages and lower voltages. Therefore, although we cannot prove it, we hypothesize that the V_{slope} could reflect atrial heterogeneity. In this cohort, this novel parameter was associated with persistent AF, AF recurrence and postablation atrial flutter. Of note, its utility as a predictor of AF recurrence in patients without extensive fibrosis was confirmed in an independent cohort. These findings should be considered as hypothesis generators and its pathophysiological relevance and potential clinical usefulness must be tested in further studies.

Combining both parameters, the quantitative analysis of the uHD_VM data allows for a more precise phenotyping of patients in terms of risk of postablation AF recurrence. In this regard, in routine clinical practice, it is common to find patients who seem difficult to cure with current knowledge and technology. The Marrouche group “Utah Stage IV,”²⁰ the so-called “strawberry atrium” of Kottkamp et al¹⁰ and our V_m lower than 0.758 probably represent this type of patients, who have severe atrial fibrosis and poor response to current rhythm control strategies. Effective upstream therapies are urgently needed for them. On the other hand, patients with structurally healthy atria, in our study represented by high V_m /low V_{slope} patients, remain free from AF after a single procedure in most cases. The standard approach is sufficient for them and efforts should be directed to achieve a safe and lasting PVI by improving both technique and materials. In

our work, a third group of patients emerged: without extensive fibrosis but with seemingly high heterogeneity. Thus, 33 (33.7%) patients were at high risk (low V_m), 16 (16.3%) patients at intermediate risk (high V_m /high V_{slope}), and 49 (50%) patients at low risk (high V_m /low V_{slope}). Having in mind that a high V_{slope} could identify to patients at risk of atypical atrial flutter and progression to persistent AF, low-voltage guided ablation lines or another substrate modification strategy could be used in intermediate risk (high V_m /high V_{slope}) patients. This new ablation therapy approaches should be tested in the context of appropriate controlled clinical trials.

4.1 | Limitations

The lack of contact force-sensing technology may have compromised the quality of some of the analyzed points. However, we carefully created the maps with the guidance of LA three-dimensional CT reconstruction, we evaluated only points located within 2 mm of the shell surface and used a multielectrode-mapping catheter for all patients. Since all patients were similarly subjected to this limitation, an increase in accuracy can only improve our results.

Although only one nonfluoroscopic navigation system was used, the analyzed parameters were calculated from the peak-to-peak voltage values, which are available in all the different systems.

The inclusion of patients undergoing both index and repeated ablation procedures have to be taken into account for the interpretation of the results. We analyzed separately those patients of our cohort

TABLE 3 Odds ratio and added predictive value of V_m/V_{slope} combination for AF recurrence

Statistic parameter	Value	95% CI ^a	P value
<i>Logistic regression analysis</i>			
Unadjusted analysis			
Voltage > 0.758 mV-Slope < 0.637	1 (ref)		
Voltage > 0.758 mV-Slope ≥ 0.637	4.00	1.00-16.3	.050
Voltage ≤ 0.758	11.9	3.8-37.9	<.0001
BM1			
Voltage > 0.758 mV-Slope < 0.637	1 (ref)		
Voltage > 0.758 mV-Slope ≥ 0.637	4.82	1.10-21.0	.037
Voltage ≤ 0.758	13.0	3.9-43.9	<.0001
BM2			
Voltage > 0.758 mV-Slope < 0.637	1 (ref)		
Voltage > 0.758 mV-Slope ≥ 0.637	4.57	0.99-20.9	.051
Voltage ≤ 0.758	9.44	2.53-35.2	.001
BM3			
Voltage > 0.758 mV-Slope < 0.637	1 (ref)		
Voltage > 0.758 mV-Slope ≥ 0.637	3.96	0.92-17.2	.056
Voltage ≤ 0.758	23.2	5.78-92.8	<.0001
<i>Added predictive value</i>			
Harrell's C			
BM1	0.674	0.554-0.794	
BM1 + V_m/V_{slope} combination	0.818	0.723-0.912	.017
BM2	0.655	0.529-0.782	
BM2 + V_m/V_{slope} combination	0.800	0.707-0.893	.009
BM3	0.626	0.525-0.726	
BM3 + V_m/V_{slope} combination	0.836	0.747-0.924	<.0001
NRI			
BM1 + V_m/V_{slope} combination	0.93	0.49-1.29	<.0001
BM2 + V_m/V_{slope} combination	0.99	0.64-1.34	<.0001
BM3 + V_m/V_{slope} combination	1.08	0.69-1.38	<.0001

Note. Odds ratios were adjusted by baseline model 1 (BM) (age and sex), BM2 (persistent AF and CT-LA_{Volume}), and BM3 (redo procedure, yes/no). Abbreviations: AF, atrial fibrillation; CI, confidence interval; CT, computed tomography; LA, left atrial; NRI, net reclassification improvement.

^aThe variance was calculated using bootstrapping (with 1000 resamples) for the NRI estimates and the jack-knife approach for the Harrell C estimates.

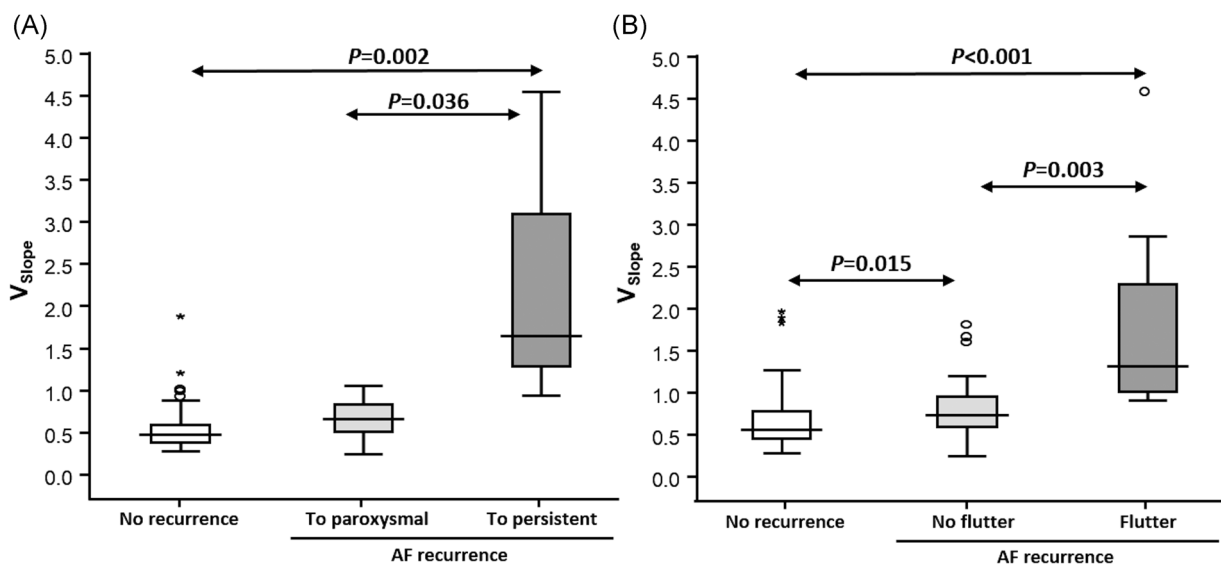


FIGURE 4 Slope of the voltage histogram (V_{slope}) and atrial fibrillation (AF) evolution. A, Distribution of V_{slope} in paroxysmal AF patients classified in three groups according to no arrhythmia recurrence, paroxysmal AF recurrence and persistent AF recurrence. B, Distribution of V_{slope} in patients classified in three groups according to no arrhythmia recurrence, AF recurrence without atrial flutter and postablation atrial flutter

REFERENCES

1. 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;58:2225-2232.
2. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart*. 2004;90:400-405.
3. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18:1455-1490.
4. Yagishita A, Sparano D, Cakulev I, et al. Identification and electrophysiological characterization of early left atrial structural remodeling as a predictor for atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28:642-650.
5. Stiles MK, John B, Wong CX, 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.
6. Lim H, Denis S, Middeldorp M, et al. Persistent atrial fibrillation from the onset: A specific subgroup of patients with biatrial substrate involvement and poorer clinical outcome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2:129-139.
7. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, 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;45:285-292.
8. Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, 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;9:2003-2009.
9. Malcolm-Lawes LC, Juli C, Karim R, 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;10:1184-1191.
10. Kottkamp H, Berg J, Bender R, Rieger A, Schreiber D. Box isolation of fibrotic areas (BIFA): a patient-tailored substrate modification approach for ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:22-30.
11. Yang G, Yang B, Wei Y, et al. Catheter ablation of nonparoxysmal atrial fibrillation using electrophysiologically guided substrate modification during sinus rhythm after pulmonary vein isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e003382.
12. Ling Z, McManigle J, Zipunnikov V, et al. The association of left atrium low-voltage regions on electroanatomic mapping with low attenuation regions on cardiac computed tomography perfusion imaging in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12:857-864.
13. Cutler MJ, Johnson J, Abozguia K, et al. Impact of voltage mapping to guide whether to perform ablation of the posterior wall in patients with persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:13-21.
14. Rolf S, Kircher S, Arya A, et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:825-833.
15. Begg GA, Karim R, Oesterlein T, et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLOS One*. 2018;13:e0189936.
16. Masuda M, Fujita M, Iida O, et al. Influence of underlying substrate on atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2016;13:870-878.
17. Vlachos K, Efremidis M, Letsas KP, et al. Low-voltage areas detected by high-density electroanatomical mapping predict recurrence after ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28:1393-1402.
18. Ballesteros G, Ramos P, Neglia R, Menéndez D, García-Bolao I. Atrial fibrillation ablation guided by a novel nonfluoroscopic navigation system. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:706-712.
19. García-Bolao I, Ballesteros G, Ramos P, et al. Identification of pulmonary vein reconnection gaps with high-density mapping in redo atrial fibrillation ablation procedures. *Europace*. 2018;20:f351-f358. <https://doi.org/10.1093/europace/eux184>
20. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, 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.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Ballesteros G, Ravassa S, Bragard J, et al. Association of left atrium voltage amplitude and distribution with the risk of atrial fibrillation recurrence and evolution after pulmonary vein isolation: An ultrahigh-density mapping study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;1-10. <https://doi.org/10.1111/jce.13972>

Combination of Circulating Type I Collagen-Related Biomarkers Is Associated With Atrial Fibrillation



Susana Ravassa, PhD,^{a,b,*} Gabriel Ballesteros, MD,^{c,*} Begoña López, PhD,^{a,b} Pablo Ramos, MD,^c Jean Bragard, PhD,^d Arantxa González, PhD,^{a,b} María U. Moreno, PhD,^{a,b} Ramón Querejeta, MD, PhD,^e Enrique Vives, MD,^c Ignacio García-Bolao, MD, PhD,^c Javier Díez, MD, PhD^{a,b,c,f}

ABSTRACT

BACKGROUND A combination of circulating biomarkers associated with excessive myocardial collagen type-I cross-linking or CCL+ (i.e., decreased carboxy-terminal telopeptide of collagen type-I to matrix metalloproteinase-1 ratio) and with excessive myocardial collagen type-I deposition or CD+ (i.e., increased carboxy-terminal propeptide of procollagen type-I) has been described in heart failure (HF) patients and associates with poor outcomes.

OBJECTIVES The purpose of this study was to investigate whether the CCL+CD+ combination of biomarkers associates with atrial fibrillation (AF).

METHODS Biomarkers were analyzed in serum samples from 242 HF patients (study 1) and 150 patients referred for AF ablation (study 2). Patients were classified into 3 groups (CCL–CD–, CCL+CD– or CCL–CD+, and CCL+CD+) in accordance to biomarker threshold values. Left atrial electroanatomic high-density mapping was performed in 71 patients from study 2.

RESULTS In study 1, 53.7% patients had AF at baseline and 19.6% developed AF (median follow-up 5.5 years). Adjusted odds and hazard ratios associated with baseline and new-onset AF, respectively, were both ≥ 3.3 ($p \leq 0.050$) in CCL+CD+ patients compared with CCL–CD– patients, with nonsignificant changes in the other group. In study 2, 29.3% patients had AF recurrence during 1-year post-ablation. The adjusted hazard ratio for AF recurrence was 3.4 ($p = 0.008$) in CCL+CD+ patients compared with CCL–CD– patients, with nonsignificant changes in the other group. The CCL+CD+ combination added incremental predictive value over relevant covariables. CCL+CD+ patients exhibited lower left atrial voltage than the remaining patients ($p = 0.005$).

CONCLUSIONS A combination of circulating biomarkers reflecting excessive myocardial collagen type-I cross-linking and deposition is associated with higher AF prevalence, incidence, and recurrence after ablation. (J Am Coll Cardiol 2019;73:1398–410) © 2019 by the American College of Cardiology Foundation.



Listen to this manuscript's audio summary by Editor-in-Chief Dr. Valentin Fuster on JACC.org.

From the ^aProgram of Cardiovascular Diseases, CIMA, University of Navarra, and IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain; ^bCIBERCV, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain; ^cDepartment of Cardiology and Cardiac Surgery, University of Navarra Clinic, Pamplona, Spain; ^dDepartment of Physics & Applied Math, University of Navarra, Pamplona, Spain; ^eDonostia University Hospital, University of the Basque Country, and Biodonostia Research Institute, San Sebastián, Spain; and the ^fDepartment of Nephrology, University of Navarra Clinic, Pamplona, Spain. *Drs. Ravassa and Ballesteros contributed equally to this work. This study was supported by the Ministry of Economy and Competitiveness (Instituto de Salud Carlos III grants CB16/11/00483 and PI15/01909 cofinanced by FEDER funds, and SAF2014-58286-C2-2-R), the European Commission FP7 Programme (HOMAGE project 2012-305507), and the ERA-CVD Joint Transnational Call 2016 LYMIT-DIS (AC16/00020) and LIPCAR-HF (AC16/00016). Dr. García-Bolao has received consultant, proctoring, and speaker fees from Boston Scientific and St. Jude Medical. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Manuscript received September 4, 2018; revised manuscript received December 4, 2018, accepted December 11, 2018.

Atrial fibrillation (AF) is an evolving epidemic responsible for substantial morbidity, mortality, and health care expenditure (1-3). In particular, when AF and heart failure (HF) occur in combination, clinical evolution is particularly poor (4). Left atrial (LA) myocardial interstitial fibrosis (MIF) is the hallmark lesion of the structural remodeling in AF and considered as the main substrate for AF perpetuation (5-7). In addition, MIF has been linked to lower effectiveness of AF catheter ablation (5). The identification of circulating biomarkers related to MIF, as an affordable and minimally invasive approach, is considered a potentially useful tool to detect patients at risk of AF, as well as to monitor the response to therapy in patients with AF (8).

SEE PAGE 1411

Cumulating evidence suggests that the detrimental pathophysiological impact of left ventricular (LV) MIF is related to alterations in both the quality (i.e., degree of cross-linking among collagen fibrils and type of collagen fibers) and the quantity (i.e., extent of collagen fiber deposition) of fibrotic tissue (9). For instance, it has been reported that patients with hypertensive heart disease and HF with both increased LV myocardial collagen type I cross-linking (CCL+) and increased myocardial collagen type I deposition (CD+) present with more severe cardiac dysfunction than HF patients with either or none of these alterations, independently of potential confounding factors (10). Some recently identified circulating biomarkers related to collagen type I metabolism have been found to associate with collagen type I cross-linking and deposition. On the one hand, the ratio of serum carboxy-terminal telopeptide of collagen type I to serum matrix metalloproteinase-1 (serum C1TP:MMP-1 ratio) has been shown to be inversely correlated with LV myocardial collagen type I cross-linking, as the higher is the cross-linking among collagen type I fibrils, the lower will be the cleavage of C1TP by MMP-1 during the process of degradation of the fiber (11). On the other hand, the serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I (PICP), released during the conversion of procollagen type I into fibril-forming mature collagen type I, has been reported to be directly correlated with LV myocardial collagen type I deposition (12). Interestingly, it has been shown that the combination of decreased serum C1TP:MMP-1 ratio and increased serum PICP identifies HF patients that at the LV myocardial level present a pattern of complex MIF characterized by both increased collagen type I cross-linking and deposition (i.e., patients with the CCL+CD+

combination of biomarkers) (10). Importantly, HF patients with the biomarker combination are at higher risk of adverse outcomes than HF patients without the combination (10), this association being independent of potential confounding factors.

As both increased collagen cross-linking and deposition have been found in LA myocardium in AF patients (13) and AF is associated with fibrotic processes both in atria and ventricles (5), this study was designed to investigate whether the CCL+CD+ combination of biomarkers is associated with AF using 2 complementary studies by analyzing the association of the combination with the prevalence of AF and the incidence of new-onset AF in HF patients (study 1), and by evaluating the relationship of the combination with AF recurrence in patients referred for an AF ablation procedure (study 2). In addition, the association of the CCL+CD+ combination of biomarkers with LA electrical remodeling, as assessed by electroanatomic high-density mapping, was evaluated in a subgroup of patients submitted to AF ablation.

METHODS

All subjects gave written informed consent to participate in the study, and the institutional review committees (CEIC Donostia University Hospital and CEIC University of Navarra Clinic) approved the study protocols. The study conformed to the principles of the Helsinki Declaration.

STUDY 1. Study population. Patients were consecutively enrolled from 2002 to 2010 in the Division of Cardiology at the Donostia University Hospital (San Sebastián, Spain). The patient population consisted of 242 patients, (mean age 72.8 years; range 31 to 90 years; 47.1% women) with a long-term history of arterial hypertension and hypertensive heart disease. All patients had a previous clinical diagnosis of chronic HF based on the presence of at least 1 major and 2 minor Framingham criteria, and the median time of HF diagnosis before inclusion in the study was 2.30 years (range 0.04 to 21.6 years). All patients had presented previously with at least 1 hospitalization for HF. Patients with cardiac valve disease, hypertrophic cardiomyopathy, and other types of structural cardiomyopathy as well as patients with any clinical evidence of ischemic heart disease (i.e., angina symptoms, previous acute coronary syndrome, any previous revascularization

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

- AF** = atrial fibrillation
- CCL** = myocardial collagen type I cross-linking
- CCL+** = excessive myocardial collagen type I cross-linking (i.e., decreased C1TP:MMP-1 ratio)
- CD** = myocardial collagen type I deposition
- CD+** = excessive myocardial collagen type I deposition (i.e., increased PICP)
- C1TP:MMP-1** = carboxy-terminal telopeptide of collagen type I to matrix metalloproteinase-1 ratio
- HF** = heart failure
- MIF** = myocardial interstitial fibrosis
- PICP** = carboxy-terminal propeptide of procollagen type I
- V_m** = left atrial mean voltage (units mV)

TABLE 1 Clinical and Echocardiographic Characteristics of Heart Failure Patients Categorized According to the Absence or Presence of Atrial Fibrillation at Baseline

	All Patients (N = 242)	Atrial Fibrillation		p Value
		No (n = 112)	Yes (n = 130)	
Anthropometrics				
Age, yrs	72.8 ± 10.5	70.6 ± 11.0	74.7 ± 9.8	0.003
Male	128 (52.9)	57 (50.9)	71 (54.6)	0.56
BMI, kg/m ²	30.9 ± 5.2	31.2 ± 4.6	30.7 ± 5.8	0.48
SBP, mm Hg	149.0 ± 23.7	152.0 ± 25.6	146.0 ± 21.7	0.052
DBP, mm Hg	85.9 ± 12.7	86.1 ± 12.6	85.6 ± 12.8	0.81
HR, beats/min	78.2 ± 18.9	74.5 ± 15.4	81.4 ± 21.0	0.004
eGFR, mL/min/1.73 m ²	74.5 ± 29.0	77.9 ± 26.5	71.5 ± 30.8	0.09
Comorbidities				
Obesity	125 (51.7)	68 (60.7)	57 (43.8)	0.009
Hyperglycemia	33 (13.6)	13 (11.6)	20 (15.4)	0.39
Dyslipidemia	127 (52.5)	61 (54.5)	66 (50.8)	0.66
CKD	79 (32.6)	29 (25.9)	50 (38.5)	0.034
NYHA functional class				
II	100 (41.3)	47 (42.0)	53 (40.8)	0.89
III	132 (54.6)	61 (54.4)	71 (54.6)	
IV	10 (4.1)	4 (3.6)	6 (4.6)	
NT-proBNP, pg/ml	1,330 (877-2,055)	1,095 (750-1,952)	1,480 (1,028-2,164)	0.005
Duration of HF, yrs	2.1 (0.6-4.0)	2.1 (0.5-4.0)	2.1 (0.6-4.0)	0.97
Medical therapy				
ACE inhibitor/ARB	205 (84.7)	92 (82.1)	113 (86.9)	0.30
Diuretics	199 (82.2)	89 (79.5)	110 (84.6)	0.30
Beta-blockers	123 (50.8)	70 (62.5)	53 (40.8)	0.001
Calcium-channel blocker	45 (18.6)	14 (12.5)	31 (23.8)	0.024
MR blockers	35 (14.5)	13 (11.6)	22 (16.9)	0.24
Digoxin	106 (43.8)	40 (35.7)	66 (50.8)	0.019
Echocardiography				
LVMi, g/m ²	151 ± 59.4	146 ± 52.8	156 ± 64.7	0.23
RWT	0.45 ± 0.13	0.44 ± 0.11	0.45 ± 0.14	0.56
LVEDD, mm	51.0 ± 9.6	50.5 ± 9.2	51.4 ± 9.9	0.49
LVVi, mL/m ²	70.5 ± 31.6	69.1 ± 27.7	71.8 ± 34.7	0.94
LVEF, %	56.1 ± 16.0	56.5 ± 16.5	55.8 ± 15.6	0.74
LVEF <50%	78 (32.2)	37 (33.0)	41 (31.5)	0.80
E, cm/s	89.2 ± 27.2	80.7 ± 27.0	96.2 ± 25.4	<0.0001
E:A ratio	0.93 ± 0.41	0.89 ± 0.34	1.06 ± 0.58	0.32
IVRT, ms	108 ± 26.0	115 ± 25.4	102 ± 25.2	<0.0001
DT, ms	210 ± 56.0	231 ± 59.0	192 ± 46.9	<0.0001
LA volume index, mL/m ²	41.6 ± 14.2	37.6 ± 14.1	44.9 ± 13.5	<0.0001
LA volume index >34 mL/m ²	174 (71.9)	64 (57.1)	110 (84.6)	<0.0001

Values are mean ± SD, n (%), or median (interquartile range). Obesity was defined as BMI >30 kg/m². Hyperglycemia was defined as plasma glucose >126 mg/dL. Dyslipidemia was defined by the presence of hypercholesterolemia (serum cholesterol >200 mg/dL) and/or hypertriglyceridemia (serum triglycerides >150 mg/dL). CKD was defined as eGFR <60 mL/min/1.73 m².

A = maximum late transmitral flow velocity in diastole; ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin II type 1 receptor blocker; BMI = body mass index; CKD = chronic kidney disease; DBP = diastolic blood pressure; DT = deceleration time; E = maximum early transmitral flow velocity in diastole; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HF = heart failure; HR = heart rate; IVRT = isovolumetric relaxation time; LA = left atrial; LVEDD = left ventricular end-diastolic diameter; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVMi = left ventricular mass index; LVVi = left ventricular volume index; MR = mineralocorticoid receptor; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; RWT = relative wall thickness; SBP = systolic blood pressure.

procedure, ischemic signs in electrocardiogram, or pathological Q waves), diabetes mellitus, stages 3 to 5 chronic kidney disease (CKD), and regional wall motion abnormalities were excluded.

AF prevalence, whether paroxysmal or persistent, was diagnosed by electrocardiograms or Holter at (or upon) hospital admission and/or during the recruitment process. Patients were considered to have had AF if at least 1 episode of this cardiac arrhythmia lasting longer than 30 s was documented, as is usual practice.

Cardiac evaluation. Two-dimensional echocardiographic pulsed Doppler imaging was performed in all patients. LV mass and dimensions and parameters assessing systolic and diastolic function were measured. For further details, please see the [Online Appendix](#).

Study outcome. The study outcome was the first electrocardiogram-documented AF episode, identified by medical record review. Vital status was ascertained by Social Security Medical Registries, and in the cases where any patient failed to appear at the scheduled review, his/her relatives were contacted by phone. Two board-certified cardiologist investigators, blinded to the patients' clinical echocardiographic and biochemical data, adjudicated the outcome according to the pre-specified criteria.

STUDY 2. Study population. The 150 consecutive patients who underwent ablation of paroxysmal or persistent symptomatic AF were prospectively enrolled from 2015 to 2017 in the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery at the University of Navarra Clinic (Pamplona, Spain). In a subgroup of 71 patients, a detailed high-density voltage map of the entire left atrium (HD_VM) was performed by the same principal operator, as previously described (14,15), for correlation of mean voltage and low voltage area with the CCL+CD+ combination pattern. If the patient was in AF before the procedure, electrical cardioversion was performed before starting the intervention; thus, all maps were performed in sinus rhythm. For further details on map building, ablation strategy and quantitative map analyses see the [Online Appendix](#).

Study outcome. Patients were followed-up in the outpatient clinic of the University of Navarra Clinic according to a standard clinical practice. Follow-up visits including 12-lead ECG and 24-h Holter ECG were scheduled 3, 6, and 12 months after discharge and additional nonscheduled visits were performed if patients presented with any symptoms suggestive of AF. Episodes of AF or other atrial arrhythmias lasting longer than 30 s were considered for analysis. Episodes that occurred after ablation, with a blanking period of the first 3 months, were

considered to indicate AF recurrence. Antiarrhythmic drugs were usually continued for the first 3 months after ablation and then systematically discontinued.

BIOCHEMICAL STUDIES. In patients from both studies, serum PICP, CITP, MMP-1, and the amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) were measured by ELISA as previously described. For further details please see the [Online Appendix](#).

BIOMARKER-BASED CLASSIFICATION OF PATIENTS. As previously established (11), patients were classified as CCL+ (with increased myocardial collagen type I cross-linking) or CCL- (without increased myocardial collagen type I cross-linking) according to the values of serum CITP:MMP-1 ratio below or above 1.968, respectively. Further, as previously established (10), patients were also classified as CD+ (with severe myocardial collagen type I deposition) or CD- (without severe myocardial collagen type I deposition) according to the values of serum PICP above or below 110.8 ng/ml, respectively. Following these criteria, patients were classified in 3 groups reflecting the diverse combinations of biomarkers: CCL-CD-, CCL-CD+ or CCL+CD- and CCL+CD+.

STATISTICAL ANALYSIS. Normality was demonstrated by the Shapiro-Wilks or Kolmogorov-Smirnov tests. Nonparametric distributed variables were examined after logarithmic transformation. Differences between 2 groups of subjects were tested by Student's *t*-test for unpaired data once normality was demonstrated; otherwise, the nonparametric test (Mann-Whitney *U* test) was used. Baseline characteristics were compared between patients by using the chi-square test or Fisher exact test, when necessary, for categorical variables. Linear tests for trend were used to assess any tendencies across the different groups. Multivariable logistic regression models were used to assess the independent relationships after adjustment for relevant covariates selected by a step-down procedure removing the least significant covariable at each step until all *p* values of covariables were <0.15. Multicollinearity was evaluated by examining the variance inflation factor. Calibration of the logistic models was assessed using the Homer-Lemeshow goodness-of-fit test.

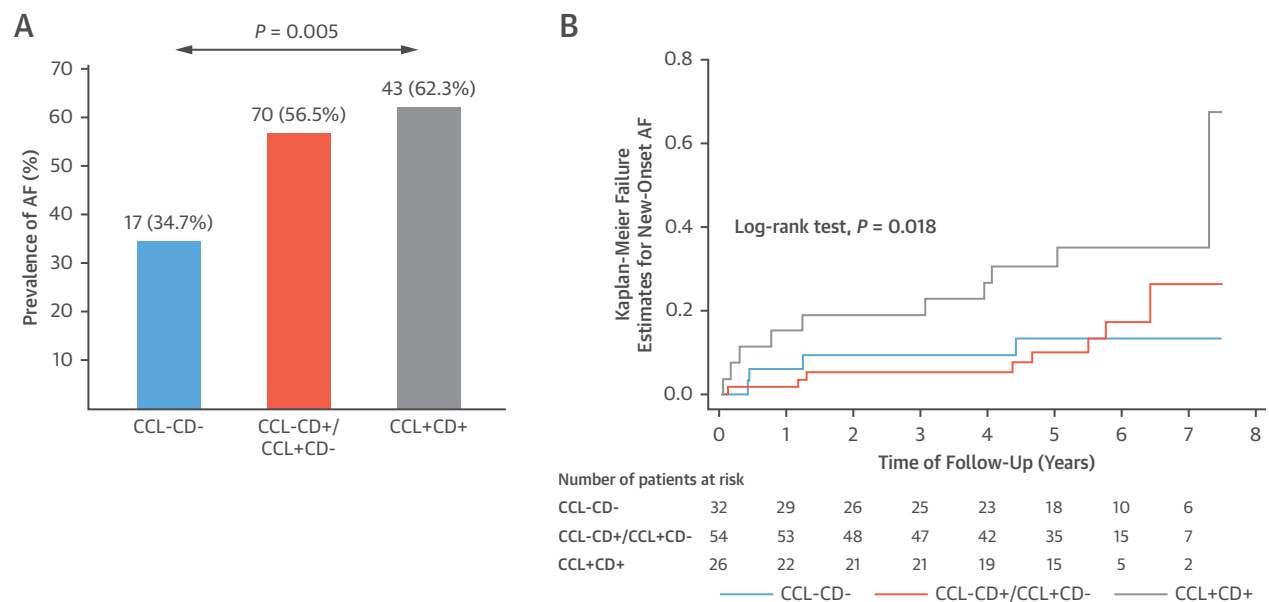
Time to new-onset AF was plotted using Kaplan-Meier curves for patients stratified in the diverse groups, with statistical significance assessed using the long-rank test. Patients without outcome were censored at the date of their last follow-up. Fine-Gray

TABLE 2 Clinical and Echocardiographic Characteristics of Heart Failure Patients Categorized According to the Presence or Absence of High CCL and Severe CD

	CCL-CD- (n = 49)	CCL-CD+ or CCL+CD- (n = 124)	CCL+CD+ (n = 69)	p Value for Trend
Anthropometrics				
Age, yrs	69.9 ± 11.7	73.5 ± 10.7	73.7 ± 9.0	0.07
Male	25 (51.0)	68 (54.8)	35 (50.7)	0.82
BMI, kg/m ²	31.1 ± 4.7	31.1 ± 5.4	30.5 ± 5.4	0.51
SBP, mm Hg	153.0 ± 28.4	149.0 ± 22.6	147.0 ± 21.8	0.14
DBP, mm Hg	87.3 ± 12.9	85.0 ± 12.8	86.3 ± 12.4	0.77
HR, beats/min	77.9 ± 21.3	78.2 ± 17.6	78.4 ± 19.7	0.91
eGFR, ml/min/1.73 m ²	77.8 ± 29.2	73.7 ± 29.9	73.6 ± 27.4	0.50
Comorbidities				
Obesity	28 (57.1)	64 (51.6)	33 (47.8)	0.32
Hyperglycemia	6 (12.2)	20 (16.1)	7 (10.1)	0.64
Dyslipidemia	29 (59.2)	68 (54.8)	30 (43.5)	0.11
CKD	15 (30.6)	42 (33.9)	22 (31.9)	0.92
NYHA functional class				
II	21 (42.9)	56 (45.2)	23 (33.3)	0.08
III	28 (57.1)	63 (50.8)	41 (59.4)	
IV	0 (0.0)	5 (4.0)	5 (7.2)	
NT-proBNP, pg/ml	1,090 (709-1,814)	1,287 (869-2,119)	1,601 (1,043-2,221)	0.002
Duration of HF, yrs	2.5 (0.8-4.1)	2.0 (0.5-4.0)	2.0 (0.6-4.0)	0.64
Medical therapy				
ACE inhibitor/ARB	45 (91.8)	100 (80.6)	60 (87.0)	0.62
Diuretics	39 (79.6)	103 (83.1)	57 (82.6)	0.71
Beta-blockers	29 (59.2)	64 (51.6)	30 (43.5)	0.09
Calcium-channel blocker	9 (18.4)	26 (21.0)	10 (14.5)	0.52
MR blockers	5 (10.2)	22 (17.7)	8 (11.6)	0.98
Digoxin	14 (28.6)	61 (49.2)	31 (44.9)	0.12
Echocardiography				
LVMl, g/m ²	138 ± 58.0	152 ± 56.9	160 ± 63.7	0.034
RWT	0.43 ± 0.12	0.46 ± 0.12	0.44 ± 0.15	0.96
LVEDD, mm	50.1 ± 8.1	50.4 ± 9.1	52.7 ± 11.2	0.13
LVVI, ml/m ²	65.3 ± 24.0	68.9 ± 28.4	77.0 ± 39.9	0.042
LVEF, %	55.3 ± 14.5	58.3 ± 15.6	52.9 ± 17.4	0.74
LVEF <50%	16 (32.7)	34 (27.4)	28 (40.6)	0.25
E, cm/s	81.6 ± 26.0	91.8 ± 27.3	89.1 ± 27.2	0.42
E:A ratio	0.93 ± 0.40	0.95 ± 0.38	0.83 ± 0.30	0.33
IVRT, ms	109 ± 22.3	106 ± 29.0	109 ± 23.0	0.96
DT, ms	228 ± 57.2	208 ± 55.2	199 ± 54.2	0.009
LA volume index, ml/m ²	40.8 ± 15.0	42.5 ± 15.2	40.9 ± 12.0	0.97
LA volume index >34 ml/m ²	32 (65.3)	90 (72.6)	52 (75.4)	0.25

Values are mean ± SD, n (%), or median (interquartile range). Obesity was defined as BMI >30 kg/m². Hyperglycemia was defined as plasma glucose >126 mg/dl. Dyslipidemia was defined by the presence of hypercholesterolemia (serum cholesterol >200 mg/dl) and/or hypertriglyceridemia (serum triglycerides >150 mg/dl). CKD was defined as eGFR <60 ml/min/1.73 m².
 CCL = collagen cross-linking; CD = collagen deposition; other abbreviations as in [Table 1](#).

competing risk models were used to obtain the sub-hazard ratios for de novo incidence of AF, considering death as a competing event. Time to recurrence of AF was plotted using Kaplan-Meier curves (with a blanking period of 3 months following ablation applied) with statistical significance assessed using

FIGURE 1 Prevalence and Incidence of AF in Patients With Heart Failure Classified According to Study Subgroups

Percentage of AF at baseline (**A**) and Kaplan-Meier curves for the incidence of new-onset AF (**B**) in patients with heart failure classified in 3 groups according to the presence (+) or absence (–) of increased CCL and increased CD, based on the serum carboxy-terminal telopeptide of collagen type I to matrix metalloproteinase-1 ratio and the serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I threshold values, respectively, as defined in the main text. AF = atrial fibrillation; CCL = collagen type I cross-linking; CD = collagen type I deposition.

the long-rank test. A multiple Cox regression analysis was used to calculate hazard ratios for the risk of future AF recurrence, adjusting for covariables. For all longitudinal analyses, adjustment for relevant covariables with p values <0.1 in univariate analyses were performed. The proportional subhazard and hazard assumptions were verified using Schoenfeld's residuals for each model.

The additional value of the combination of biomarkers for risk prediction of AF recurrence was assessed with Harrell's C statistics and the continuous net reclassification index (NRI) index. The variance for the Harrell's C estimates were calculated using the jackknife approach with the Stata package "somersd." The variances for the NRI estimates were calculated using bootstrapping (1,000 resamples) with the Stata command "incrisk."

Values are expressed as mean \pm SD or median (interquartile range), and categorical variables as numbers and percentages. Statistical significance was set as a 2-sided p value of 0.05. The statistical analyses were performed by using SPSS version 15.0 (IBM, Armonk, New York) and STATA version 12.1 (StataCorp, College Station, Texas) software.

RESULTS

STUDY 1. Prevalence of AF. A total of 130 (53.7%) HF patients had AF at baseline. The clinical and echocardiographic characteristics of HF patients classified according to the absence or presence of AF are shown in **Table 1**.

Taking into account the criteria previously mentioned in the Methods section on biomarker-based classification, 49 (20.2%) patients were categorized as CCL–CD–, 124 (51.2%) as either CCL–CD+ or CCL+CD–, and 69 (28.5%) as CCL+CD+. The clinical and echocardiographic characteristics of HF patients classified according to this categorization are shown in **Table 2**. NT-proBNP, LV mass index, and LA volume index significantly increased, and deceleration time significantly decreased, along the CCLCD groups (p value for trend ≤ 0.042). The prevalence of AF progressively increased along the CCLCD groups (chi-square = 8.01; $p = 0.005$) (**Figure 1A**). In multivariable-adjusted analyses accounting for age, heart rate, New York Heart Association functional class, estimated glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m², LA volume >34 ml/m², deceleration time, NT-proBNP

(log) and treatment with beta-blockers, calcium antagonists, and digoxin, CCL+CD+ patients exhibited a 3-fold higher odds of AF compared with patients with CCL-CD- patients as the reference group (CCL+CD+: odds ratio: 3.32 [95% confidence interval (CI): 1.25 to 8.83]; p = 0.016; CCL-CD+ or CCL+CD-: odds ratio: 2.38 [95% CI: 1.00 to 5.65]; p = 0.049).

Incidence of new-onset AF. A total of 112 patients with HF did not have a previous history of AF. Of these, 22 (19.6%) developed new-onset AF during a median follow-up of 5.5 years (range 0.2 to 7.5 years). The baseline clinical and echocardiographic characteristics of these patients classified according to the occurrence of new-onset AF are shown in **Table 3**.

According to the biomarker-based classification, 32 (28.6%) patients were categorized as CCL-CD-, 54 (48.2%) as either CCL-CD+ or CCL+CD-, and 26 (23.2%) as CCL+CD+. There was a progressive increment of new-onset AF along the CCLCD groups (log-rank test: chi-square = 8.1; p = 0.018) (**Figure 1B**). Unadjusted analyses, accounting for all-cause death as a competing risk, showed a significantly increased risk of new-onset incidence of AF in CCL+CD+ patients with a hazard ratio of 3.62 (95% CI: 1.11 to 11.7; p = 0.032) compared with CCL-CD- patients, which remained significant after adjustment for covariables with p values <0.1 in univariate analysis (age and LV ejection fraction) (**Online Table 1**) (adjustment for age: 3.27 [95% CI: 1.00 to 10.8]; p = 0.050; adjustment for LVEF: 3.55 [95% CI: 1.08 to 11.7]; p = 0.037) (**Online Table 2**). In addition, adjustment for LA volume index rendered a hazard ratio of 3.57 (95% CI: 1.10 to 11.6; p = 0.034) in CCL+CD+ patients compared with CCL-CD- patients (**Online Table 2**).

STUDY 2. Recurrence of AF. A total of 150 patients with paroxysmal or persistent AF underwent pulmonary vein isolation. Of these, in a subgroup of 71 patients (47.3%), a detailed high-density voltage map of the entire left atrium (HD_vM) was performed. At 12-month follow-up, 44 (29.3%) patients showed AF recurrence.

Table 4 shows the baseline clinical and LA characteristics in all patients and in patients classified according to AF recurrence during 1 year after ablation procedure. In accordance with the biomarker-based classification, 44 (29.3%) patients were categorized as CCL-CD-, 63 (42.0%) as either CCL-CD+ or CCL+CD-, and 43 (28.7%) as CCL+CD+. The clinical and LA characteristics of patients classified

TABLE 3 Clinical and Echocardiographic Characteristics of Heart Failure Patients Categorized According to the De Novo Incidence of Atrial Fibrillation

	Incidence of Atrial Fibrillation		p Value
	No (n = 90)	Yes (n = 22)	
Anthropometrics			
Age, yrs	70.0 ± 11.2	73.3 ± 9.9	0.21
Male	47 (52.2)	10 (45.5)	0.57
BMI, kg/m ²	31.4 ± 4.7	30.4 ± 4.0	0.39
SBP, mm Hg	152.0 ± 25.4	152.0 ± 27.0	0.99
DBP, mm Hg	85.5 ± 11.5	88.4 ± 16.5	0.44
HR, beats/min	74.5 ± 15.1	74.7 ± 16.8	0.96
eGFR, ml/min/1.73 m ²	79.6 ± 25.7	70.9 ± 28.9	0.17
Comorbidities			
Obesity	56 (62.2)	12 (54.5)	0.51
Hyperglycemia	9 (10.0)	4 (18.2)	0.28
Dyslipidemia	51 (56.7)	10 (45.5)	0.37
CKD	21 (23.3)	8 (36.4)	0.20
NYHA functional class			
II	39 (43.3)	8 (36.4)	0.27
III	49 (54.4)	12 (54.5)	
IV	2 (2.2)	2 (9.1)	
NT-proBNP, pg/ml	1,095 (777-1,875)	1,339 (663-2,259)	0.54
Duration of HF, yrs	2.1 (0.8-4.0)	2.2 (0.2-4.4)	0.70
Medical therapy			
ACE inhibitor/ARB	73 (81.1)	19 (86.4)	0.56
Diuretics	72 (80.0)	17 (77.3)	0.78
Beta-blockers	58 (64.4)	12 (54.5)	0.39
Calcium-channel blocker	13 (14.4)	1 (4.5)	0.21
MR blockers	11 (12.2)	2 (9.1)	0.68
Digoxin	33 (36.7)	7 (31.8)	0.67
Echocardiography			
LVMI, g/m ²	145 ± 51.5	154 ± 58.5	0.57
RWT	0.44 ± 0.11	0.45 ± 0.11	0.66
LVEDD, mm	50.7 ± 9.5	49.7 ± 8.1	0.64
LVVI, ml/m ²	69.5 ± 28.1	67.4 ± 26.6	0.76
LVEF, %	58.2 ± 16.5	49.8 ± 15.3	0.033
LVEF <50%	26 (28.9)	11 (50.0)	0.06
E, cm/s	81.9 ± 28.1	75.1 ± 21.1	0.36
E:A ratio	0.90 ± 0.33	1.03 ± 0.79	0.97
IVRT, ms	114 ± 25.5	117 ± 25.7	0.57
DT, ms	233 ± 56.6	221 ± 69.2	0.41
LA volume index, ml/m ²	36.6 ± 13.0	41.7 ± 17.5	0.13
LA volume index >34 ml/m ²	50 (55.6)	14 (63.6)	0.49

Values are mean ± SD, n (%), or median (interquartile range). Obesity was defined as BMI >30 kg/m². Hyperglycemia was defined as plasma glucose >126 mg/dl. Dyslipidemia was defined by the presence of hypercholesterolemia (serum cholesterol >200 mg/dl) and/or hypertriglyceridemia (serum triglycerides >150 mg/dl). CKD was defined as eGFR <60 ml/min/1.73 m². Abbreviations as in **Table 1**.

according to this categorization are shown in **Table 5**. LA volume index progressively increased along the CCLCD groups (p for trend = 0.016). In addition, AF recurrence progressively increased along the CCLCD groups, with 7 (15.9%), 15 (23.8%), and 22 (51.2%) AF recurrences in the CCL-CD-, CCL-CD+ or

TABLE 4 Baseline Clinical Characteristics In Patients Classified According to the Recurrence of Atrial Fibrillation After Ablation Procedure

	All Patients (N = 150)	Response After Ablation Procedure		p Value
		No Recurrence (n = 106)	Recurrence (n = 44)	
Age, yrs	64.2 ± 9.5	63.3 ± 9.3	66.4 ± 9.9	0.07
Male	101 (67.3)	75 (70.8)	26 (59.1)	0.17
BMI, kg/m ²	27.4 ± 3.7	27.2 ± 3.7	27.8 ± 3.6	0.35
SBP, mm Hg	123.0 ± 17.7	122.0 ± 16.7	125.0 ± 19.8	0.36
DBP, mm Hg	76.4 ± 12.9	75.9 ± 12.0	77.8 ± 14.8	0.39
eGFR, mL/min/1.73 m ²	76.5 ± 19.6	77.5 ± 19.3	74.2 ± 20.5	0.49
Treatment				
Antiarrhythmic	65 (43.3)	42 (39.6)	23 (52.3)	0.16
Calcium antagonists/BB	82 (54.7)	55 (51.9)	27 (61.4)	0.29
Statins	49 (32.7)	31 (29.2)	18 (40.9)	0.16
ACE inhibitor/ARB	69 (46.0)	51 (48.1)	18 (40.9)	0.37
Diuretics	28 (18.7)	16 (15.1)	12 (27.3)	0.09
Comorbidities				
Obesity	30 (20.0)	20 (18.9)	10 (22.7)	0.55
Hypertension	85 (56.7)	60 (56.6)	25 (56.8)	0.98
Dyslipidemia	67 (44.7)	43 (40.6)	24 (54.5)	0.12
Diabetes	15 (10.0)	11 (10.4)	4 (9.1)	0.81
Sleep apnea	15 (10.0)	9 (8.5)	6 (13.6)	0.34
CPAP use	12 (8.0)	7 (6.6)	5 (11.4)	0.33
CKD	18 (12.0)	11 (10.4)	7 (15.9)	0.47
Medical history				
Cerebrovascular accident	9 (6.0)	8 (7.5)	1 (2.3)	0.22
Heart failure	13 (8.7)	8 (7.5)	5 (11.4)	0.45
Peripheral vascular disease	4 (2.7)	2 (1.9)	2 (4.5)	0.36
Ischemic cardiomyopathy	8 (5.3)	4 (3.8)	4 (9.1)	0.19
Neoplasia	9 (6.0)	7 (6.6)	2 (4.5)	0.63
Type of AF				
Paroxysmal	86 (57.3)	69 (65.1)	17 (38.6)	0.003
Persistent	64 (42.7)	37 (34.9)	27 (61.4)	
Duration of AF, months	24.0 (5.5-72.0)	24.0 (5.0-72.0)	28.0 (6.0-60.0)	0.99
EHRA score				
1	28 (18.7)	22 (20.8)	6 (13.6)	0.59
2	87 (58.0)	60 (56.6)	27 (61.4)	
3 and 4	35 (23.3)	24 (22.6)	11 (25.0)	
Computed tomography				
LA diameter, mm	61.3 ± 7.8	60.4 ± 7.4	63.3 ± 8.5	0.047
Conventional echocardiography				
LVEF, %	60.7 ± 8.2	60.2 ± 7.9	61.9 ± 9.1	0.29
LA volume index, mL/m ²	31.3 ± 12.8	29.4 ± 11.7	34.8 ± 14.0	0.022

Values are mean ± SD, n (%), or median (interquartile range). Obesity was defined as BMI >30 kg/m². Hypertension was defined as systolic blood pressure >139 mm Hg, diastolic blood pressure >89 mm Hg, or antihypertensive treatment. Dyslipidemia was defined by the presence of hypercholesterolemia (serum cholesterol >200 mg/dl) and/or hypertriglyceridemia (serum triglycerides >150 mg/dl). CKD was defined as eGFR <60 mL/min/1.73 m².

AF = atrial fibrillation; BB = beta-blockers; CPAP = positive pressure therapy; EHRA = European Heart Rhythm Association; other abbreviations as in Table 1.

CCL+CD-, and CCL+CD+ groups, respectively (log-rank test: chi-square = 14.5, p = 0.001) (Figure 2). As shown in Table 6, and in the Online Figure 1, the association of the CCL+CD+ combination of biomarkers with AF recurrence remained significant after adjustment for covariables with p values <0.1

in univariate analysis (Online Table 3): age, persistent AF, and LA volume index. Of note, the association of the CCL+CD+ combination of biomarkers with AF recurrence was not influenced by the presence of HF, with a hazard ratio of 3.78 (95% CI: 1.60 to 8.92; p = 0.002) compared with the CCL-CD- group.

Harrell's C statistics show that prediction of AF recurrence was improved after adding the CCL+CD+ combination of biomarkers to the basal model including age, persistent AF, and LA volume index as relevant clinical covariables associated with AF recurrence, with p values <0.1 in univariate analysis (Online Table 3) (Basal model: area under the curve = 0.676 [95% CI: 0.570 to 0.782] vs. basal model plus biomarkers of CCL+ and CD+: area under the curve = 0.767 [95% CI: 0.679 to 0.855]; p = 0.049) (Online Figure 2). In addition, the continuous NRI indicated that the addition of this phenotype to the basal model improved risk prediction of AF recurrence (Table 6).

Analyses of the HD_vM maps. In the 71 patients who underwent pulmonary vein isolation guided by the HD_vM system, high-resolution LA electroanatomic maps were created, containing 12,501 ± 5,613 valid voltage points per map. After creation of the voltage maps, the mean voltage (V_m), representing the spatial average voltage of the left atrium, was calculated using a novel computer algorithm as explained in the Methods section. In addition, the percentage of scar area as defined by a voltage <0.5 mV (16,17) was estimated. According to the biomarker-based classification, 16 (22.5%) patients were classified as CCL+CD+, and 55 (77.5%) patients as either CCL-CD- or CCL-CD+ or CCL+CD-. As shown in Figure 3A, CCL+CD+ patients exhibited lower V_m compared with the remaining patients (0.75 ± 0.39 mV vs. 1.15 ± 0.67 mV; p = 0.005). As shown in Figure 3B, CCL+CD+ patients exhibited a higher percentage of area <0.5 mV compared with the remaining patients (0.63 ± 0.10% vs. 0.54 ± 0.17%; p = 0.033).

DISCUSSION

The main findings of this study are as follows. First, a combination of serum biomarkers associated with increased myocardial collagen type I cross-linking and deposition (i.e., the CCL+CD+ combination) is independently associated with the prevalence of AF and with the incidence of new-onset AF in HF patients. Second, the CCL+CD+ combination of biomarkers is independently associated with AF recurrence after ablation and predicts AF recurrence over and beyond clinically relevant variables. And

third, AF patients with the CCL+CD+ combination of biomarkers have lower LA V_m and a higher percentage of area with voltage values associated with the presence of fibrotic scars than AF patients without that combination.

It has been recently demonstrated that collagen turnover biomarkers, along with prothrombotic and inflammatory markers, are elevated in AF (18). In addition, a number of studies have investigated the association of altered circulating levels of biomarkers of MIF, including procollagen- and collagen-derived peptides, and profibrotic and antifibrotic factors, either with presence of AF or new-onset AF or with AF recurrence after percutaneous ablation or cardioversion. However, most of these studies were performed in small and heterogeneous AF populations, and did not assess the added incremental value of the biomarkers beyond relevant clinical variables (reviewed by Begg et al. [8]). In addition, for many of the investigated biomarkers, the histologically-proven evidence of their association with either atrial or ventricular MIF was lacking (19). The current study is the first to report that a combination of biomarkers is independently associated with the prevalence of AF, the incidence of new-onset AF, and post-ablation AF recurrence, the latter with added incremental value over and beyond relevant clinical variables. Although the 2 biomarkers included in the combination have been histologically related with MIF at the ventricular level (10-12), their association with atrial MIF has been previously reported only for one of them (serum PICP [20,21]) but not yet for the other (serum C1P:MMP-1 ratio). Nevertheless, although it does not confirm a causal relationship, it is worth mentioning that AF patients with the CCL+CD+ combination of biomarkers exhibit larger low LA voltage areas, an alteration that is universally considered a sign of fibrosis or scar (22) and that has been shown to be associated with LA fibrosis identified by magnetic resonance imaging (23,24), suggesting that this combination of biomarkers may be reflecting myocardial MIF, at not only the ventricular but also the atrial level.

The combination of biomarkers here identified sheds light on the pathophysiology of the association of MIF with AF, as it reinforces the notion that the complexity of MIF resulting from alterations in both the properties and the amount of the deposited collagen fibers seems to be relevant for this association (9). The properties of collagen deposits may be influenced, among other mechanisms, by increased lysyl oxidase (LOX)-mediated intermolecular covalent linkage or cross-linking of fibrils to form fibers that are highly resistant to degradation by MMPs and

TABLE 5 Baseline Clinical Characteristics in Patients Referred for Atrial Fibrillation Ablation Categorized According to the Presence or Absence of High CCL and Severe CD

	CCL-CD- (n = 44)	CCL-CD+ or CCL+CD- (n = 63)	CCL+CD+ (n = 43)	p Value for Trend
Age, yrs	63.7 ± 8.9	65.8 ± 10.1	62.5 ± 9.3	0.58
Male	30 (68.2)	41 (65.1)	30 (69.8)	0.88
BMI, kg/m ²	28.2 ± 3.7	26.7 ± 3.4	27.5 ± 3.9	0.36
SBP, mm Hg	126.0 ± 21.3	122.0 ± 17.0	122.0 ± 14.6	0.33
DBP, mm Hg	76.9 ± 13.8	75.4 ± 13.4	77.5 ± 11.0	0.84
eGFR, mL/min/1.73 m ²	78.9 ± 21.1	74.6 ± 18.0	76.9 ± 20.1	0.72
Treatment				
Antiarrhythmic	18 (40.9)	27 (42.9)	20 (46.5)	0.60
Calcium antagonists/BB	22 (50.0)	33 (52.4)	27 (62.8)	0.23
Statins	13 (29.5)	23 (36.5)	13 (30.2)	0.99
ACE inhibitor/ARB	20 (45.5)	33 (52.4)	16 (37.2)	0.33
Diuretics	9 (20.5)	11 (17.5)	8 (18.6)	0.74
Comorbidities				
Obesity	11 (25.0)	12 (19.0)	7 (16.3)	0.34
Hypertension	24 (54.5)	36 (57.1)	25 (58.1)	0.74
Dyslipidemia	14 (31.8)	32 (50.8)	21 (48.8)	0.11
Diabetes	4 (9.1)	10 (15.9)	1 (2.3)	0.30
Sleep apnea	2 (4.5)	7 (11.1)	6 (14.0)	0.14
CPAP use	3 (6.8)	6 (9.5)	3 (7.0)	0.98
CKD	5 (11.4)	8 (12.7)	5 (11.6)	0.92
Medical history				
Cerebrovascular accident	2 (4.5)	3 (4.8)	4 (9.3)	0.35
Heart failure	1 (2.3)	7 (11.1)	5 (11.6)	0.12
Peripheral vascular disease	0 (0.0)	3 (4.8)	1 (2.3)	0.48
Ischemic cardiomyopathy	2 (4.5)	2 (3.2)	4 (9.3)	0.33
Neoplasia	4 (9.1)	3 (4.8)	2 (4.7)	0.38
Type of AF				
Paroxysmal	23 (52.3)	39 (61.9)	24 (55.8)	0.73
Persistent	21 (47.7)	24 (38.1)	19 (44.2)	
Duration of AF, months	23.0 (3.0-69.0)	24.0 (5.8-72.0)	36.0 (7.0-96.0)	0.14
EHRA score				
1	10 (22.7)	10 (15.9)	8 (18.6)	
2	27 (61.4)	38 (60.3)	22 (51.2)	0.18
3 and 4	7 (15.9)	15 (23.8)	13 (30.2)	
Computed tomography				
LA diameter, mm	59.9 ± 6.4	61.1 ± 8.1	63.1 ± 8.4	0.06
Conventional echocardiography				
LVEF, %	61.2 ± 6.8	60.3 ± 8.1	60.9 ± 9.6	0.86
LA volume index, mL/m ²	26.9 ± 9.9	32.1 ± 13.0	34.3 ± 13.9	0.016

Values are mean ± SD, n (%), or median (interquartile range). Obesity was defined as BMI >30 kg/m². Hypertension was defined as systolic blood pressure >139 mm Hg, diastolic blood pressure >89 mm Hg, or antihypertensive treatment. Dyslipidemia was defined by the presence of hypercholesterolemia (serum cholesterol >200 mg/dl) and/or hypertriglyceridemia (serum triglycerides >150 mg/dl). CKD was defined as eGFR <60 mL/min/1.73 m².
 Abbreviations as in Tables 1, 2, and 4.

then accumulate forming extensive deposits of fibrotic tissue (9). In this regard, it has been shown that LA samples from patients with AF showed higher collagen content, collagen cross-linking, and LOX expression than samples from patients in sinus rhythm (13). In addition, the left atrium of transgenic mice with cardiac overexpression of Rac1 that develop AF at old age exhibited upregulation of LOX

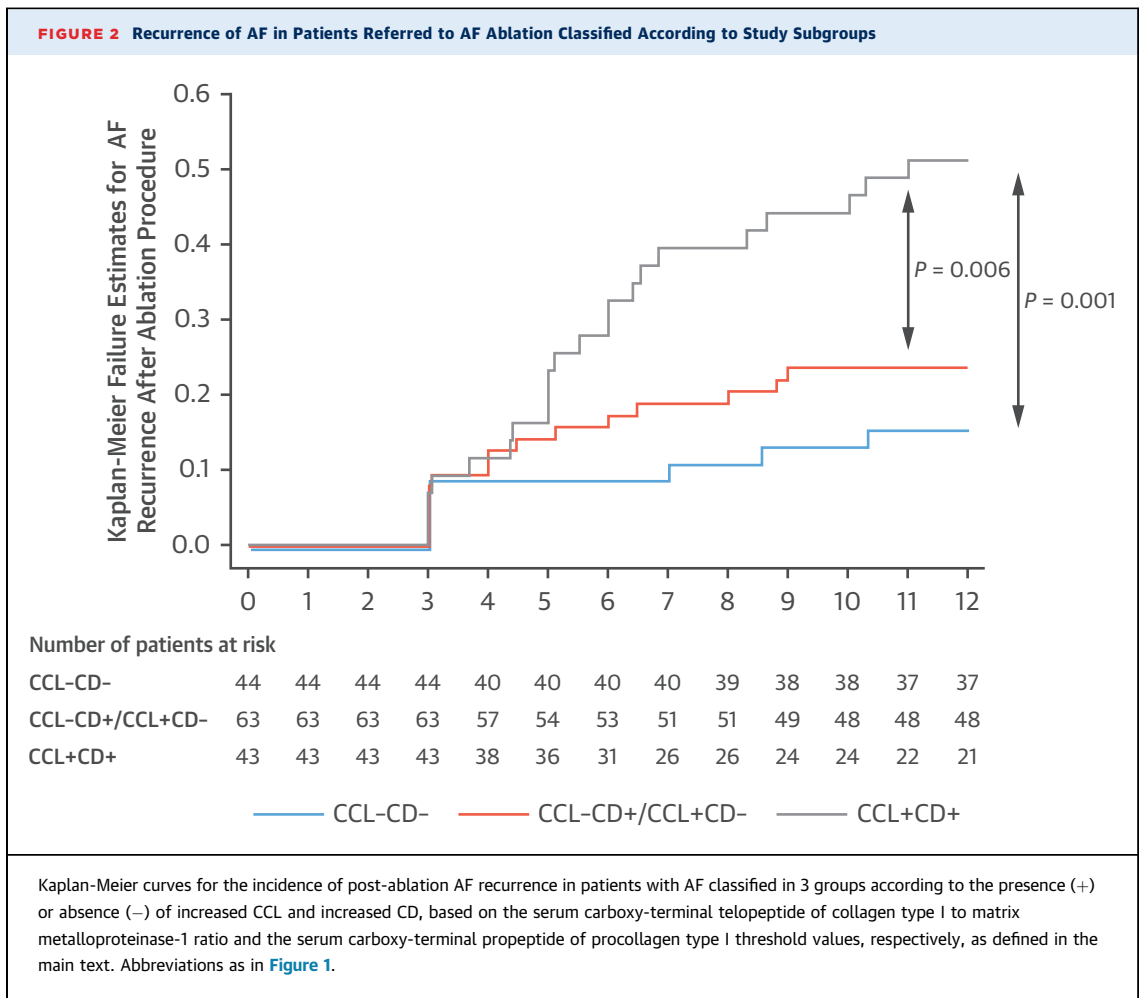


TABLE 6 Hazard Ratio and Added Predictive Value of the Combinations of Biomarkers for Recurrence of Atrial Fibrillation in the 150 Post-Ablation Patients

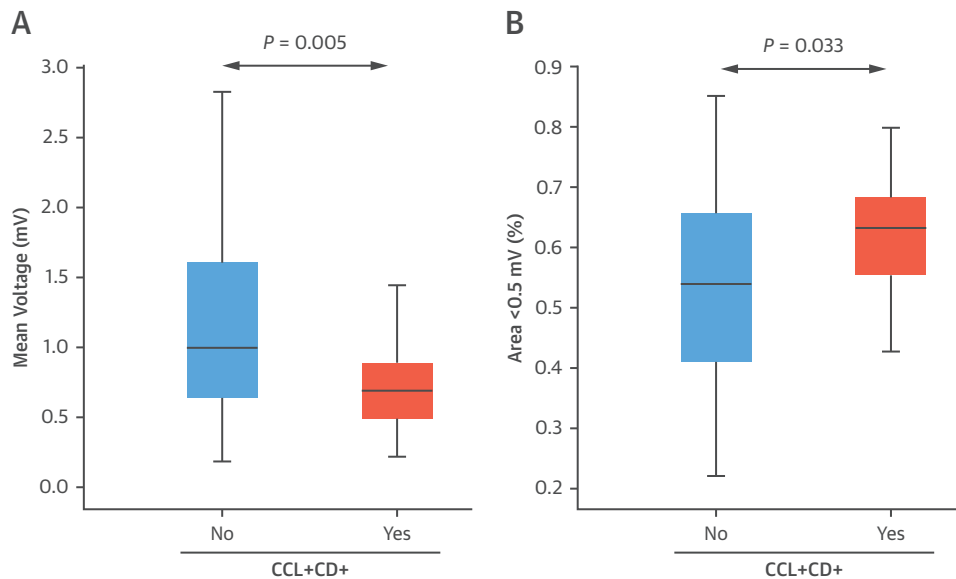
Statistic Parameter	Hazard Ratio	95% CI	p Value
Unadjusted Cox regression			
CCL-CD- (reference)	1.00		
CCL-CD+ or CCL+CD-	1.58	0.65-3.88	0.32
CCL+CD+	3.85	1.64-9.03	0.002
Adjusted Cox regression*			
CCL-CD- (reference)	1.00		
CCL-CD+ or CCL+CD-	1.39	0.56-3.48	0.48
CCL+CD+	3.38	1.37-8.29	0.008
Added predictive value			
NRI	0.60	0.18-1.02	0.005

*Hazard ratios were adjusted by the basal model: age, persistent atrial fibrillation (yes/no) and left atrial volume index. Patients were classified as with (+) or without (-) increased collagen type I cross-linking (CCL) and increased collagen type I deposition (CD) considering the carboxy-terminal telopeptide of collagen type I to the matrix metalloproteinase-1 ratio and the carboxy-terminal propeptide of procollagen type I thresholds, respectively, as defined in the main text.
NRI = net reclassification improvement.

that was accompanied by increased collagen cross-linking and content (13). The composition of collagen fibers (i.e., collagen type I vs. collagen type III) also influences the properties of collagen deposits, as human collagen type I fibers are stiffer than collagen type III fibers (25). Of interest, collagen type I fiber content and atrial stiffness are increased in AF patients compared with patients in sinus rhythm (13,26). Finally, the amount of collagen type I fibers is regulated by both the production of procollagen type I by myofibroblasts and the extracellular processing of procollagen type I into fibril-forming collagen type I molecules by specific proteinases, such as the bone morphogenetic protein-1 that removes PICP, which is further released into the blood stream (9). Of notice, serum PICP has been found to correlate with the presence of LA fibrosis in patients without AF submitted to cardiac surgery (20) and in AF patients (21).

The observation that the risk of AF recurrence is particularly high in AF patients with the CCL+CD+

FIGURE 3 Distribution of V_m and of the Percentage of the Left Atrial Area With V_m Values <0.5 mV in Patients Referred for AF Ablation Classified According to Presence or Absence of the CCL+CD+ Combination of Biomarkers



Box plots show the 5th and 95th (vertical lines), 25th and 75th (boxes), and 50th (horizontal line) percentile values for the V_m (A) and the percentage of the left atrial area with V_m values <0.5 mV (B) in patients with AF classified according to the absence or presence of increased collagen type I cross-linking and increased collagen type I deposition (CCL+CD+) based on the serum carboxy-terminal telopeptide of collagen type I to matrix metalloproteinase-1 ratio and the serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I threshold values, respectively, as defined in the main text. V_m = mean atrial bipolar voltage; other abbreviations as in Figure 1.

combination of biomarkers suggests that the efficacy of the AF ablation procedure is not optimal in patients with a high myocardial deposition of highly cross-linked collagen type I fibers, opening up the possibility of utilizing this combination of biomarkers to consider the convenience of PV ablation in these patients. From this perspective, it is tempting to speculate that additional therapies with proven efficacy to reduce both myocardial collagen type I cross-linking and deposition in cardiac patients (e.g., torasemide [27,28]) and animals (e.g. statins [13] and losartan [29]) might be of additional benefit for AF patients with the CCL+CD+ combination of biomarkers.

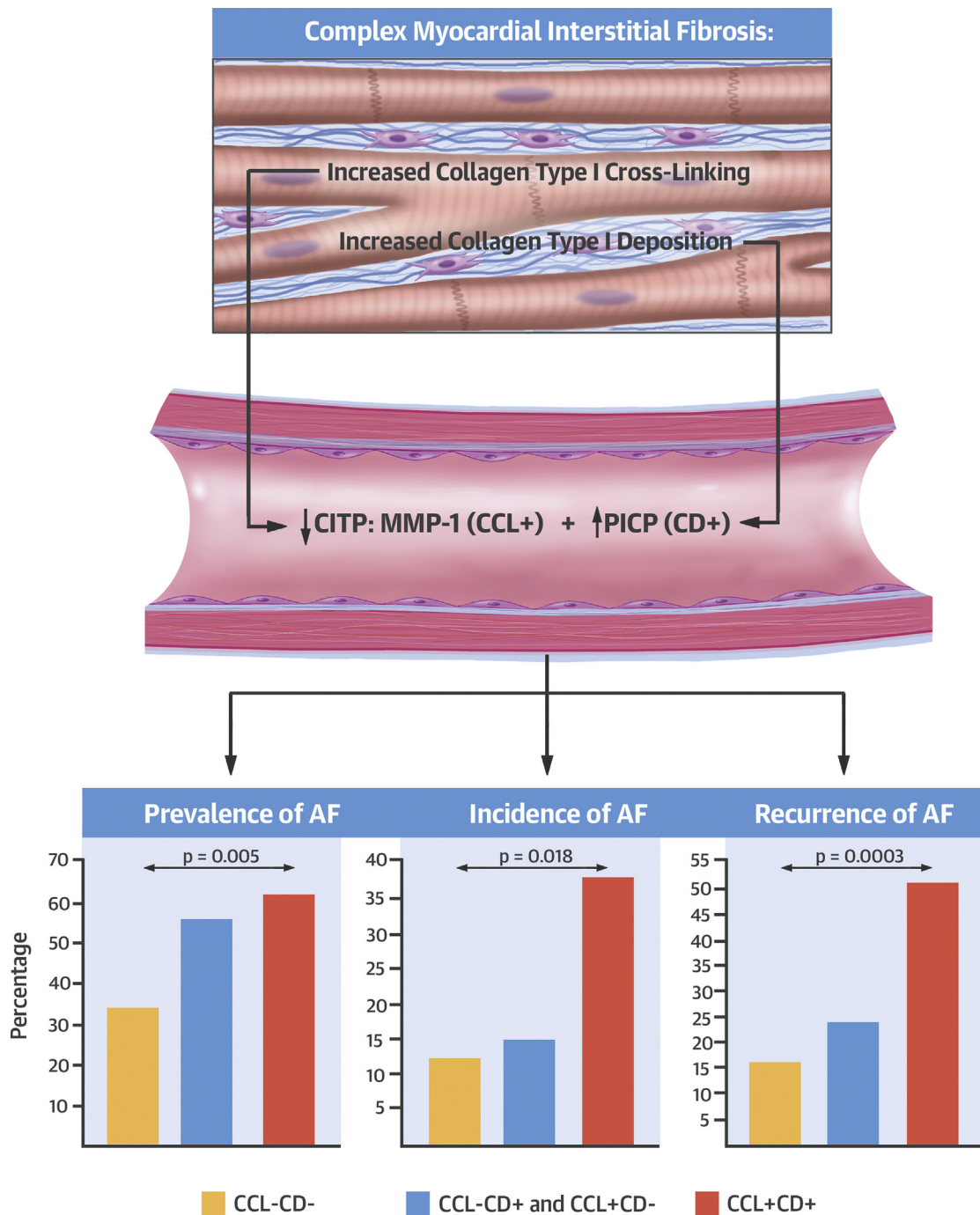
STUDY LIMITATIONS. First, the study in HF patients was retrospective and the number of patients enrolled was limited, especially when assessing new-onset AF. On the other hand, study 2, which was prospectively designed in a different population, showed compatible results, reinforcing the validity of the findings. Even so, the findings on the diagnostic

and prognostic usefulness of the CCL+CD+ biomarker combination are hypothesis generating. Second, external validation in larger and independent cohorts is necessary. Finally, the associations found between the CCL+CD+ biomarker combination and the assessed clinical outcomes do not necessarily establish causality, and the association with low voltage atrial areas do not inexorably mean that the origin of the biomarkers is the heart.

CONCLUSIONS

The CCL+CD+ combination of circulating biomarkers is associated with the prevalence and the incidence of AF in HF patients, suggesting that a complex type of MIF characterized by both increased collagen type I cross-linking and increased collagen type I deposition determines the risk of AF in HF patients (Central Illustration). In addition, the CCL+CD+ combination of biomarkers is associated with larger left atrium low-voltage areas and

CENTRAL ILLUSTRATION Atrial Fibrillation and Biomarkers of Myocardial Fibrosis



Ravassa, S. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(12):1398-410.

Identification of a combination of collagen type I-related circulating biomarkers with prognostic utility in atrial fibrillation (AF). The development of a pattern of complex myocardial interstitial fibrosis (MIF) characterized by increased collagen type I cross-linking (CCL+) and increased collagen type I deposition (CD+) can be crucial in the development and maintenance of the arrhythmogenic substrate of atrial fibrillation (AF). These 2 alterations of collagen metabolism can be detected noninvasively by the assessment of 2 circulating biomarkers: a low ratio of serum carboxy-terminal telopeptide of collagen type I to serum matrix metalloproteinase-1 (↓ C1TP:MMP-1) that reflects CCL+, and a high serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I (↑ PICP) level that reflects CD+. Patients with the CCL+CD+ combination of biomarkers present a higher risk of AF prevalence, new-onset AF, and AF recurrence after ablation than patients without this combination of biomarkers.

identifies those patients who are at high risk of AF recurrence after ablation, suggesting that the same particular type of MIF previously mentioned is responsible for maintaining an arrhythmogenic substrate refractory to the catheter ablation procedure in AF patients (**Central Illustration**).

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Dr. Javier Díez, Program of Cardiovascular Diseases, Center for Applied Medical Research, Avenida Pío XII 55, 31008 Pamplona, Spain. E-mail: jadimar@unav.es. OR Dr. Ignacio García-Bolao, Department of Cardiology and Cardiac Surgery, University of Navarra Clinic, Avda. Pío XII 36, 31008 Pamplona, Navarra, Spain. E-mail: igarciab@unav.es. Twitter: [@ClinicaNavarra](https://twitter.com/ClinicaNavarra).

PERSPECTIVES

COMPETENCY IN MEDICAL KNOWLEDGE: A combination of circulating biomarkers of increased myocardial collagen type I cross-linking and deposition (i.e., CCL+CD+) may identify patients who are at high risk of developing AF and/or its recurrence after ablation.

TRANSLATIONAL OUTLOOK: Further studies are required to establish whether specific therapeutic strategies to correct myocardial collagen metabolism in patients with the CCL+CD+ biomarkers reduce the risk of developing de novo AF or its recurrence after ablation.

REFERENCES

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
2. Conen D, Chae CU, Glynn RJ, et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2011;305:2080-7.
3. Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90:286-92.
4. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1997-2004.
5. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: Mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:943-59.
6. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:802-9.
7. Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *Cardiovasc Pathol* 2014;23:71-84.
8. Begg GA, Holden AV, Lip GY, Plein S, Tayebjee MH. Assessment of atrial fibrosis for the rhythm control of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016;220:155-61.
9. González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: Biological and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1696-706.
10. Ravassa S, López B, Querejeta R, et al. Phenotyping of myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. Influence on clinical outcome. *J Hypertens* 2017;35:853-61.
11. López B, Ravassa S, González A, et al. Myocardial collagen cross-linking is associated with heart failure hospitalization in patients with hypertensive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:251-60.
12. López B, Querejeta R, González A, Larman M, Díez J. Collagen cross-linking but not collagen amount associates with elevated filling pressures in hypertensive patients with stage C heart failure: potential role of lysyl oxidase. *Hypertension* 2012;60:677-83.
13. Adam O, Theobald K, Lavall D, et al. Increased lysyl oxidase expression and collagen cross-linking during atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2011;50:678-85.
14. Ballesteros G, Ramos P, Neglia R, Menéndez D, García-Bolao I. Atrial Fibrillation Ablation Guided by a Novel Nonfluoroscopic Navigation System. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70:706-12.
15. García-Bolao I, Ballesteros G, Ramos P, et al. Identification of pulmonary vein reconnection gaps with high-density mapping in redo atrial fibrillation ablation procedures. *Europace* 2018;20:f351-8.
16. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, 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.
17. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB, Kalman JM. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* 2003;108:1461-8.
18. Jabati S, Fareed J, Liles J, et al. Biomarkers of inflammation, thrombogenesis, and collagen turnover in patients with atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:718-23.
19. López B, González A, Ravassa S, et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: the need for a reappraisal. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2449-56.
20. Swartz MF, Fink GW, Sarwar MF, et al. Elevated pre-operative serum peptides for collagen I and III synthesis result in post-surgical atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1799-806.
21. Zhao F, Zhang S, Chen Y, et al. Increased expression of NF-AT3 and NF-AT4 in the atria correlates with procollagen I carboxyl terminal peptide and TGF-β1 levels in serum of patients with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:167.
22. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm* 2017;14:e3-40.
23. Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, 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.
24. Zghaib T, Keramati A, Chrispin J, et al. Multi-modal examination of atrial fibrillation substrate: correlation of left atrial bipolar voltage using multi-electrode fast automated mapping, point-by-point mapping, and magnetic resonance image intensity ratio. *J Am Coll Cardiol EP* 2018;4:59-68.
25. Collier P, Watson CJ, van Es MH, et al. Getting to the heart of cardiac remodeling: how collagen subtypes may contribute to phenotype. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:148-53.

- 26.** Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 2004;90:400-5.
- 27.** López B, Querejeta R, González A, Sánchez E, Larman M, Díez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2028-35.
- 28.** López B, Querejeta R, González A, Beaumont J, Larman M, Díez J. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. *Hypertension* 2009;53:236-42.
- 29.** Miguel-Carrasco JL, Beaumont J, San José G, et al. Mechanisms underlying the cardiac antifibrotic effects of losartan metabolites. *Sci Rep* 2017;7:41865.

KEY WORDS arrhythmia, atrial fibrillation, carboxy-terminal propeptide of procollagen type I, carboxy-terminal telopeptide of collagen type I, metalloproteinase-1, recurrence post-ablation

APPENDIX For an expanded Methods section as well as supplemental tables and figures, please see the online version of this paper.