



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

ÁREA DE CONOCIMIENTO DE CARDIOLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

Programa de Doctorado: 3139 Medicina

TESIS DOCTORAL

**CARACTERIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES
ELECTROFISIOLÓGICAS DEL FLUTTER ATÍPICO
TRAS ABLACIÓN DE VENAS PULMONARES**

Autor:

Borja Guerrero Cervera

Directores:

Dr. Luís Vicente Martínez Dolz

Dra. María Teresa Izquierdo de Francisco

Valencia, junio 2025

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Martínez Dolz, Luís Vicente N.I.F. 05160880W, Departamento/Instituto: Departamento de Cardiología Centro: Hospital Universitari i Politècnic La Fe

2.- Apellidos y nombre: Izquierdo de Francisco, María Teresa N.I.F. 29192299D, Departamento/Instituto: Departamento de Cardiología Centro: Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre: Martínez Dolz, Luís Vicente N.I.F. 05160880W, Departamento/Instituto: Departamento de Cardiología Centro: Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "Caracterización de las propiedades electrofisiológicas del flutter atípico tras ablación de venas pulmonares."

de D/Dña. Borja Guerrero Cervera,

estudiante del Programa de Doctorado 3139 Medicina (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha:

LUIS
VICENTE|
MARTINEZ|
DOLZ|
Firmado digitalmente por LUIS VICENTE| MARTINEZ|DOLZ
Fecha: 2025.06.12 09:49:22 +02'00'

Fdo.: Luís Vicente Martínez Dolz

MARIA
TERESA|
IZQUIERDO
DE
FRANCISCO|
Firmado digitalmente por MARIA TERESA| IZQUIERDO|DE FRANCISCO
Fecha: 2025.06.14 18:39:25 +02'00'

Fdo.: María Teresa Izquierdo de Francisco

LUIS
VICENTE|
MARTINEZ|
DOLZ|
Firmado digitalmente por LUIS VICENTE| MARTINEZ|DOLZ
Fecha: 2025.06.12 09:49:44 +02'00'

Fdo.: Luís Vicente Martínez Dolz

Director

Directora

Tutor

ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que, de una forma u otra, han contribuido al desarrollo de esta tesis.

Por un lado, deseo expresar mi más profundo agradecimiento a quienes han sido pilares fundamentales en mi vida y han contribuido de manera invaluable a mi crecimiento personal. A mi familia, en especial a mis padres, Azucena y Miguel, y a mi hermano Sergio, por su amor incondicional, su ejemplo constante y el respaldo que nunca me ha faltado; a mi pareja, Rebeca, por su paciencia, comprensión y apoyo inquebrantable incluso en los momentos más desafiantes; y a mis amigos, por su compañía, palabras de aliento y por hacer más llevadero este recorrido. Sin cada uno de ellos, no solo este camino académico habría sido mucho más difícil, sino que yo no sería la persona que soy hoy.

Por otro lado, a aquellos que me han enseñado y ayudado en la parte más científica y profesional como mis directores de tesis, mi tutor y también todos aquellos compañeros de trabajo, docentes, médicos y otros profesionales, que han contribuido a mi formación y aprendizaje.

Mención especial merece la doctora Maite Izquierdo por su orientación constante, paciencia y rigor académico, que han sido pilares fundamentales durante todo el proceso.

A muchas de estas personas no podría expresarles mi gratitud con solo unas palabras en este apartado. Por lo que, en definitiva, gracias a todos aquellos que me han ayudado en este camino. Su confianza en mí ha sido una fuente constante de motivación y fortaleza. Esta tesis es, en parte, también su logro.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS, TABLAS Y FIGURAS

1	RESUMEN	1
1.1	Introducción y objetivos	1
1.2	Material y métodos	1
1.3	Resultados	2
1.4	Conclusiones	4
2	INTRODUCCIÓN.....	7
2.1	Fibrilación auricular	7
2.1.1	Definición y epidemiología de la fibrilación auricular.....	7
2.1.2	Fisiopatología de la FA.....	8
2.1.3	Ablación de venas pulmonares.....	13
2.1.4	Resultados clínicos tras ablación de la FA	16
2.2	Flutter auricular atípico postablación de vvpp.....	19
2.2.1	Tipos de circuito	20
2.2.2	Diferencias por sexo	24
2.3	Modelos in-silico de aurículas	25
3	OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN	29
3.1	Objetivo principal	29
3.2	Objetivos secundarios	29
3.3	Justificación del estudio.....	30
4	MATERIAL Y MÉTODOS.....	31

4.1	Diseño del estudio.....	31
4.1.1	Parte clínica.....	31
4.1.2	Parte de simulación computacional.....	31
4.2	Selección de la muestra.....	32
4.2.1	Grupo de pacientes con flutter atípico	32
4.2.2	Grupo de pacientes con “redo” de FA.....	33
4.3	Variables estudiadas	35
4.4	Definiciones utilizadas	38
4.5	Metodología estadística	43
4.6	Simulación en modelo in-silico biauricular.....	45
4.6.1	Geometría auricular.....	45
4.6.2	Modelo matemático.....	46
4.6.3	Propiedades electrofisiológicas auriculares	48
4.6.4	Parámetros electroanatómicos estudiados	49
4.6.5	Protocolo de inducción y simulación	50
5	RESULTADOS.....	53
5.1	Características clínicas de los pacientes con flutter atípico postablación de vvpp... ..	53
5.1.1	Comparación de las características clínicas entre los distintos tipos de flutter atípico.....	57
5.2	Características clínicas de la arritmia y mapa electroanatómico	60
5.2.1	Comparación de los mapas electroanatómicos y características clínicas de los distintos tipos de flutter atípico	64
5.3	Evolución clínica tras el procedimiento de ablación	72
5.3.1	Evolución clínica comparada por tipo de flutter atípico	74
5.3.2	Diferencias entre los pacientes con y sin recidiva en el seguimiento	77
5.4	Diferencias por sexo entre los pacientes con flutter atípico	79

5.4.1	Características basales y clínicas	79
5.4.2	Características anatómicas y EF.....	81
5.4.3	Evolución	85
5.5	Comparación entre el grupo principal a estudio y pacientes con redo de FA.....	89
5.5.1	Características basales y clínicas	89
5.5.2	Mapeo electroanatómico, ECG y características clínicas de la arritmia.....	92
5.5.2.1	Análisis multivariado.....	96
5.5.2.2	Comparación entre pacientes con flutter atípico por macroreentrada anatómica (techo y perimitral) y los pacientes sometidos a reablación de vvpp	97
5.5.3	Evolución	99
5.6	Inducción y mantenimiento de un flutter atípico perimitral mediante la simulación (modelos in-silico 3D)	103
5.6.1	Datos extraídos de los mapas de activación de flutter perimitral	103
5.6.2	Influencia de la velocidad de conducción en el mantenimiento del flutter perimitral.....	103
5.6.3	Influencia del tamaño de ablación, del tamaño auricular y de la esfericidad..	106
5.6.4	Influencia del periodo refractario y la anisotropía.....	107
5.6.5	Influencia de un gap en una línea de bloqueo de conducción sobre el mantenimiento del flutter.....	108
6	DISCUSIÓN.....	111
6.1	Comparación con otras series de flutter atípico postablación de FA	115
6.2	Flutter atípico tras ablación de vvpp versus redo de FA	120
6.3	Diferencias por sexo	124
6.4	Otros resultados en el estudio de simulación.....	127
6.5	Limitaciones	128
7	CONCLUSIONES	131

8 *BIBLIOGRAFÍA* 133

9 *ANEXOS*..... 145

9.1 Aprobación del comité ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe..... 145

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Línea temporal de la aparición de los distintos catéteres y fuentes de energía empleadas en la ablación de la FA.

Figura 2: Mapeo electroanatómico con navegador Ensite.

Figura 3: Representación de las corrientes incluidas en el modelo iónico de Courtemanche y su comportamiento para la propagación de un estímulo en tejido sano.

Figura 4: Diagrama de flujo selección de pacientes.

Figura 5: EEF de flutter atípico como parte del procedimiento de ablación. Ejemplo de un estudio a partir del cual se obtuvieron las variables analizadas en el presente trabajo.

Figura 6: EEF del procedimiento de ablación de un caso de flutter perimitral, en el que se muestran las isócronas ajustadas a 21mseg alrededor del anillo mitral.

Figura 7: Representación de la dirección de fibras introducida en el modelo de 100 mL en visión posterior izquierda (a) y anterolateral (b).

Figura 8: Ejemplo de mapa tras una simulación, visión anterior y posterior de las aurículas.

Figura 9: Porcentajes de los distintos tipos de cardiopatías (o ausencia de esta) en el grupo principal, representados en forma de gráfico circular tipo “pie chart”.

Figura 10: Porcentajes de los distintos tipos de circuito de flutter atípico, representados en forma de gráfico circular tipo “pie chart”.

Figura 11: Diferencia de volumen de la AI clasificando por tipos de circuitos en los pacientes con flutter atípico.

Figura 12: Comparación de la longitud de ciclo del circuito por tipo de flutter.

Figura 13: Comparación de la velocidad mínima, media y máxima por tipo de flutter.

Figura 14: Comparación de la velocidad en la pared posterior en los distintos tipos de circuitos de flutter atípico.

Figura 15: Curva de supervivencia de recurrencia arrítmica durante el primer año en los pacientes con ablación de flutter atípico.

Figura 16: Curva de supervivencia de recurrencia arrítmica durante el primer año en los pacientes con ablación de flutter atípico por tipo de circuito.

Figura 17: *Gráfico de puntos, correlación entre el sexo y la edad con la longitud de ciclo. Ser mujer y la edad predijeron de forma independiente una mayor duración de la longitud de ciclo.*

Figura 18: *Supervivencia libre de recurrencia entre hombres y mujeres (panel A-D).*

Figura 19: *Porcentajes de los distintos tipos de cardiopatías en los grupos a estudio.*

Figura 20: *Diferencia de volumen de la AI clasificando por todos los tipos de circuitos en los pacientes con flutter atípico y de pacientes sometidos a reablación de vvpp.*

Figura 21: *Reconexión de vvpp: comparación entre grupos y tipos de flutter.*

Figura 22: *Porcentaje de cicatriz respecto al total de la AI en pacientes con flutter atípico y redo FA.*

Figura 23: *Diferencia de volumen de AI diferenciando entre flutter perimitral y del techo frente a pacientes con reablación de vvpp.*

Figura 24: *Diferencia en la anchura del pasillo entre lesiones perivena en la pared posterior.*

Figura 25: *Curva de supervivencia de recurrencia arrítmica durante el primer año en los pacientes con ablación de flutter atípico frente a redo de FA.*

Figura 26: *Curva de supervivencia por tipo de circuito, frente a redo de FA.*

Figura 27: *Impacto de la velocidad de conducción en la inducción de arritmias auriculares.*

Figura 28: *Secuencia de imágenes de flutter atípico perimitral generado por simulación.*

Figura 29: *Impacto del tamaño del área de ablación de las venas pulmonares y del volumen auricular en el mantenimiento del flutter perimitral.*

Figura 30: *Influencia del periodo refractario y la anisotropía en la inducción de arritmias auriculares.*

Figura 31: *Impacto de la esfericidad auricular y de un gap en una línea de bloqueo del istmo mitral lateral en el mantenimiento del flutter perimitral.*

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Resumen de estudios donde se describe el porcentaje de recidiva en forma de flutter atípico tras una 1ª ablación de FA.

Tabla 2: Cantidad de nodos y elementos para cada una de las mallas de diferente volumen empleadas.

Tabla 3: Características basales y clínicas de los pacientes del grupo principal a estudio.

Tabla 4: Características basales y clínicas de los pacientes del grupo principal a estudio por tipo de circuito de flutter.

Tabla 5: Características clínicas de la arritmia y del mapa electroanatómico.

Tabla 6: Características del mapeo electroanatómico y clínicas de la arritmia por tipo de circuito de flutter atípico.

Tabla 7: Evolución clínicas tras ablación flutter atípico.

Tabla 8: Evolución clínicas tras ablación flutter atípico por tipo de circuito.

Tabla 9: Factores predictores de presentar recurrencia arritmica tras la ablación de flutter atípico.

Tabla 10: Características basales y clínicas por sexo, de los pacientes con primer flutter atípico con circuito perimitral o del techo tras ablación de vvpp, sin líneas previas.

Tabla 11: Características anatómicas y electrofisiológicas por sexo, del flutter atípico tras ablación de vvpp, sin líneas, con circuito con reentrada anatómica. .

Tabla 12: Evolución clínica por sexos de los pacientes sometidos a ablación de flutter atípico tras ablación de vvpp con circuito macrorreentrante.

Tabla 13: Características basales y clínicas de los pacientes con primer flutter atípico tras ablación de vvpp, sin líneas previas y de los pacientes sometidos a reablación de FA.

Tabla 14: Características anatómicas y electrofisiológicas del grupo principal y del grupo sometido a reablación de FA.

Tabla 15: Evolución clínica en el grupo de flutter atípico y de los pacientes sometidos a reablación de FA.

ACRÓNIMOS Y SIGLAS

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa

AD: aurícula derecha

ADOs: antidiabéticos orales

AI: aurícula izquierda

APD: action potential duration

AV: auriculoventricular

CFAE: electrogramas auriculares fragmentados complejos

CVE: cardioversión eléctrica

DE: desviación estándar

DM: diabetes mellitus

DTDVI: diámetro telediastólico del VI

ECG: electrocardiograma

EEF: estudio electrofisiológico

FA: fibrilación auricular.

FR: factores de riesgo.

FC: frecuencia cardíaca

HTA: hipertensión arterial

IC: insuficiencia cardíaca

ICT: istmo cavotricuspídeo

IM: infarto de miocardio

IMC: índice de masa corporal

KS: Kolmogorov-Smirnov

Lpm: latidos por minuto

MC: miocardiopatía

MCH: miocardiopatía hipertrófica

mL: mililitros

Mseg: milisegundos

N: tamaño muestral

pA/pF: pico-amperio pico-faradio

PP: pared posterior

proBNP: propeptido natriurético tipo B

PRA: periodo refractario absoluto

PRR: periodo refractario relativo

RMNc: resonancia magnética cardíaca

SA: sinoauricular

SC: seno coronario

SIV: septo interventricular

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TA: taquicardia auricular

TAM: taquicardia auricular macrorretrante

TSV: taquicardia supraventricular

TV: taquicardia ventricular

VI: ventrículo izquierdo

VVPP: venas pulmonares

1 RESUMEN

1.1 Introducción y objetivos

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente y se asocia a una morbilidad significativa. El aislamiento de venas pulmonares (vpp) es el tratamiento de elección para su manejo. Sin embargo, entre un 4% y un 20% de pacientes desarrolla posteriormente flutter auricular atípico. Este fenómeno, se presenta incluso en pacientes sometidos únicamente a ablación circunferencial de vpp, sin líneas adicionales. Los factores exactos que favorecen su aparición, así como las diferencias entre los distintos tipos de circuitos han sido poco estudiados, especialmente en los pacientes sin líneas previas.

El objetivo principal de esta tesis fue describir las características electroanatómicas del flutter atípico que aparece de novo tras una ablación de vpp sin líneas adicionales. Como objetivos secundarios, se planteó: estudiar la evolución clínica tras la ablación del flutter, analizar posibles diferencias por sexo, comparar las características clínicas y electroanatómicas con pacientes reablaionados por recidiva de FA, y desarrollar un modelo computacional in-silico biauricular que permita simular y estudiar los mecanismos de mantenimiento del flutter perimitral.

1.2 Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional ambispectivo en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe entre enero de 2019 y mayo de 2024. Se incluyeron 50 pacientes consecutivos con flutter atípico tras ablación de vpp, sin líneas adicionales, sometidos a ablación del flutter. Se analizaron sus mapas electroanatómicos obtenidos en el

procedimiento de ablación. De la historia clínica se extrajeron los datos clínicos y el seguimiento.

El flutter se clasificó en 4 tipos de circuitos: perimitral, dependiente del techo, reentrada por gap en línea de ablación y reentrada alrededor de escara. Se realizaron análisis descriptivos y comparativos entre los distintos tipos de flutter. Además, se hizo un estudio comparativo entre sexos.

Se seleccionó un grupo de 37 pacientes sometidos a un segundo procedimiento de ablación de vppp por recidiva en forma de FA, sin flutter conocido. Se compararon sus características clínicas y electroanatómicas con los pacientes sometidos a una ablación por flutter tras una ablación de vppp.

Se diseñó un modelo in-silico biauricular realista, que simuló diferentes condiciones anatómicas y electrofisiológicas con el objetivo de identificar factores determinantes en el mantenimiento del flutter perimitral.

1.3 Resultados

En una serie consecutiva de pacientes sometidos a ablación de flutter atípico tras una ablación previa de vppp por radiofrecuencia, observamos que el más frecuente es el flutter perimitral, en un 62% de los casos, seguido del dependiente del techo (18%), de la reentrada por gap (10%) y del flutter por reentrada alrededor de escara (8%). Se observaron diferencias clínicas y electrofisiológicas, de manera que el flutter alrededor de cicatriz, de aparición más tardía (24 ± 22 meses, $p=0,032$), se dio más frecuentemente en mujeres (100%) con cardiopatía (75%) y remodelado auricular más avanzado: las aurículas más dilatadas de la serie (187mL), con velocidad media más lenta (0,23 m/s) y mayor área de cicatriz total (59,9 %). Por el contrario, el flutter por gap fue de aparición precoz (5 ± 12 meses, $p=0,032$), en

ambos sexos (40% varones) y con aurículas menos remodeladas: aurículas menos dilatadas (133 mL) y con menor carga cicatricial total (24,4%). El flutter perimitral y del techo mostraron un patrón de remodelado auricular intermedio, con características particulares: el flutter perimitral fue más frecuente en hombres (70,9%) y presentó la longitud de ciclo más corta (262 mseg). El flutter dependiente del techo se encontró en un 44 % de los casos asociado a miocardiopatía hipertrófica, y presentó el pasillo posterior residual, entre las coronas de ablación, más estrecho (7,1 mm).

En el primer año de seguimiento, los pacientes con reentrada alrededor de cicatriz presentaron la mayor tasa de recidiva, con un 75% de los casos, en una mediana de 1,1 meses. Los pacientes con flutter perimitral y del techo presentaron una tasa de recurrencia al año del 48,3% y del 33,3% respectivamente. Por último, los pacientes con reentrada por gap no presentaron ninguna recidiva durante el primer año.

El análisis por sexo mostró que las mujeres con flutter atípico tras ablación de vvpp presentaban más cardiopatía estructural (71,4 % vs. 36 %, $p=0,017$) y más sobrepeso (64,2 % vs. 32 %, $p=0,046$) que los hombres. También presentaron mayor longitud de ciclo del flutter (325 vs. 253 mseg, $p=0,017$), atribuible a una velocidad de conducción más lenta (0,41 vs. 0,55 m/s, $p=0,01$). La duración de la onda P en ritmo sinusal fue mayor en las mujeres (110 vs. 90 mseg, $p=0,056$), aunque no alcanzó la significación estadística. El giro del flutter perimitral mostró predominio de giro horario en mujeres (80%) y antihorario en hombres (80%, $p < 0,01$). Las mujeres presentaron una tasa significativamente mayor de recurrencia arrítmica tras la ablación (71,4 % vs. 32 %, $p=0,012$), siendo la duración de la onda P el único predictor estadísticamente significativo de recurrencia, con un punto de corte de 105ms.

Comparado con los pacientes sometidos a reablación de FA, los pacientes con flutter atípico mostraron como única diferencia clínica una mayor prevalencia de diabetes mellitus (26 % vs. 5,4 %, $p=0,026$). Respecto a las variables electroanatómica, los pacientes con flutter

presentaron una mayor duración de la onda P (97,2 vs. 80,1 mseg, $p<0,001$) y la cicatriz total fue mayor (40,7 % vs. 25,8 %, $p=0,001$). Sin embargo, el volumen de la aurícula izquierda fue menor (149 vs. 163mL, $p=0,049$). Además, presentaron una anchura mínima en la pared posterior menor (16,5 vs. 32,4 mm, $p<0,001$). Como cabe esperar el porcentaje de pacientes con vvpp reconectadas fue menor (60 % vs. 86,5 %, $p=0,01$) que en los pacientes con recurrencia en forma de FA. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de arritmias.

En la simulación in-silico, se observó que la velocidad de conducción no presentó correlación lineal con la propensión a mantener un flutter auricular ($p=0,23$). Un mayor tamaño auricular ($p=0,03$) y un mayor tamaño de ablación de las vvpp ($p=0,02$) se asociaron con mayor probabilidad de mantenimiento del flutter, aunque con un tamaño del efecto pequeño (R^2 de Nagelkerke = 0,03). La presencia de gaps en el tejido cicatricial, combinado con factores anatómicos como la esfericidad, se asoció con mayor riesgo de flutter (OR: 6,6; IC 95 %: 2,4–17,8; $p < 0,01$) con un mayor tamaño del efecto (R^2 de Nagelkerke = 0,53). Otras variables como un periodo refractario más largo y una menor anisotropía también se asociaron con el mantenimiento del flutter. Una velocidad de conducción $\leq 0,7$ m/s, al menos en algunas zonas, fue necesaria para la formación de FA. El flutter no se mantuvo en ausencia de aislamiento previo de vvpp.

1.4 Conclusiones

El estudio detallado de las distintas propiedades del flutter atípico tras ablación de vvpp, sin líneas adicionales, muestra que existen diferencias relevantes entre los distintos tipos de circuitos, también por sexo y frente a otras poblaciones con arritmias auriculares (reablación de FA). Estos hallazgos subrayan la importancia de caracterizar de forma detallada el tipo de circuito implicado. Además, el desarrollo de un modelo in-silico que permite simular y evaluar la influencia de distintas variables anatómicas y electrofisiológicas en el

mantenimiento del flutter perimitral permite incrementar nuestro conocimiento acerca de los factores necesarios para que se sostenga esta arritmia. En conjunto, los resultados obtenidos contribuyen a la comprensión del flutter atípico postablación de vvpp, plantean nuevas hipótesis y abren nuevas vías para el diagnóstico y la planificación de estrategias terapéuticas más personalizadas.

2 INTRODUCCIÓN

2.1 Fibrilación auricular

2.1.1 Definición y epidemiología de la fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia cardíaca compleja caracterizada por una actividad eléctrica desorganizada en las aurículas, lo que resulta en una contracción auricular ineficaz y un ritmo ventricular irregular. La FA es la arritmia sostenida más frecuente. También es la arritmia más frecuente en población anciana. A su vez, la FA es la arritmia que de forma más frecuente encontramos en la práctica clínica de la cardiología (1).

Se estima que la prevalencia de esta patología en todo el mundo asciende hasta los 34 millones de personas, a pesar de los tratamientos curativos que disponemos (2). Su prevalencia en la población varía según la edad, en la población general representa en torno a un 2-4% en Europa, sin embargo, esta cifra asciende hasta un 10-12% o hasta 17-18% en población mayor de 80 años, según la serie (3,4). Su prevalencia mundial ha ido en aumento con el paso de los años. En la década de los 90, su prevalencia ajustada según edad era de 569,5 hombres y 359,9 mujeres por cada 100.000 habitantes. En 2010 las estimaciones de prevalencia ajustadas según edad en la población mundial eran de 596,2 por cada 100.000 habitantes hombres y de 373,3 por cada 100.000 habitantes mujeres, en los hombres la FA aparece a una edad más temprana que en las mujeres (5). En el 2020 la prevalencia mundial estimada era de 50 millones (6). En el estudio Framingham también se ha registrado este aumento de la prevalencia en las últimas décadas de forma progresiva (7). Se proyecta que esta cifra se incremente en más de un 60% para el año 2050 debido al envejecimiento de la población y al incremento de los factores de riesgo (FR) como la hipertensión (HTA), la obesidad y la diabetes (8).

La FA implica una carga significativa para los pacientes, médicos y sistemas sanitarios. En Estados Unidos, los costos anuales adicionales asociados al cuidado de pacientes con FA pueden alcanzar hasta 26 mil millones de dólares, mientras que en varios países europeos estos costos representan entre el 0.28% y el 2.60% del gasto total en salud. Es la arritmia sobre la que más recursos se invierten para estudiarla, obtener información sobre sus mecanismos, su evolución, desarrollo y su tratamiento. Esta arritmia disminuye la calidad de vida y está relacionada con un mayor riesgo de ictus y embolismos periféricos. Además, también eleva significativamente las probabilidades de insuficiencia cardíaca (IC) y la mortalidad de causa cardiovascular (8,9).

2.1.2 Fisiopatología de la FA

La patogénesis de la FA es compleja y no está perfectamente definida, implica una interacción entre distintos factores. Se requiere de unos iniciadores (extraestímulos) que actúen sobre un sustrato capaz de mantenerlos, esto es una aurícula que haya sufrido en primer lugar un remodelado eléctrico (alteración canales iónicos) y posteriormente remodelado estructural (fibrosis). Otros factores como los neuro-hormonales también están implicados (10). Para explicar esta fisiopatología, se han desarrollado diversas teorías.

Para entender las distintas teorías o hipótesis es importante introducir los conceptos de refractariedad, velocidad de conducción y automatismo, que son las propiedades esenciales del tejido cardíaco que regulan la excitabilidad y el ritmo cardíaco. La refractariedad se refiere a la capacidad de las células cardíacas de resistir una nueva activación después de haber sido estimuladas y despolarizadas y se divide en periodo refractario absoluto (PRA) durante el cual la célula es inexcitable e incapaz de generar un nuevo potencial de acción y periodo refractario relativo (PRR) durante el cual algunos canales de sodio han vuelto a su estado activo y pueden ser activados por un estímulo más fuerte de lo normal. El automatismo es la capacidad para generar impulsos eléctricos de manera espontánea, sin

necesidad de un estímulo externo, que poseen ciertas células cardíacas (11,12). Estas propiedades se modifican mediante el remodelado eléctrico.

El remodelado eléctrico ocurre debido a cambios en los canales iónicos, especialmente en los canales de calcio y potasio: se produce una reducción de la corriente de calcio tipo L (I_{CaL}) y un aumento de las corrientes de potasio rectificadoras (I_{K1} , I_{Kr} , I_{Ks}) lo que origina un acortamiento del potencial de acción. A su vez, al acortarse el potencial de acción se reduce también el PRR, lo que facilita la reentrada del impulso eléctrico y la perpetuación de la FA (13,14). También se produce un enlentecimiento de la velocidad de conducción, aunque principalmente por un remodelado estructural que implica cambios en la arquitectura de la aurícula como: fibrosis por proliferación e interposición de fibroblastos con depósito de colágeno entre los miocitos, lo que genera barreras para la conducción eléctrica, y disminución de uniones gap (conexinas 40 y 43), lo que reduce la sincronización de la conducción entre miocitos. La propagación del impulso eléctrico se vuelve más lenta y heterogénea, favoreciendo circuitos de reentrada (14,15).

La alteración de estas propiedades juega un papel fundamental dentro de los mecanismos electrofisiológicos necesarios para desencadenar una taquiarritmia, en concreto una FA y sostenerla. El remodelado eléctrico facilita la aparición de la FA al acortar el potencial de acción y el PR mientras que el remodelado estructural contribuye a su mantenimiento al enlentecer la conducción y permitir circuitos de reentrada (13,16).

Una de las principales teorías o explicaciones actuales de la patogénesis de la FA es la teoría del foco automático o actividad focal. Esta teoría sostiene que los paroxismos de FA son iniciados por actividades ectópicas (impulsos eléctricos anormales) originados de focos específicos, y que actuarían de iniciadores de la arritmia (12,13). Las actividades ectópicas representan despolarizaciones espontáneas del tejido auricular fuera del sistema de conducción y a velocidades superiores al ritmo sinusal. Estos focos automáticos suelen originarse en las venas pulmonares (vvp) en un 95% de los casos, frente a un 5% que se

originan en las venas cavas superior e inferior, sin poderse descartar también otras localizaciones. Las células musculares dentro de estas localizaciones pueden tener una capacidad de automatismo incrementada lo que les permite generar impulsos eléctricos sin control adecuado (15,17).

Esta actividad focal o foco automático es un iniciador al representar un foco con conducción al resto de la aurícula de una forma rápida y fibrilatoria, pero además ejerce de inductor de remodelado eléctrico (FA “begets” FA) por lo que constituye un mecanismo doble (17,18).

De acuerdo con esta hipótesis, el aislamiento de la actividad ectópica mediante lesiones circulares en el ostium de las vvpp (principal foco) permitiría eliminar la arritmia. Sin embargo, sabemos que se producen recurrencias de la FA pese a un aislamiento satisfactorio de las mismas, es decir, que no están causadas por la reconducción a través de la lesión circular. Esto podría explicarse por la presencia de un sustrato arritmogénico extenso en otras regiones de las aurículas (13,14).

Esta teoría explicaría la FA paroxística donde la arritmia se presenta de forma intermitente. Se asume que la progresión de FA paroxística a persistente refleja la progresión de un desencadenante arritmogénico (foco automático) a una arritmia mediada por una mayor electropatología auricular, en definitiva, una aurícula más enferma (16,17), debido a que la presencia de focos ectópicos frecuentes favorece el remodelado auricular eléctrico que a su vez favorece la FA, como fue documentado en el clásico estudio de Wijffels en cabras (18).

El concepto de “rotor” o “reentrada de onda espiral” da lugar a la teoría de los circuitos de reentrada múltiple. Esta teoría sostiene que una reentrada funcional se establece de forma natural en el circuito de menor tamaño capaz de mantenerla, que dependerá del periodo refractario de las células en ese tejido y la velocidad de conducción. La dimensión que adquiere el circuito es denominada “longitud de onda”, que es igual a la velocidad de conducción por el periodo refractario (19).

Cada uno de estos circuitos donde se produce una reentrada es lo que se denomina “rotor”. Cuanto más corta sea la “longitud de onda” (el tamaño del circuito de reentrada) y más grande sea la aurícula, más circuitos de reentrada simultáneos (“rotores”) pueden originarse y por tanto menos probable es que todos estos rotores terminen simultáneamente, permitiendo que la FA se sostenga (20). Esto se traduce en que cuanto menor sea la velocidad de conducción del tejido auricular y menor sea el periodo refractario (tiempo mínimo que permite la reactivación) más rotores se podrán formar y más fácil será de sostener la actividad desorganizada en la aurícula.

Por tanto, las aurículas que desarrollan un remodelado eléctrico y estructural (fibrosis y dilatación) facilitan la aparición y la estabilidad de los rotores (21,22). Esto explicaría también porque los fármacos antiarrítmicos que aumentan el período refractario, y consecuentemente la “longitud de onda”, aumentando así el tamaño individual de los rotores y disminuyendo su número en la aurícula, consiguen suprimir la FA (23).

Estas son las dos teorías más aceptadas y con más evidencia experimental para explicar los mecanismos que originan la FA. Aunque, por sí solas no justifican que la arritmia se sostenga. Ambas coinciden en que hace falta un tejido auricular patológico, es decir, que haya sufrido un remodelado eléctrico con más o menos remodelado estructural (24,25).

A modo de resumen, una serie de cambios moleculares a nivel intracelular desencadenados por diversos factores estresores del cardiomiocito producen las alteraciones en los canales iónicos de membrana que regulan la entrada y salida de calcio, sodio y potasio, dando lugar al remodelado eléctrico que sucede en la aurícula. Se producen cambios en la expresión y función de los canales iónicos, principalmente la reducción de la corriente de calcio tipo L, se favorece la liberación espontánea de calcio desde el retículo sarcoplásmico y cambios en las corrientes de potasio rectificadoras. Estas modificaciones producen un acortamiento del potencial de acción y del PRR, que junto a la fibrosis (remodelado estructural), que

disminuye la velocidad de conducción, facilita el desencadenamiento de automatismos y origina una asincronía eléctrica que facilita la aparición y el mantenimiento de rotores (14,15,26). En cuanto a la progresión del remodelado, si no se modifican los factores desencadenantes, o incluso si el paciente se mantiene en FA (por la propia actividad caótica y desorganizada) el daño celular se incrementará produciendo la inestabilidad del genoma nuclear y del ADN mitocondrial (18,27), que acabará desencadenando la apoptosis celular y la fibrosis del tejido. En este punto se produce una disminución en la velocidad de conducción (áreas de bajos voltajes), una mayor heterogeneidad en las propiedades eléctricas y funcionales del tejido y en las fases más avanzadas una dilatación de la cavidad (28).

Cuando juntamos en una aurícula el remodelado eléctrico (reducción de la duración del potencial de acción y acortamiento del periodo refractario) que facilita la reentrada y el remodelado estructural (fibrosis, pérdida de acoplamiento eléctrico entre células miocárdicas, heterogeneidad de conducción y dilatación) que provoca un enlentecimiento en la propagación de la actividad eléctrica, obtenemos el sustrato perfecto para sostener una FA (12,19,21). La relación entre estos factores puede variar entre individuos, lo que explica la heterogeneidad clínica de la FA (29,30).

Las teorías expuestas no son mutuamente excluyentes, y a menudo coexisten. Por ejemplo, un paciente puede tener un foco ectópico desencadenante en las venas pulmonares que inicia la FA, mientras que el remodelado eléctrico y estructural facilita su perpetuación y la aparición de rotores. Otros factores como el proceso inflamatorio, la disfunción del sistema nervioso autónomo o los factores genéticos, pueden agravar la progresión (31,32,33).

A modo de resumen, tendríamos un foco con conducción fibrilatoria (foco automático o actividad focal) que a su vez induce remodelado eléctrico, rotores asentados sobre el remodelado eléctrico y estructural, y además otros factores que se sospecha que inducen remodelado, tanto de forma individual como sinérgica: HTA, obesidad, cardiopatías, SAHS, genética de canales iónicos, envejecimiento, factores hormonales, etc (18,29,34,35).

Respecto a la forma de presentación, la FA paroxística presenta más frecuentemente un menor remodelado (eléctrico y estructural), mientras que en la persistente el remodelado es más intenso (36). Aunque no hay un punto de corte exacto, sino que pueden solaparse y presentar mucho remodelado y cicatriz una persona con FA que se presenta clínicamente como paroxística y viceversa (37).

2.1.3 Ablación de venas pulmonares

En 1998, Haïssaguerre et al, consiguieron devolver al ritmo sinusal a 45 pacientes tras la ablación dirigida a focos ectópicos en el interior de las vvpp, con una supervivencia libre de FA del 62% de la muestra (38). Este hecho abrió la era del aislamiento de las vvpp que partía de una ablación segmentaria dirigida a la abolición de electrogramas de las bandas musculares de campo cercano (38,39). Posteriormente la ablación de la FA evolucionó hacia una ablación más extensa de las vvpp con el objetivo de completar un aislamiento más antral de todas las venas, consiguiendo mejores resultados que la ablación segmentaria ostial, con menos estenosis como complicación (40), y que la ablación aislada de los electrogramas fraccionados complejos (CFAE), estableciéndose la ablación antral como técnica de elección en FA paroxística (41,42). Figura 1.

La ablación de vvpp se ha establecido como tratamiento de primera línea ante una estrategia de control de ritmo en la FA paroxística (43). La ablación de vvpp previene las recurrencias de FA, reduce la carga arrítmica y mejora la calidad de vida en FA paroxística o persistente sintomática, además ha demostrado ser superior al tratamiento con fármacos antiarrítmicos en eficacia y mejora la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca (44). Con la ablación de las vvpp se busca aislar el principal foco de actividad ectópica o “trigger”, además el ostium de las vvpp es la zona de la aurícula donde con más frecuencia se inicia el remodelado eléctrico (45).



Figura 1: Línea temporal de la aparición de los distintos catéteres y fuentes de energía empleadas en la ablación de la FA desde las primeras ablaciones de Haïssaguerre et al.

Tomado de (Gianluca Robles A, et al. 2024).

Con la aparición del mapeo electroanatómico se consiguió perfeccionar la técnica con independencia de la fuente de energía empleada y mejorar los primeros resultados. El mapeo electroanatómico utiliza sistemas de navegación tridimensionales para crear mapas detallados de las aurículas, que combinan información anatómica con datos electrofisiológicos en tiempo real, lo que facilita la localización precisa de las áreas de interés para la ablación (46). El mapeo permite identificar áreas con activación eléctrica anormal, como focos ectópicos, circuitos de reentrada, y regiones de tejido fibrótico mejorando la precisión de la ablación, reduciendo el riesgo de complicaciones. A su vez permite una evaluación dinámica y en tiempo real de la respuesta del tejido cardíaco a la ablación, lo que es crucial para la eficacia del procedimiento, mejorando la tasa de éxito (47).

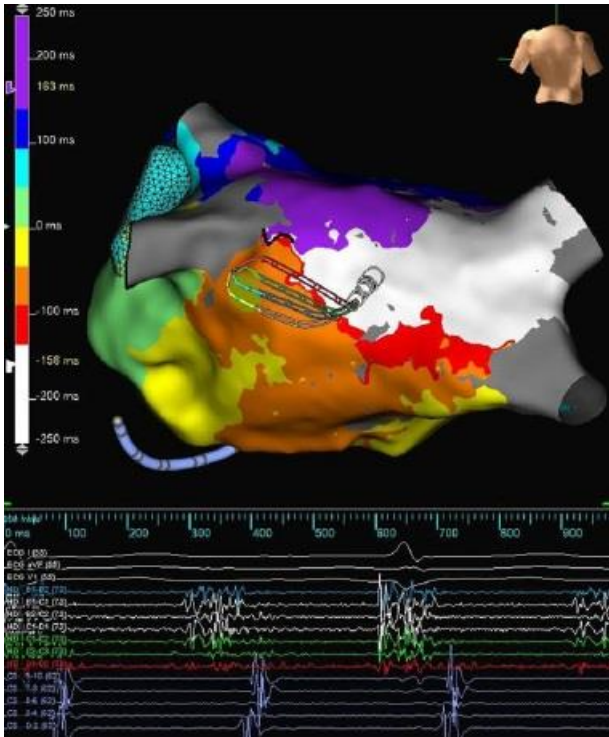


Figura 2: Mapeo electroanatómico con navegador Ensite.

La ablación de las vpp ha demostrado ser una estrategia terapéutica eficaz en el control del ritmo, especialmente en pacientes con FA sintomática refractaria al tratamiento médico. Este procedimiento, reduce significativamente la carga arrítmica, mejora la calidad de vida y disminuye la dependencia de antiarrítmicos. Además, presenta un impacto positivo en la remodelación auricular, la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca y eventos tromboembólicos en poblaciones seleccionadas (18,43,44,48).

2.1.4 Resultados clínicos tras ablación de la FA

Actualmente, tras la mejora en los catéteres (catéteres irrigados), el mapeo electroanatómico y el perfeccionamiento de la aplicación de las distintas formas de energía (detección de la fuerza de contacto, índice de tamaño de la lesión, etc.), la tasa de éxito del aislamiento de las vvpp en un primer procedimiento de ablación de FA paroxística es cercana al 100%, con tasas de aislamiento de primer paso de hasta el 98% (49).

Uno de los desafíos más importantes tras la ablación de las vvpp es la recurrencia de la FA. La tasa de recidiva de FA tras un procedimiento de ablación varía entre diferentes estudios sobre todo en función del método de detección empleado, como se define el concepto de recidiva y del tipo de FA original (paroxística o persistente) (50). Desde el inicio de la técnica con la continua mejora de los catéteres, el mapeo y la aplicación de la energía, la supervivencia libre de recurrencias a 1 año ha seguido aumentando, con una media de entre 60% y hasta un 90% en algunas series (51,52).

El ensayo FIRE AND ICE fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado en el que se comparó la ablación por radiofrecuencia frente a la crioablación, obteniendo resultados de no inferioridad para la crioablación, con un 35,9% y 34,6% de recurrencia arrítmica en forma de FA, flutter o taquicardia auricular (TA) respectivamente tras un año de seguimiento, con un periodo de cegamiento de 3 meses (53). En los últimos años ha surgido una nueva forma de energía, la ablación por campo pulsado o electroporación. Esta forma de energía ablaciona de forma específica el tejido miocárdico con efectos limitados en tejidos adyacentes, lo que permitiría reducir los efectos adversos manteniendo la eficacia (54). Desde la publicación del ensayo ADVENT que demostró la no inferioridad de esta forma de energía en eficacia y seguridad, con una tasa libre de recurrencia al año de un 73,3% para la ablación por campo pulsado frente a un 71,3% para ablación térmica, (55) la electroporación se ha establecido como una alternativa más para el procedimiento de ablación de vvpp.

Estos resultados son aplicables a la primera ablación de FA paroxística. Pese a la mejora de la tasa de supervivencia libre de arritmias desde los inicios de la técnica, actualmente existe una gran variabilidad entre estudios (51,52,55). Factores como las comorbilidades de los pacientes (obesidad, SAOS, etc.), la presencia de FA persistente, el volumen auricular y sobre todo el método de detección de la recurrencia arrítmica influyen considerablemente (56,57,58). El método más utilizado en los principales ensayos clínicos de la última década era el monitoreo electrocardiográfico ambulatorio a través de telemetría remota y Holter 24-48h (53,55). Actualmente muchos estudios emplean los dispositivos implantables (“subcutaneous loop recorders”) más sensibles y precisos, que monitorizan continuamente el ritmo del paciente (59,60).

Los pacientes que acuden al procedimiento de ablación con una FA persistente o persistente de larga duración presentan una tasa de recurrencia más alta, con cifras de hasta un 50-60% de recurrencia en el primer año, la tasa de éxito a largo plazo (más de un año), también es menor a las descritas debido a la recurrencia progresiva de la arritmia (61). Se ha estudiado añadir al aislamiento de las vvpp la ablación dirigida de sustrato mediante la creación de lesiones lineales en AI y la ablación focal de CFAE, pero no está claro si una ablación más extensa mejora los resultados ya que se obtienen conclusiones muy variables entre distintos estudios. Ensayos clínicos realizados en este escenario como el STAR AF II o el CAPLA no han demostrado una reducción de las recurrencias de FA con ablaciones más extensas (57,58), y en algunos estudios las líneas de ablación adicionales aumentaron la recurrencia de flutter atípico en un 15-30% respecto al procedimiento de ablación aislada de vvpp con un riesgo relativo de hasta 3 veces más si las lesiones lineales son incompletas (62).

Ante una recurrencia arrítmica, la reablación ha demostrado mejorar los resultados a largo plazo en comparación con la no intervención o la intervención farmacológica para el mantenimiento del ritmo sinusal. De forma general, aquellos pacientes que se someten a un segundo o posteriores procedimientos de ablación tras una recidiva de FA van a presentar peores cifras de supervivencia libre de arritmia al año que los pacientes sometidos al primer

procedimiento (48,63,64). La recurrencia de la arritmia tras la primera ablación puede variar en cuanto al momento y el modo. Mientras que las recurrencias tempranas de la FA se deben principalmente a la reconexión de las vvpp y se asocian a la inflamación y al incompleto aislamiento (cicatrices incompletas), en las recurrencias tardías (más de 12 meses después del procedimiento) hay más mecanismos implicados (focos ectópicos, etc), disminuyendo el porcentaje de pacientes con venas reconectadas como factor causal (64,65), por ejemplo, en el estudio FLOW-AF un 25% de pacientes no presentó reconexión de las vvpp en el primer procedimiento de reablación cuando la FA original era persistente (66). En los casos donde la recidiva de una FA paroxística es precoz y se debe a reconexión de las vvpp se han descrito tasas de éxito global de reablación comparables a las del primer procedimiento, oscilando entre el 60-70% (67).

2.2 Flutter auricular atípico postablación de vvpp

En algunos pacientes, tras la ablación de vvpp, las recurrencias arrítmicas pueden manifestarse como TA o como flutter atípico, pudiendo ser más sintomáticos que la FA original (68).

El flutter auricular atípico es una taquicardia auricular macrorretrante (TAM) producido por una conducción anormal del impulso alrededor de una estructura anatómica o una zona cicatricial, distinta al istmo cavotricuspídeo (ICT), originando una reentrada ordenada (69,70).

La incidencia de flutter atípico postablación de vvpp es compleja de establecer. En la mayoría de series se reporta entre un 4% y hasta un 20%. La variabilidad en la incidencia entre las cohortes puede deberse a las distintas características basales y clínicas de los pacientes, la estrategia de ablación empleada, los métodos diagnósticos o el tiempo de seguimiento (71,72,73). El incremento de procedimientos de ablación de vvpp ha supuesto un aumento en el diagnóstico de flutter atípico, aunque la mayoría de recurrencias son en forma de FA. La realización de líneas de ablación adicionales a las vvpp como estrategia añadida es el factor que más controversia ha generado en la literatura, su efectividad y los riesgos asociados han mostrado resultados variables. Actualmente se acepta que las cicatrices creadas pueden actuar como sustratos para el desarrollo de circuitos reentrantes atípicos, siendo más frecuente la aparición del flutter cuando se añaden líneas de ablación adicionales a las vvpp (74,75).

Pero ¿por qué un porcentaje de pacientes recidiva en forma de flutter? ¿qué condiciones deben darse en la aurícula o en la ablación para que se genere un flutter atípico en el seguimiento y no una recurrencia en forma de FA? (73,74).

Se habla de aurículas con más lesiones, fibrosis y cicatrices afirmando que los pacientes con flutter auricular presentan un tejido más patológico, la FA persistente frente a la paroxística está descrita como un factor de riesgo que incrementa la incidencia de flutter atípico con independencia del volumen auricular (73,75,71). La existencia de bloqueos de conducción incompletos o heterogéneos si no se consigue una ablación uniforme en ciertas áreas también se postula como una causa, así como la presencia de líneas de ablación adicionales sobre todo si quedan incompletas, y la reconexión de las vvpp (74,75,76). El uso de fármacos antiarrítmicos también se ha relacionado por la ralentización de la conducción eléctrica que producen (75,77). En definitiva, las características para que se produzca y se sostenga una reentrada son: zonas con velocidades de conducción heterogéneas (rápidas y lentas), diferentes periodos refractarios y un núcleo funcional sobre el que gire el circuito (75,76).

Pese a los hallazgos descritos, la realidad es que estas condiciones también pueden encontrarse en los pacientes con ablación de vvpp que recidivan en forma de FA, y los resultados en la literatura son heterogéneos, por lo que las condiciones necesarias para que se produzca una recidiva en forma de flutter atípico tras ablación de vvpp en lugar de FA no están aún aclaradas (78).

2.2.1 Tipos de circuito

La ablación de las vvpp establece un nuevo sustrato, sobre una aurícula ya patológica, donde pueden asentar los distintos tipos de circuitos de flutter atípico sobre la AI (77).

El flutter atípico se presenta en forma de circuitos distintos según alrededor de que estructura se organice la conducción del impulso. Los circuitos se definen como macrorreentrantes (o simplemente reentrantes) cuando la reentrada involucra una gran área del tejido auricular. En la literatura se clasifican en perimitrales, dependientes del techo, alrededor de una escara y alrededor de otras estructuras anatómica (septales, antro de las vvpp izquierdas, etc). A su vez, se pueden clasificar según el sentido del giro en horarios y antihorarios (nomenclatura empleada sobre todo en el perimitral). Cuando la reentrada está circunscrita a áreas pequeñas

y localizadas, se definen como circuitos microrreentrantes o reentrada localizada/focal, los principales tipos descritos en la literatura son microrreentradas por gaps (en la corona de ablación de las vvpp, en una línea incompleta, etc) y en el interior de una zona silente (79,80). A su vez un circuito puede presentar un único bucle, dos bucles (circuito en ocho), o más bucles (81). Cuando se mapean varios circuitos, que en ocasiones pueden ser cambiantes, se habla de circuitos múltiples (con frecuencia no mapeables).

En los pacientes con ablación de vvpp sin líneas de ablación adicionales, el tipo de circuito de flutter atípico más frecuente en la mayoría de estudios es el perimitral. Respecto al sentido del giro alrededor del anillo mitral, pocos estudios incluyen esta información en sus resultados, por lo que la evidencia acerca de su frecuencia es incompleta (72,75,62). El segundo circuito en frecuencia en este escenario es el dependiente del techo, aunque su prevalencia es más variable en la literatura (77,79,62). Las reentradas focales sobre todo en el interior de las vvpp por reconexión (gaps) también son frecuentes (77,62,82). Se ha descrito que los circuitos que emplean estructuras anatómicas (perimitral y dependiente del techo) presentan un istmo crítico más largo (mm) de media, y una menor prevalencia de conducción lenta en el istmo crítico respecto al resto de circuitos (83,84), aunque faltan estudios para generalizar esta afirmación. En la tabla 1 observamos el porcentaje de recurrencias en forma de flutter atípico y los tipos de circuitos más prevalentes descritos en algunos estudios destacados en este escenario.

En las AI sin intervenciones previas, los circuitos más frecuentes están relacionados con zonas de bajo voltaje en la pared anterior o posterior, en forma de bucles alrededor de las zonas eléctricamente silentes. Las reentradas focales son muy poco frecuentes en AI sin intervenciones (79,80).

Como se aprecia en la tabla 1, muchos de los estudios disponibles en la literatura actual, que describen los distintos tipos de circuitos de flutter atípico, no separan los pacientes que han presentado una ablación de FA aislando únicamente las vvpp de aquellos con líneas

adicionales pese a que estas poblaciones se comportan de forma distinta (85,86). Por ello, es complejo conocer que condiciones son necesarias para que en algunos pacientes se produzca una recidiva en forma de flutter atípico tras la ablación de vvpp, y que tipo de circuito aparecerá.

Estudios	<u>Pacientes sometidos a 1ª ablación de FA y tipo de ablación</u>	<u>Incidencia flutter atípico en el seguimiento</u>	<u>Tipo de flutter atípico más frecuente</u>
Chae S, et al. 2007. (Ref 62)	800 pacientes: ablacionan vvpp con y sin líneas (no indica cuantos).	78 pacientes (9,75%). Seguimiento no indicado.	Se mapean 120 circuitos de flutter atípico: 1º Perimitral (50/120, 42%). 2º Techo (24/120, 20%). 3º Alrededor cicatriz septal (16/120, 13,3%).
Mesas CE, et al. 2004. (Ref 71).	276 pacientes, vvpp con y sin líneas (no indica cuantos)	13 pacientes (4,7%). Seguimiento no indicado.	1º macrorreentradas (11 casos, no especifica tipo) 2º reentrada focal (2 casos).
Wasmer K, et al. 2012. (Ref 72).	839 pacientes, ablación aislada vvpp (sin líneas).	40 pacientes (4,8%). Seguimiento no indicado.	1º Flutter perimitral (15 casos, 37,5%) y horario (12/15). 2º Dependiente del techo (10 casos, 25%)
Akhtar T, et al. 2021. (Ref 78).	Todos los pacientes fueron sometidos solo a ablación de vvpp, no especifica cuantos.	102 de un total de 336 recurrencias (el 30,2% de las recidivas). Seguimiento no indicado.	1º Techo (36/102) 2º Perimitral (24/102).
Chang TY, et al. 2018. (Ref 83)	138 pacientes: 121 solo vvpp, 19 ablación añadida de electrogramas fraccionados	11 pacientes (7,9%). Seguimiento 12 meses.	1º Perimitral (7/11), sin especificar sentido del giro. 2º Techo (3/11).
Wójcik M, et al. 2015. (Ref 87).	598 pacientes, 54% solo vvpp, 46% líneas adicionales.	61 pacientes (10,2%). Seguimiento medio 36 meses.	No especificado.
Gucuk Ipek E, et al. 2019. (Ref. 88)	Ablación vvpp 607 pacientes (20% líneas adicionales).	98 pacientes (16,1%). Seguimiento medio 27 meses.	Ablacionan 52: 1º Perimitral (51%) 2º Reentrada alrededor antró vvpp (29%). 3º Techo 19%.
Abreviaturas: FA: fibrilación auricular; Ref: referencia; vvpp: venas pulmonares. Referencias bibliográficas: 62,71,72,78,83,87,88.			

Tabla 1: Resumen de estudios donde se describe el porcentaje de recidiva en forma de flutter atípico tras una 1ª ablación de FA.

2.2.2 Diferencias por sexo

Se han descrito diferencias por sexo en las arritmias auriculares. En la FA se han descrito diferencias en la incidencia, progresión de la arritmia y resultados de su ablación entre sexos (89,32).

La incidencia ajustada por edad de la FA es mayor en hombres que en mujeres según estudios observacionales (32,91). Una posible explicación es que una AI de mayor tamaño en los hombres puede facilitar la aparición de FA ante un mismo grado de remodelado tisular (91). La escasa evidencia publicada también indica que las mujeres con FA presentan un sustrato auricular más avanzado que los hombres, a pesar de no existir diferencias en comorbilidades (92). Esto podría explicar los peores resultados tras la ablación de vvpp en mujeres, sin embargo, hay datos contradictorios sobre si el sexo en sí mismo juega un papel o si simplemente es la edad avanzada y las comorbilidades lo que influye en los resultados. (92,73).

En algunas series se ha descrito que las mujeres presentan una menor velocidad de conducción de la AI que los hombres (93) Se postula que puede deberse a la edad más avanzada de aparición de FA en mujeres y una mayor comorbilidad. No obstante, tras ajustar estos factores, las diferencias se han mantenido. La presencia de “triggers” que no dependen de las vvpp, mayor fibrosis en las mujeres y lesiones menos duraderas se postulan como potenciales causas (93,94).

En el flutter atípico de aparición tras ablación de vvpp, el flutter perimitral es el más frecuente en ambos sexos, aunque existen datos contradictorios sobre el sentido del giro más prevalente (94,72). También se ha descrito un menor número de procedimientos de ablación como parte de la estrategia de control de ritmo en las mujeres pese a una mayor sintomatología (32,94,72). No obstante, la poca información descrita se ha obtenido de forma indirecta y no existen estudios de calidad dirigidos que comparen las diferencias por sexo en esta población.

2.3 Modelos in-silico de aurículas

El desarrollo tecnológico repercute directamente sobre el avance científico y, sobre todo, en el sector de la salud. En los últimos años ha habido un interés creciente en la simulación computacional en lo que viene a llamarse medicina de precisión, en especial en el campo de la electrofisiología (95). Este aumento en su investigación es motivado por el hecho de que los modelos computacionales de la aurícula pueden contribuir a una mejor comprensión de la fisiopatología auricular, de la FA y de su tratamiento. Estos modelos pueden tener en cuenta diversos factores como la heterogeneidad celular, la geometría auricular, la dirección de fibras, la anisotropía, la velocidad de conducción, la fibrosis, etc (96,97). De manera que en un futuro se podría personalizar un modelo para cada paciente y así poder realizar ensayos in-silico que predigan, por ejemplo, que patrón de ablación es el más adecuado de manera personalizada. La limitación principal radica en la obtención de datos electroanatómicos personalizados y reales obtenidos de pruebas de imagen como el TAC y de mapas de activación y voltaje adquiridos en la sala de electrofisiología.

A través de estos conocimientos se ha podido simular el comportamiento bioeléctrico de las células generando modelos matemáticos que asemejen los comportamientos celulares y los diferentes tejidos cardiacos. La unidad básica de un modelo es, por lo tanto, la descripción matemática del comportamiento eléctrico a nivel celular que da lugar a los potenciales de acción (98). En particular, se emplean formulaciones del comportamiento de las corrientes iónicas y el potencial de la membrana celular, así como la cinética de los canales iónicos responsables del paso de dichas corrientes, incluso la regulación beta-adrenérgica y colinérgica sobre estos canales. Posteriormente, la interacción y dinámica entre las células dará lugar al modelado de tejidos llegando a conformar, con la unión de estos, estructuras de geometrías complejas: modelos de corazones en 3D (96,99). En este sentido, cabe destacar el modelo de Courtemanche et al. (100) al ser uno de los más utilizados en investigación por distintos grupos de trabajo (Figura 3).

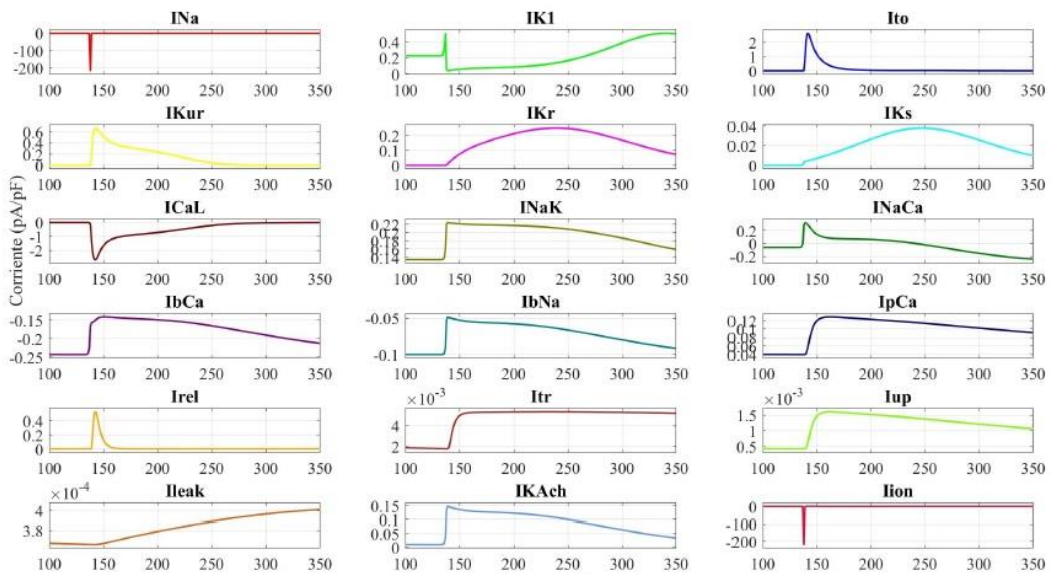


Figura 3: Representación de las corrientes incluidas en el modelo iónico de Courtemanche y su comportamiento para la propagación de un estímulo en tejido sano.

En las dos últimas décadas, se han logrado avances significativos en la modelización computacional de la activación normal de las aurículas y la FA (101,102). Sin embargo, existe escasa evidencia que describa las propiedades electrofisiológicas que favorecen la inducción y el mantenimiento de un flutter por reentrada anatómica como el flutter perimitral, tras una ablación de vvpp.

Se ha demostrado que la presencia de gaps en líneas de ablación previas favorece la aparición de macrorreentradas anatómicas, tanto en la práctica clínica como en modelos computacionales (62,103). No obstante, la mayoría de los enfoques computacionales aún se basan en el “modelo celular auricular uniforme” de Courtemanche et al. de 1998 (100), y utilizan representaciones no específicas de la anisotropía, el periodo refractario o la velocidad de conducción. Aunque se ha demostrado que las alteraciones en parámetros EF generales influyen significativamente en los resultados de las simulaciones (104), el papel específico

de la anisotropía, el periodo refractario y la velocidad de conducción en la inducción y mantenimiento de la reentrada anatómica (la más frecuente) después de la ablación de vvpp sigue sin estar claro. Conocer esta información podría permitir mejorar los resultados de la ablación de vvpp y circuitos macrorrentantes y prevenir la recidiva arrítmica en estos pacientes. Además, los resultados que se obtienen resultan reproducibles, sin implicar riesgo alguno para el paciente y en un entorno con unas condiciones controladas.

En definitiva, investigar los mecanismos que subyacen a la reaparición de arritmias cardíacas después de la ablación es crucial para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir los gastos del sistema sanitario (9). Por ello, realizar un estudio en modelos de aurícula in-silico utilizando simulaciones 3D realistas permitiría evaluar los factores de riesgo y las características electrofisiológicas que pueden contribuir al desarrollo de posteriores arritmias. En el campo de las taquiarritmias, todavía no hay modelos que simulen la inducción y mantenimiento de un flutter atípico de aparición tras ablación de vvpp, es decir, con las condiciones y características auriculares estudiadas en este trabajo.

3 OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN

3.1 Objetivo principal

- Nuestro objetivo principal es describir las características electroanatómicas auriculares de los flutter atípicos sometidos a ablación, que aparecen de novo tras un primer procedimiento de ablación de venas pulmonares, sin líneas de ablación añadidas.

3.2 Objetivos secundarios

- Describir la evolución clínica y las recurrencias tras la ablación del flutter atípico postablación de venas pulmonares.
- Analizar si existen diferencias por sexo del flutter atípico que aparece tras ablación de venas pulmonares.
- Comparar las características clínicas y electrofisiológicas de las aurículas entre nuestra población a estudio y un grupo de pacientes sometidos a un segundo procedimiento de ablación de venas pulmonares por recidiva en forma de fibrilación auricular, sin flutter conocido.
- Construir un modelo computacional biauricular en el que se puedan testar diferentes variables electrofisiológicas y anatómicas, y ver su relación con la probabilidad de mantenimiento de un flutter perimitral.

3.3 Justificación del estudio

El aumento de la realización de procedimientos de ablación de FA ha llevado a un incremento en la incidencia de pacientes que presentan flutter atípico de novo tras el mismo. La presencia de pacientes con esta taquiarritmia que precisan de ablación para su tratamiento es cada vez mayor en los laboratorios de electrofisiología.

Actualmente, el procedimiento estándar de ablación de un primer episodio de FA incluye sólo la ablación de las vvpp. Sin embargo, la información acerca de las propiedades electrofisiológicas del flutter atípico proceden de estudios previos en pacientes con líneas de ablación añadidas a las vvpp, o casos mezclados con y sin líneas añadidas. Dentro de los pacientes que presentan flutter atípico en este escenario concreto, no hay estudios que las analicen específicamente, sólo en FA, y no se han descrito diferencias por sexo. Esto hace relevante una actualización centrada específicamente en el grupo de pacientes con flutter auricular atípico de novo tras ablación de vvpp sin líneas añadidas.

Además, en la actualidad, no están caracterizadas las propiedades electrofisiológicas en las aurículas con FA ablacionada, y aún sin flutter atípico, necesarias para que se induzca y se sostenga uno. Muchas de estas propiedades son difíciles de medir en la práctica clínica habitual, cobrando un especial interés el desarrollo de un modelo matemático in-silico (el primero con esta función) que pueda ayudar a predecirlas.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

4.1.1 Parte clínica

Se llevó a cabo un estudio observacional ambispectivo. De forma retrospectiva y prospectiva se recogieron todos los pacientes consecutivos sometidos a una primera ablación de flutter atípico de AI tras una ablación de vvpp por radiofrecuencia (limitada exclusivamente las venas, sin líneas adicionales).

Se realizó un análisis descriptivo de sus características epidemiológicas y clínicas, electrofisiológicas y anatómicas mediante el estudio de los mapas de ablación, y de seguimiento evolutivo. A continuación, se realizó un análisis inferencial comparativo entre los diferentes tipos de flutter atípicos de AI, así como entre sexos.

En un segundo paso, se recogieron de forma retrospectiva un grupo de pacientes consecutivos sometidos a reablación de FA por radiofrecuencia. Se realizó una comparación con el grupo de pacientes sometidos a ablación de flutter atípico, de las variables clínicas, electrofisiológicas derivadas del mapa y de seguimiento.

Se respetaron los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para el uso de sus datos. El diseño y protocolo del estudio fue presentado y aprobado por el Comité Ético del Hospital Politécnico y Universitario La Fe, con el código 2023-645-1.

4.1.2 Parte de simulación computacional

De forma paralela se desarrolló un modelo computacional biauricular para testar las variables anatómicas y electrofisiológicas que favorecen el mantenimiento de un flutter perimitral, que

es el flutter más frecuente tras una ablación de vvpp (72,75). Este desarrollo se realizó en colaboración con ingenieros biomédicos de la Universidad Politécnica de Valencia, integrados en la Unidad de Arritmias de nuestro centro.

4.2 Selección de la muestra

4.2.1 Grupo de pacientes con flutter atípico

Se incluyeron de manera ambispectiva todos los pacientes consecutivos sometidos a ablación de flutter atípico tras ablación de vvpp por radiofrecuencia en nuestro centro (Hospital Universitario y Politécnico La Fe) entre enero del año 2019 y mayo del año 2024, con independencia del navegador empleado.

Criterios de inclusión:

- Ser el primer procedimiento de ablación de flutter atípico de AI tras la ablación de vvpp.
- Haberse sometido a un único procedimiento de ablación de vvpp, sin líneas adicionales, por radiofrecuencia.
- Presencia de al menos un flutter atípico de AI sostenido mapeable o al menos con un diagnóstico claro del circuito.

Criterios de exclusión:

- Presentar líneas de ablación previas: haberse realizado ablación de FA más allá de las vvpp en el primer procedimiento. No se excluyeron los pacientes que presentaban ablación del ICT.
- Presentar múltiples flutter no mapeables (no sostenidos).

Aplicando estos criterios, se realizó una selección inicial de 88 pacientes. Tras la revisión exhaustiva de cada caso y la aplicación rigurosa de los criterios de inclusión y exclusión, el tamaño muestral definitivo del grupo a estudio quedó establecido en 50 pacientes (Figura 4).

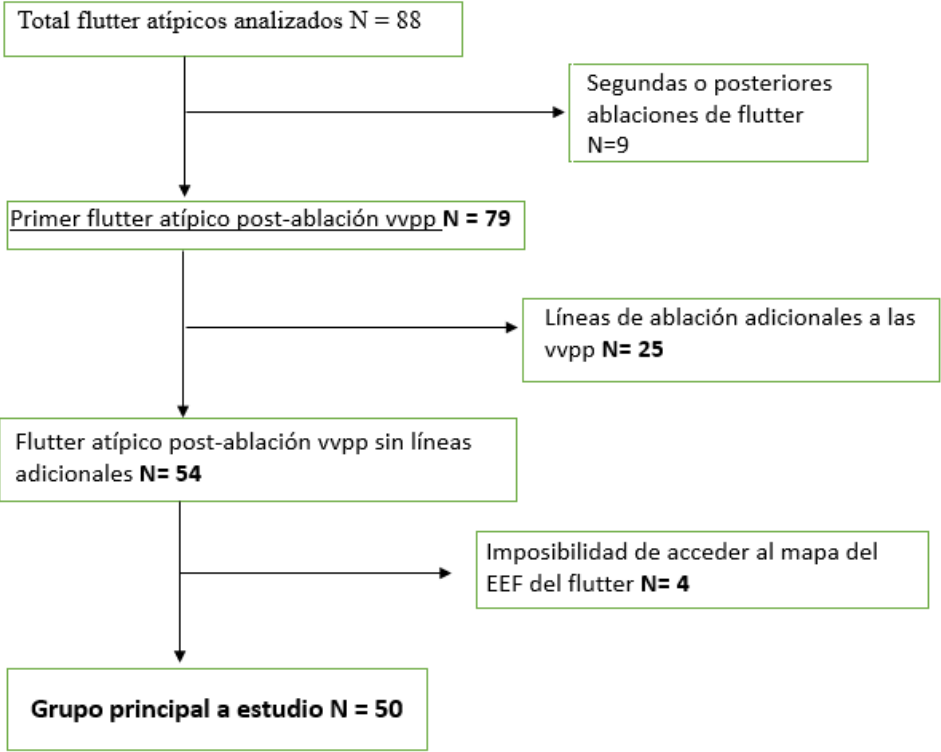


Figura 4: Diagrama de flujo selección de pacientes.

4.2.2 Grupo de pacientes con “redo” de FA

Se incluyeron de manera retrospectiva todos los pacientes consecutivos sometidos a reablación de FA en nuestro centro (Hospital Universitario y Politécnico La Fe) entre enero del año 2022 y enero del año 2024, con independencia del navegador empleado.

Criterios de inclusión:

- Ser el primer “redo” de FA
- Haberse sometido a un único procedimiento de ablación previo de vvpp por radiofrecuencia.

Criterios de exclusión:

- Presentar líneas de ablación previas: haberse realizado ablación de FA más allá de las vvpp en el primer procedimiento. No se excluyeron los pacientes que presentaban ablación del ICT.
- Haber presentado un flutter atípico tras la primera ablación de FA.

Aplicando estos criterios, la muestra final seleccionada en este grupo fue de 37 pacientes.

4.3 Variables estudiadas

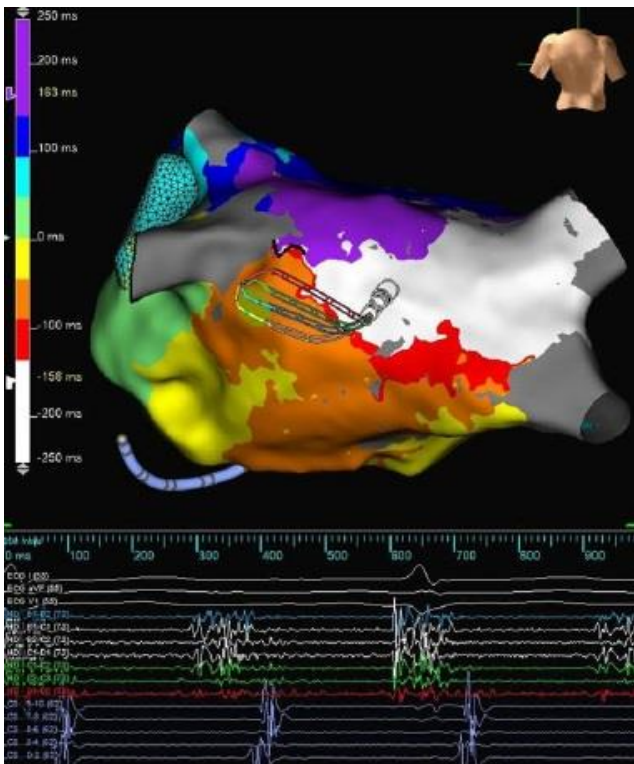
La recopilación de variables se realizó mediante la revisión sistemática de las historias clínicas electrónicas en Orion Clinic, los mapas electroanatómicos generados en los distintos sistemas de navegación utilizados —CARTO® (Biosense Webster), EnSite™ (Abbott) y Rhythmia™ (Boston Scientific)—, así como los informes de los procedimientos de ablación. En aquellos pacientes con estudios de imagen disponibles, se analizaron también las imágenes de tomografía computarizada (TAC) y resonancia magnética cardíaca (RMNc) empleados en la parte de simulación computacional.

Las variables recogidas tanto para la parte descriptiva como para la inferencia estadística son las siguientes:

- Variables clínicas: edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular (HTA, obesidad, DM, dislipemia, fumador, EPOC, SAHS, etc), fecha de ablación, cardiopatía, ablaciones previas, ablación ICT en el procedimiento, ablación ICT previa, cardioversiones (CVE), arteriopatía, cardiopatía isquémica, tabaquismo, congénitas, AIT/ictus, cirugía previa, tipo de cirugía, prótesis valvulares, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), CHA2DS2VASc, ACI, tipo de ACO, INR, medicación (IECA / ARA2, insulina, antidiabéticos orales (ADOs), betabloqueantes, calcio antagonistas, ISGLT2, estatinas, antiarrítmico, digoxina, etc), tipo de antiarrítmico, tipo FA original, tiempo entre ablación de vvpp y aparición FA/Flutter, tiempo entre ablación de vvpp y ablación FA/Flutter, etc.
- Analíticas: creatinina, filtrado glomerular, enzimas hepáticas, proBNP, PCR, bilirrubina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, CA-125, hemoglobina glicada, etc.
- Ecocardiográficas: FEVI, tamaño SIV, tamaño pared posterior, DTSVI, DTDVI, área AI, valvulopatía, etc.

- ECG: ritmo inicial, duración del qrs en milisegundos (mseg), duración de la onda P en ritmo sinusal previo al diagnóstico de la taquiarritmia, duración del intervalo pr. (Las medidas electrocardiográficas se evaluaron tanto mediante el algoritmo automático incorporado en el ecg como por medición manual).
- Mapa electroanatómico:
 1. Ritmo inicial
 2. Medidas anatómicas:
 - a. Volumen auricular.
 - b. Anchura y longitud pared posterior y pasillo posterior postablación previa.
 - c. Anchura istmo mitral postablación previa.
 3. Velocidad de conducción:
 - a. Velocidad media del circuito, y por regiones.
 - b. Velocidad mínima del circuito, y por regiones.
 - c. Velocidad máxima del circuito, y por regiones.
 4. Longitud de ciclo del flutter.
 5. Circuito del flutter, sentido de giro y número de bucles.
 6. Reconexión vvpp
 7. Área de la cicatriz:
 - a. Por remodelado
 - b. Postablación previa
 - c. Cicatriz total.
 8. Esfericidad.
- Seguimiento clínico:
 - a. Se consideró una recidiva la documentación en ECG de cualquier arritmia auricular de más de 30 segundos. Se distinguió entre FA y flutter.

- b. Se consideró flutter o FA permanentes cuando el paciente se dejó con la arritmia crónica de manera definitiva durante el seguimiento tras la ablación.
- c. El tiempo de seguimiento fue hasta la recidiva o hasta el último contacto médico (p. ej última visita en consultas externas) en caso de no haber presentado recurrencias arrítmicas.



4.4 Definiciones utilizadas

Clasificación del flutter atípico de AI tras ablación de vvpp:

- Reentrada anatómica: La reentrada se produce alrededor de una estructura anatómica de la AI, involucrando una gran área del tejido auricular sin establecer un punto de corte de tamaño específico. Basándonos en la barrera anatómica fija que empleaban, a partir del mapa de activación, estos circuitos se clasificaron:
 - a. Flutter perimitral: El circuito gira alrededor del anillo mitral. En función del sentido del giro puede ser perimitral horario o antihorario. Además puede presentar patrón en 8 alrededor de las vvpp (doble bucle) o un bucle único.
 - b. Flutter dependiente del techo: El circuito involucra el techo de la AI como parte esencial del circuito, recorriendo la pared posterior entre las vvpp. A su vez, se clasificó también en función del sentido del giro: Dependiente del techo en sentido horario (de anterior a posterior) y antihorario (de posterior a anterior).
- Reentradas no anatómicas: El circuito no involucra una estructura anatómica sino una cicatriz o un gap en una cicatriz realizada previamente.
 - a. Reentrada por escara: Si la reentrada involucra una zona de cicatriz no provocada.
 - b. Reentrada por gap: Si la reentrada está circunscrita a áreas pequeñas a través de una reconexión de una cicatriz provocada.

Terminología del procedimiento de ablación:

Los mapas de activación se analizaron de forma retrospectiva. Se registró el ritmo al inicio del procedimiento de ablación y se clasificó la taquicardia como:

- Flutter clínico: si el paciente presentaba flutter al inicio del procedimiento.
- Flutter inducido: si el paciente se encontraba en ritmo sinusal u otro ritmo.

El mismo criterio se aplicó a los casos de FA.

La longitud del ciclo del flutter se midió durante el procedimiento de ablación, utilizando las señales intracavitarias registradas por el catéter colocado en el seno coronario.

El volumen auricular se obtuvo del mapa de activación correspondiente. Su medición se realizó de la siguiente manera:

- En los procedimientos realizados con los sistemas Carto y Rhythmia, el volumen auricular se calculó automáticamente, excluyendo las venas pulmonares y la orejuela auricular, mediante el algoritmo propio de cada sistema.
- En los procedimientos llevados a cabo con Ensite X, el volumen se estimó manualmente, asumiendo una geometría cúbica de la aurícula.

Velocidades de conducción. Las velocidades de conducción media, la más lenta y la más rápida del circuito se evaluaron mediante los siguientes métodos:

- En el flutter perimitral: Se utilizaron isocronas de 20 milisegundos. La velocidad de conducción superior se calculó utilizando la anchura media de todas las isocronas perpendiculares al anillo mitral (la anchura de la isocrona, en mm, dividida por 20 mseg). La velocidad más lenta se calculó utilizando la anchura de la isocrona más estrecha dividida por 20 mseg. La velocidad más rápida se calculó utilizando la isocrona más ancha. También se anotó la localización anatómica de la velocidad más lenta (en la pared anterior, septal, inferior o istmo mitral izquierdo).

- En el flutter dependiente del techo, se utilizaron también isocronas de 20 milisegundos, dispuestas de forma perpendicular a las circunferencias que rodean a cada par de venas pulmonares. La velocidad media, mínima y máxima se calcularon empleando la misma estrategia que en el flutter perimitral.
- Para el resto de circuitos, se aplicó una metodología similar a la empleada en el flutter perimitral o en el dependiente del techo, según la localización del circuito reentrante.

Como método de validación de las velocidades de conducción obtenidas, también se midió la distancia entre dos puntos del mapa de activación, dividiéndola entre el tiempo de activación entre ambos puntos. La velocidad de conducción del pasillo de la pared posterior se calculó utilizando la distancia y el tiempo de activación entre dos puntos adquiridos: uno en el borde superior de las vvpp superiores y otro en el borde inferior de las vvpp inferiores. Para calcular la velocidad media del istmo mitral, los puntos se seleccionaron en la dirección de la onda de activación; los más comúnmente empleados fueron: uno en la cara inferior de la orejuela auricular izquierda y otro en el borde inferior de la vena pulmonar inferior izquierda.

Si en una misma zona (por ejemplo, región mitral), la diferencia entre isócronas (velocidad media) era mayor a 0,2 m/seg se etiquetó como conducción heterogénea, si era menor a 0,2m/seg como homogénea.

En los pacientes en FA la velocidad media, más rápida y mínima, se midió del mapa de activación en ritmo sinusal, al inicio (si llegaban al laboratorio en ritmo sinusal) o al final del procedimiento según estuviera disponible.

Propiedades EEF adicionales evaluadas:

1. Área de cicatriz alrededor de las vvpp (ablación de las vvpp), medida como valor absoluto y también como porcentaje del área total de la aurícula.
2. Área de cicatriz extrapulmonar o cicatriz por remodelado (excluyendo las venas pulmonares), medida como valor absoluto y también como porcentaje del área total de la aurícula.
3. Anchura de la pared posterior comprendida entre las lesiones de la corona de ablación alrededor de las venas pulmonares, así como la velocidad media de conducción a su través (pasillo posterior).
4. Anchura del istmo mitral lateral, comprendida entre las lesiones de la corona de ablación alrededor de las vvpp izquierdas y la zona del anillo mitral donde desaparecen las señales eléctricas auriculares (anillo mitral), y la velocidad media de conducción en esta zona.

Para la determinación del área cicatricial, así como para evaluar la anchura de la pared posterior y del istmo mitral, se empleó un umbral de voltaje de 0,5 mV.

Otra terminología: Líneas de ablación empleadas en el procedimiento.

Se definieron dos tipos de líneas de ablación en la aurícula izquierda:

- Línea mitral anterior: trazo entre el istmo mitral anterior y la vena pulmonar superior derecha (VPSD).
- Línea mitral lateral: trazo entre la vena pulmonar inferior izquierda (VPII) y el istmo mitral lateral (69,71).

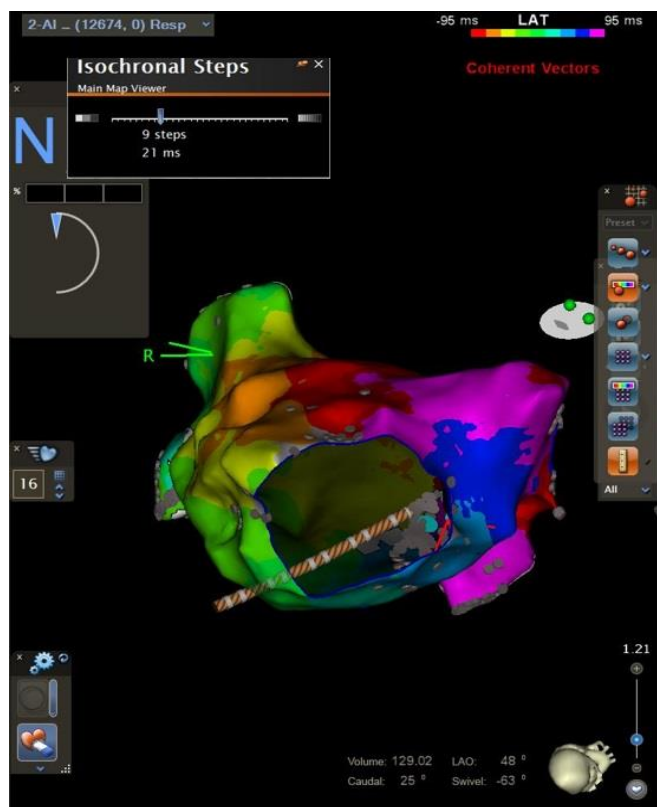


Figura 6: EEF del procedimiento de ablación de un caso de flutter perimitral, en el que se muestran las isócronas ajustadas a 21mseg alrededor del anillo mitral.

4.5 Metodología estadística

La información recogida se incorporó al programa Excel de Microsoft Office Professional Plus 2021. La información se registró en una única tabla ocupando más de 30.000 datos de información. Se comprobó la homogeneización de los datos y la ausencia de valores extremos erróneos. Tras esto, la información fue importada al programa SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 22.0) donde se realizó un etiquetado de las variables y se definió el tipo y la medida.

Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas (n y %). Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE) o, en su defecto, como mediana y rango intercuartílico (RI), dependiendo de la distribución de los datos. La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov (KS). Una diferencia estadísticamente significativa en esta prueba se interpretó como indicativa de una distribución no normal.

Para la comparación de medias entre dos grupos independientes que cumplieran con la condición de normalidad, se empleó la prueba t de Student, previa comprobación de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene. En caso de que no se cumplieran los supuestos de normalidad o cuando se analizaron medianas, se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Las comparaciones entre más de dos grupos se realizaron mediante análisis de varianza (ANOVA).

Las asociaciones entre variables categóricas se analizaron mediante la prueba de chi-cuadrado (χ^2) cuando las frecuencias esperadas fueron ≥ 5 , y mediante la prueba exacta de Fisher cuando fueron < 5 .

El análisis de supervivencia se llevó a cabo mediante el método de Kaplan-Meier, empleado para estimar la función de supervivencia y examinar la distribución del tiempo hasta la

ocurrencia de un evento. Las diferencias entre curvas de supervivencia según los niveles de una variable se evaluaron con la prueba de log-rank.

Para analizar correlaciones bivariadas, se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson, Spearman (ρ) y Kendall (τ -b), junto a sus respectivos niveles de significación. El coeficiente de Pearson se aplicó cuando existía evidencia de una relación lineal entre variables cuantitativas simétricas. En presencia de relaciones no lineales, datos no normalmente distribuidos o variables categóricas ordinales, se emplearon los coeficientes de Spearman y Kendall, adecuados para evaluar la asociación entre rangos.

El análisis multivariante se realizó mediante dos enfoques estadísticos. Para predecir la presencia o ausencia de un evento en función de diversas variables independientes, se empleó regresión logística binaria. Los coeficientes de regresión obtenidos permitieron estimar las odds ratios (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). La regresión de Cox se aplicó para generar un modelo predictivo para datos de tiempo de espera hasta el evento. El modelo generó una función de supervivencia que pronosticó la probabilidad de que se produjera el evento X en un momento dado T para determinados valores de las variables predictoras. Aquellas variables que alcanzaron significación estadística en el análisis univariado fueron incluidas posteriormente en el análisis multivariado para confirmar su efecto independiente.

Se consideró un valor de $p < 0,05$ como umbral para aceptar que hay una diferencia estadísticamente significativa. Los valores de p entre 0,05 y 0,1 se interpretaron como tendencia estadística, sin alcanzar significación.

Todos los análisis se realizaron utilizando el software IBM SPSS Statistics (versión 22.0). Los gráficos incluidos en este trabajo fueron generados mediante dicho programa y, en algunos casos, editados ligeramente con fines exclusivamente visuales.

4.6 Simulación en modelo in-silico biauricular

Se realizó un estudio complementario de simulación computacional de elementos finitos. Esta herramienta permitió evaluar la influencia de los diferentes factores electroanatómicos auriculares que aumentan la probabilidad de mantenimiento de un flutter auricular tras una ablación de vvpp, sin que este degenere en una FA o un cese de la actividad eléctrica.

4.6.1 Geometría auricular

Para realizar el presente trabajo, se desarrolló y empleó un modelo in-silico 3D que simula ambas aurículas. Para realizar dicho modelo se emplearon datos obtenidos por nuestro propio centro (la Unidad de Arritmias del Hospital Universitario y Politécnico La Fe) como los datos propios del Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (CI2B) de la Universidad Politécnica de Valencia, con los que trabajamos conjuntamente.

Se obtuvieron tres modelos biauriculares 3D a partir de imágenes de TAC de 3 pacientes con FA y con diferentes volúmenes auriculares, 100, 140 y 200 ml, que también diferían en sus índices de esfericidad —0,75, 0,6 y 0,88, respectivamente. El contorno endocárdico de la AI y derecha se delineó manualmente utilizando el software 3D Slicer. En la pared auricular segmentada, se generó una malla de elementos finitos 3D con un grosor heterogéneo de entre 0,9 y 5 mm, utilizando nuestro enfoque previamente desarrollado (105). En cada modelo, la orientación de las fibras miocárdicas se asignó utilizando datos publicados (106), tal y como se presenta en la Figura 7. Las mallas 3D consistían en un número de elementos hexaédricos, con los nodos resultantes teniendo una longitud media de arista de 0,3 mm. En cada nodo, se encuentra representado un modelo celular basado en el modelo de Courtemanche-Ramirez-Nattel del potencial de acción auricular humano, modificado para ajustarse a las propiedades clínicas del potencial de acción de pacientes con FA persistente (100,107).

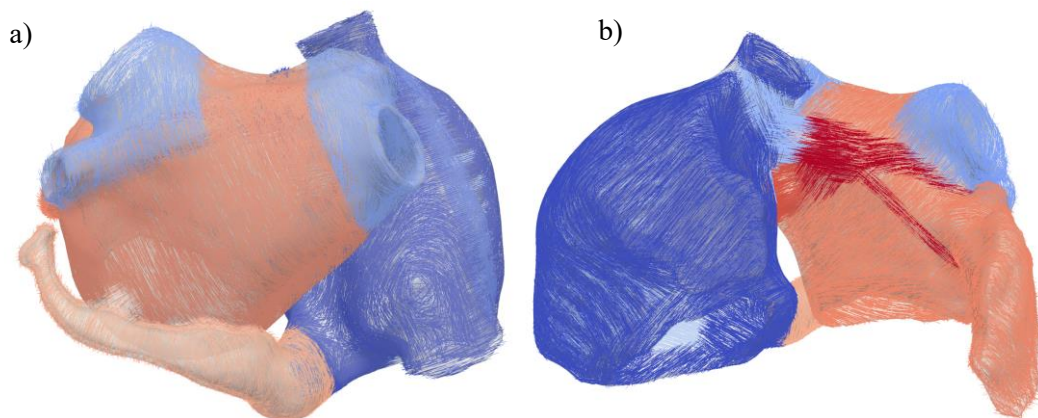


Figura 7: Representación de la dirección de fibras introducida en el modelo de 100 mL en visión posterior izquierda (a) y anterolateral (b).

4.6.2 Modelo matemático

Una vez contruidos los modelos anatómicos y estructurales, estos funcionaron como una aproximación del órgano gracias a los nodos y elementos que los conformaban. Por un lado, los nodos actuaban como células, donde se resuelven las ecuaciones diferenciales correspondientes a la actividad de los canales iónicos que rigen las distintas fases del potencial de acción de los cardiomiocitos. En el estudio, se emplearon las ecuaciones formuladas en el modelo electrofisiológico de Courtemanche (100), el cual ha sido empleado en una gran variedad de estudios computacionales y contempla 12 corrientes iónicas y un total de 21 variables de estado. A dicho modelo se le añadió la formulación de la corriente de potasio mediada por acetilcolina (IKAch) propia del modelo de Grandi (104), con el objetivo de representar con mayor exactitud la fase de repolarización del potencial. Por otro lado, la velocidad de conducción del tejido estaba condicionada por la difusión asignada a los elementos hexaédricos del modelo, conformados, por tanto, por 8 nodos. En total, se desarrollaron 3 modelos 3D biatriales conformados por una única capa con gran nivel de

detalle. Los modelos poseen el número de nodos y elementos representados en la Tabla 2, con lo que se obtuvo, para todos ellos, una resolución de 330 μm .

	100 mL	140 mL	200 mL
Nº nodos	1.851.520	1.893.314	3.178.670
Nº elementos	1.613.915	1.655.986	2.776.817

Tabla 2. Cantidad de nodos y elementos para cada una de las mallas de diferente volumen empleadas.

Sumando la actividad de cada uno de los canales y teniendo en cuenta la influencia de la membrana citoplasmática que actuaba como una capacitancia, se obtuvo el valor del potencial de membrana para cada instante de tiempo (establecido en 0,1mseg). Se representa tanto un ejemplo de las ecuaciones correspondientes a los canales iónicos como la ecuación del potencial de membrana en cada instante de tiempo en las Ecuaciones 1, 2 y 3.

$$I_{CaL} = g_{CaL} * df * f_{Ca} * (V_m - 65.0) \quad \text{siendo } g_{CaL} = 0.1238 \quad (1)$$

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kur} + I_{Kr} + I_{KS} + I_{CaL} \\ + I_{p,Ca} + I_{NaK} + I_{NaCa} + I_{b,Na} + I_{b,Ca} \quad (2)$$

$$dV/dt = \frac{-(I_{ion} + I_{st})}{C_m} \quad (3)$$

De esta forma resultó posible aproximar la morfología del potencial de acción, así como limitar el período refractario y el posible remodelado eléctrico del tejido.

Para poder procesar y analizar todos los datos extraídos de las mallas y realizar las simulaciones realizadas se precisó el uso de otros softwares de apoyo, como son:

Elvira: programa que utiliza el modelo monodominio anisotrópico para simular el comportamiento eléctrico del corazón. Para ello, obtiene la solución de dicho problema de elementos finitos resolviendo las ecuaciones diferenciales correspondientes al potencial de membrana y las corrientes de los canales iónicos para cada uno de los nodos de la malla. De esta forma es posible aproximar como sería la propagación de este potencial teniendo en cuenta las características de heterogeneidad introducidas, extraídas de datos anatómicos.

Paraview 5.12.0: es un software de código abierto que permite analizar y visualizar datos. Hace posible la representación gráfica de las mallas generadas, así como los resultados de las simulaciones aportados por Elvira.

Matlab R2023b: herramienta que permite crear códigos que desempeñen tareas de forma semiautomática. En el caso del presente trabajo, tras haber fijado las líneas de ablación deseadas resulta posible generar nuevos archivos con otras propiedades de elementos de forma casi automática. De esta forma, simplemente indicando las zonas de la estructura que se desean ablacionar, el programa encontrará a que elementos se corresponden y cambiará su material asignado por defecto a otro material con difusión nula.

4.6.3 Propiedades electrofisiológicas auriculares

Como se ha dicho previamente, en cada nodo, el modelo celular estaba representado por el modelo de Courtemanche-Ramirez-Nattel del potencial de acción auricular humano, modificado para ajustarse a los registros clínicos del potencial de acción en pacientes con FA persistente (100,107).

Se asignó una razón de anisotropía (σ_T/σ_L) de 3,5:10 (108). Las conexiones eléctricas entre la AD y la AI fueron el tabique interauricular y el haz de Bachmann. Se utilizó una razón de anisotropía de 1:10 para la región de la Cresta Terminal y el haz de Bachmann (109,110). Al

haz de Bachman se le asignó también una velocidad superior (1,8m/seg) y constante en todas las simulaciones (109,110).

Con respecto al período refractario asignado, se implementaron dos submodelos: uno homogéneo con una action potential duration at 90% (APD90) de 220 ms (111), y otro heterogéneo, en el cual la APD90 se redujo a 200 ms exclusivamente en las zonas alrededor de las válvulas (112). La APD90 del haz de Bachmann se estableció en 220mseg (109,110).

Para cada geometría auricular, se incorporaron y compararon tres tamaños de ablación distintos, generando pasillos de conducción posteriores de 30 mm (tamaño pequeño de ablación, G1), 20 mm (tamaño mediano de ablación, G2) y 10 mm (tamaño grande de ablación, G3).

4.6.4 Parámetros electroanatómicos estudiados

Para evaluar la contribución de la velocidad de conducción al mantenimiento del flutter perimitral, se asignaron valores de conductividad para generar diferentes patrones de velocidad de conducción. Se generaron cinco modelos hipotéticos con velocidades de conducción longitudinales de 0,8, 0,7, 0,5, 0,3 y 0,2 m/s. Además, se crearon dos modelos adicionales (modelos heterogéneos) basados en la velocidad media de conducción obtenida de los mapas de flutter perimitral de nuestra base de datos: un modelo con una velocidad de conducción longitudinal de 0,5 m/s asignada alrededor del anillo mitral, y un valor de 0,8 m/s aplicado al resto del tejido auricular, incluida la pared posterior; y otro modelo idéntico que incorpora un parche de velocidad de conducción de 0,3 m/s en la región septal adyacente a la válvula mitral. Se realizaron un total de 252 simulaciones para evaluar la capacidad de mantener un flutter perimitral. Para cada patrón de velocidad de conducción, se llevaron a cabo 36 simulaciones, cubriendo todas las combinaciones posibles de tres tamaños auriculares, dos perfiles de APD90, tres tamaños de ablación de las vvpp y dos zonas de inducción de arritmia. También se evaluó la influencia del índice de esfericidad.

Tras la evaluación de estos parámetros, se analizó la influencia de factores electrofisiológicos y estructurales adicionales. Estos incluyeron una disminución de la anisotropía (3,5/10 vs 4,5/10 vs 6/10) y un aumento del período refractario en 20 ms, tanto en modelos homogéneos como heterogéneos. Para evaluar la contribución de estos factores al mantenimiento del flutter perimitral, se realizaron simulaciones utilizando un modelo con un patrón realista de velocidad de conducción (0,5 m/s alrededor del anillo mitral y 0,8 m/s en el resto de la aurícula). Las simulaciones se llevaron a cabo en los tres modelos biauriculares, cada uno con tres tamaños diferentes de ablación, bajo condiciones estándar de período refractario (200–220 ms), en distribuciones tanto homogéneas como heterogéneas, y con una razón de anisotropía base de 3,5:10. En cada simulación, únicamente se modificó el parámetro a estudio.

También se evaluó el impacto de la presencia de un gap de conducción de 2mm dentro de una línea de bloqueo simulada en el istmo mitral lateral. Para analizar la contribución de este factor al mantenimiento del flutter perimitral, se realizaron simulaciones utilizando un modelo con un patrón realista de velocidad de conducción (0,5 m/s alrededor del anillo mitral y 0,8 m/s en el resto de la aurícula), así como modelos con velocidades de conducción uniformes de 0,7 y 0,5 m/s.

4.6.5 Protocolo de inducción y simulación

El objetivo fue evaluar la influencia de distintas variables anatómicas y electrofisiológicas en el mantenimiento de un flutter perimitral sin que degenera en FA ni cese la actividad eléctrica, durante, al menos, 3 segundos de simulación.

La inducción de la arritmia se logró aplicando una diferencia de potencial en una región de tejido adyacente al anillo mitral hacia la aurícula, orientada en paralelo a este, y permitiendo posteriormente que la activación evolucionara libremente. Esta maniobra se realizó en cada modelo desde dos sitios distintos: uno anterior y otro septal.

Se realizaron una gran cantidad de simulaciones (cientos), cada una de ellas con una duración de cálculo desde que se inicia la preparación hasta que se ejecuta de 5h de promedio. Las diferentes simulaciones fueron independientes entre ellas.

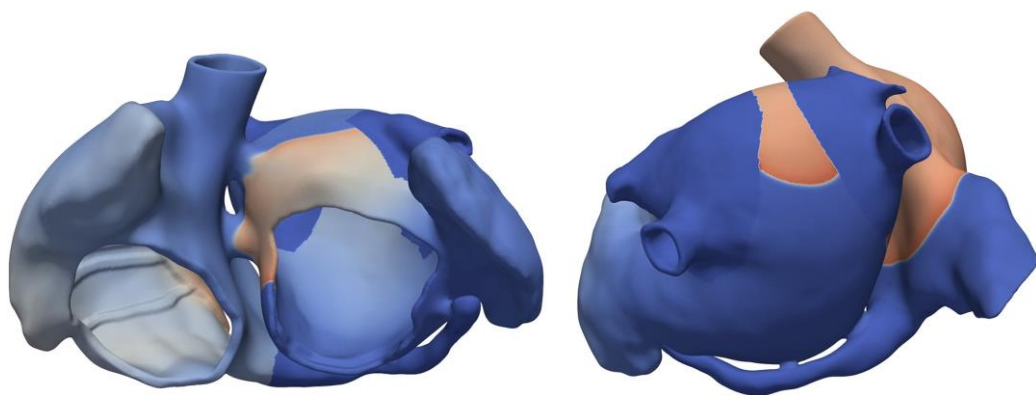


Figura 8. Ejemplo de mapa tras una simulación, visión anterior y posterior de las aurículas.

5 RESULTADOS

5.1 Características clínicas de los pacientes con flutter atípico postablación de vvpp

Se analizaron 79 pacientes con una primera ablación de flutter atípico tras ablación de FA. 54 pacientes se habían sometido a una ablación de vvpp exclusiva (sin líneas de ablación adicionales), en 4 casos no se pudo acceder al mapa del estudio EEF, los 50 restantes forman el grupo principal a estudio.

Los 50 pacientes analizados, presentaron una edad media de 62 años, siendo 32 de ellos varones (64%). Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban cardiopatía estructural (un 52%). La comorbilidad más frecuente fue la HTA (56%). El IMC medio fue de 28,8 kg/m².

Cardiopatía estructural

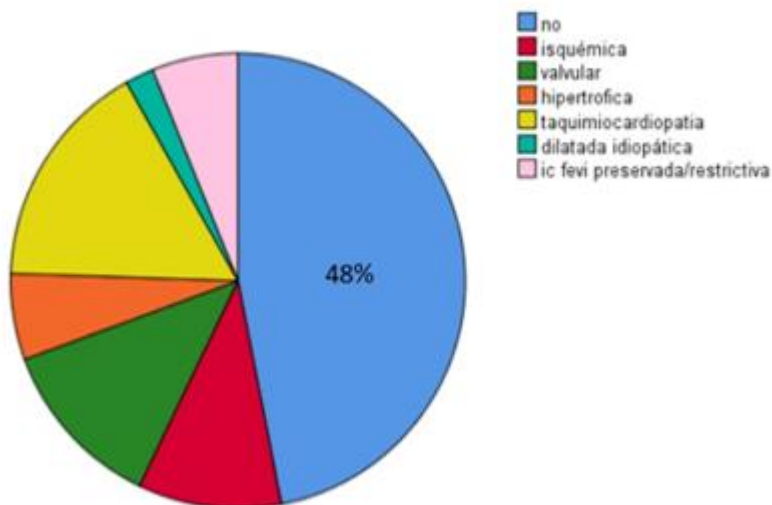


Figura 9: Porcentajes de los distintos tipos de cardiopatías (o ausencia de esta) en el grupo principal, representados en forma de gráfico circular tipo “pie chart”.

El 63,3% de los pacientes tomaban fármacos antiarrítmicos. En cuanto a los parámetros ecocardiográficos, el 78% de los pacientes presentaban la AI dilatada, con un diámetro anteroposterior medio de la AI en la muestra de 43,2mm y un área media de 29cm².

Características basales y clínicas de los pacientes con flutter atípico post-ablación de vvpp sin líneas adicionales.	
	Grupo principal a estudio N = 50
Edad (años)*	62,13 ± 10,76
Sexo varón (n,%)	32 (64)
Patología de base (n,%)	
Sin cardiopatía de base	24 (48)
Cardiopatía de base:	26 (52)
MCD no isquémica	2 (4)
MC isquémica	5 (10)
Valvulopatías	6 (12)
Aorta bicúspide	1 (14,2)
IM moderada o severa	2 (28,4)
Estenosis mitral	1 (14,2)
Insuficiencia aórtica	0
Insuficiencia tricúspide severa	1 (14,2)
Polivalvulopatía	1 (14,2)
Arritmia	8 (16)
MCH	4 (8)
IC FEVI preservada o patología restrictiva	1 (2)
Comorbilidades (n,%)	
Hipertensión arterial	27 (56)
Diabetes mellitus	13 (26)
EPOC	4 (8)
Dislipemia	26 (54)
Obesidad	21 (42)
SAHS	10 (20)
Arteriopatía periférica	4 (8)
AIT/Ictus	5 (10)
Peso (kg)*	80,88 ± 14,4
Talla (cm)*	167,4 ± 9,5
IMC (kg/m2)*	28,87 ± 4,0
Tabaquismo (n,%)	
Nunca fumador	35 (71,4)
Exfumador	5 (10,2)
Fumador activo	9 (18,3)
Episodio de insuficiencia cardíaca (n,%)	12 (24)
Cirugía cardíaca previa (n,%)	3 (6)
Prótesis valvular (n,%)	4 (8)
CHA2DS2-VASc (n,%)	
0	4 (8)
1	15 (30)
2	11 (22)
3	5 (10)

4	10 (20)
5 o más	5 (10)
Anticoagulación (n,%)	
Sin anticoagular	6 (12)
AVK	3 (6)
ACOD	41 (82)
Tratamiento médico basal (n,%)	
IECA/ARA-2	17 (35,4)
Betabloqueante	41 (85,4)
Calcio-antagonista	4 (8,3)
Estatinas	24 (50)
ADOs	12 (25)
Tratamiento antiarrítmico (n,%)	
Sin tratamiento	18 (36,7)
Con tratamiento:	31 (63,3)
Amiodarona	16 (51,6)
Flecainida	12 (38,7)
Sotalol	2 (6,4)
Dronedarona	1 (3,2)
Parámetros analíticos*	
Creatinina (mg/dL)	0,99 ± 0,33
Filtrado glomerular(mL/min)	77,2 ± 21,3
proBNP(pg/mL)	2136 ± 2720
PCR(mg/dL)	11,8 ± 21
Parámetros ecocardiográficos*	
SIV(mm)*	11 ± 1,8
PP(mm)*	10 ± 2
FEVI(%)*	57,6 ± 9,9
FEVI <40% (n,%)	4 (8)
DTDVI(mm)*	50,3 ± 6,27
DTSVI(mm)*	35,5 ± 6,63
Diámetro AI(mm)*	43,2 ± 6,9
AI dilatada (n,%)	34 (78)
Área AI*	29 ± 7,1
*Media y desviación estándar (n/%) número de casos y porcentaje correspondiente Abreviaturas: ACOD: anticoagulantes orales directos; ADO: antidiabéticos orales; AIT: accidente isquémico transitorio; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; MCD: Miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; NT-ProBNP: Fracción terminal del péptido cerebral natriurético; SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño; VVPP: venas pulmonares.	

Tabla 3: Características basales y clínicas de los pacientes del grupo principal a estudio.

5.1.1 Comparación de las características clínicas entre los distintos tipos de flutter atípico

Las características basales y clínicas del grupo principal han sido analizadas y comparadas por tipo de circuito de flutter atípico en AI. Destacan las diferencias estadísticamente significativas encontradas en el sexo de los pacientes con un predominio de varones en el grupo de flutter perimitral (22 pacientes de 31, 70,9%), frente a un 100% de mujeres en los pacientes con reentrada alrededor de escara. El grupo con mayor cardiopatía estructural fue el de reentrada por escara con un 75% de pacientes con patología frente a los 0 pacientes en el grupo de reentrada por gap. El grupo de flutter dependiente del techo mostró una elevada prevalencia de miocardiopatía hipertrófica (MCH), presente en 4 de los 9 pacientes.

También hay una tendencia a un mayor peso e IMC en los pacientes con reentrada por escara frente al resto de grupos, no obstante, esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

En cuanto a los parámetros analíticos, el proBNP se encontró más elevado en el grupo de flutter alrededor de cicatriz (2115 de media) frente al grupo de flutter perimitral (824 de media) que presentó la cifra más baja de los cuatro grupos. Ecocardiográficamente, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el área AI siendo de 23,3cm² en el grupo de flutter dependiente del techo frente a un 36,6cm² en el grupo de reentrada por escara.

En resumen, el grupo de flutter perimitral estaba formado por un mayor número de hombres frente al resto de grupos donde las mujeres fueron más numerosas. El grupo de reentrada por escara presentó un mayor número de pacientes con cardiopatía estructural y una tendencia a un IMC superior al resto de grupos, además estos pacientes presentaron mayores cifras de proBNP y mayor dilatación de AI en cm² que el resto de circuitos.

Características basales y clínicas por tipo de flutter atípico dentro del grupo principal					
	Perimitral n=31	Techo n=9	Reentrada por gap n=5	Reentrada por escara n=4	p-valor
Edad (años)*	63,5 ± 9,3	60,7 ± 13,2	59 ± 5,4	68,5 ± 7,1	NS
Sexo varón (n,%)	22 (70,9)	4 (44,4)	2 (40)	0 (0)	0,023
Patología de base (n,%)					NS
Sin cardiopatía de base	17 (54,8)	3 (33,3)	5 (100)	1 (25)	0,048
Con cardiopatía de base	14 (45,1)	6 (66,6)	0	3 (75)	0,039
MCD no isquémica	1 (7,2)	-	-	-	
MC isquémica	3 (21,4)	-	-	1 (33,3)	
Valvulopatías	2 (14,3)	2 (33,3)	-	1 (33,3)	
Arritmica	4 (28,6)	-	-	1 (33,3)	
(taquimiocardiopatía)					
MCH	1 (7,2)	4 (66,6)	-	-	
IC FEVI preservada o patología restrictiva	3 (21,4)	-	-	-	
Comorbilidades (n,%)					NS
Hipertensión arterial	19 (61,2)	5 (55,5)	1 (20)	2 (50)	
Diabetes mellitus	8 (25,8)	2 (22,2)	0	2 (50)	
EPOC	0	0	0	1 (25)	
Dislipemia	18 (58,1)	3 (33,3)	2 (40)	3 (75)	
Obesidad	14 (45,1)	4 (44,4)	0	2 (50)	
SAHS	5 (16,1)	3 (33,3)	0	1 (25)	
AIT/Ictus	3 (9,6)	1 (11,1)	0	0	
Peso (kg)	81,6 ± 14,1	82,8 ± 16,4	74 ± 9,8	88,6 ± 7,2	0,063
Talla (cm)	168 ± 9,2	170 ± 11,2	162 ± 10,2	167 ± 7,9	NS
IMC (kg/m2)	28,7 ± 3,3	28,3 ± 4,5	28,1 ± 3,4	31,7 ± 5,2	0,088
Anticoagulado (n,%)	27 (87,1)	7 (77,7)	4 (80)	4 (100)	NS
Tratamiento médico basal (n,%)					NS
Betabloqueante	27 (87,1)	8 (88,8)	3 (60)	4 (100)	
Calcio-antagonista	3 (9,6)	1 (11,1)	-	1 (25)	
Tratamiento antiarrítmico (n,%)					NS
Sin tratamiento	8 (25,8)	5 (55,5)	2 (40)	3 (75)	
Con tratamiento	23 (74,1)	4 (44,4)	3 (60)	1 (25)	
Amiodarona	10 (43,4)	2 (50)	1 (33,3)	-	
Flecainida	12 (52,1)	2 (50)	2 (66,6)	1 (100)	
Otros	1 (4,3)	-	-	-	

Parámetros analíticos, ecocardiográficos y ECG					
Creatinina (mg/dL)*	0,95 ± 0,18	0,89 ± 0,19	0,91 ± 0,24	1,31 ± 0,49	NS
Filtrado glomerular(mL/min)*	78,8 ± 16,5	79,6 ± 18,7	76,7 ± 20,1	64,5 ± 25,9	NS
proBNP(pg/mL)*	824 ± 640	1292 ± 1120	1301 ± 1023	2115 ± 1132	0,039
PCR(mg/dL)*	15 ± 23	3 ± 7,3	3,6 ± 3,5	5,4 ± 4,1	NS
SIV(mm)*	11,6 ± 1,6	14,1 ± 5,3	9,7 ± 2,1	11,5 ± 1,8	NS
PP(mm)*	10,2 ± 2,3	11,4 ± 1,2	9,4 ± 1,8	10 ± 1,4	NS
FEVI(%)*	60,2 ± 6,1	58,8 ± 4,3	61 ± 8,7	56 ± 11,8	NS
Diámetro AI(mm)*	42,5 ± 4,2	40,6 ± 5,6	42 ± 5,6	43,5 ± 5,1	NS
AI dilatada (n,%)	22 (70,9)	5 (55,5)	3 (60)	4 (100)	NS
Área AI*	27,8 ± 6,9	23,3 ± 5,8	33,9 ± 5,5	36,6 ± 9,3	0,037
Duración de la P en RS previo al diagnóstico de la taquiarritmia (mseg)*	94 ± 23	82 ± 24	100 ± 26	103 ± 29	NS
Duración PR (mseg)	190 ± 32	201 ± 27	178 ± 20	179 ± 25	NS
Duración QRS antes de la ablación (mseg)	104 ± 14	99 ± 11	97 ± 7	100 ± 11	NS
QRS (n,%)					NS
Estrecho	23 (74,1)	7 (77,7)	5 (100)	3 (75)	
Ancho	8 (25,8)	2 (22,2)	-	1 (25)	
*Media y desviación estándar (n/%) número de casos y porcentaje correspondiente Abreviaturas: AI: Aurícula izquierda; AIT: Accidente isquémico transitorio; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: Fibrilación auricular; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FEVD: Fracción de eyección del ventrículo derecho; IC: Insuficiencia cardíaca; MC: Miocardiopatía; MCD: Miocardiopatía dilatada; MCH: Miocardiopatía hipertrófica; NT-ProBNP: Fracción terminal del péptido cerebral natriurético; PP: pared posterior; RS: ritmo sinusal; SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño; SIV: Septo interventricular					

Tabla 4: Características basales y clínicas de los pacientes del grupo principal a estudio por tipo de circuito de flutter.

5.2 Características clínicas de la arritmia y mapa electroanatómico

En los pacientes con un primer episodio de flutter atípico tras ablación de vvpp sin líneas adicionales el tipo de flutter más frecuente fue el perimitral, presente en 31 pacientes (lo que representa un 62% de los casos). El sentido del giro alrededor del anillo mitral fue antihorario en 19 pacientes (58,1%). El segundo circuito fue el dependiente del techo con un total de 9 pacientes (18%).

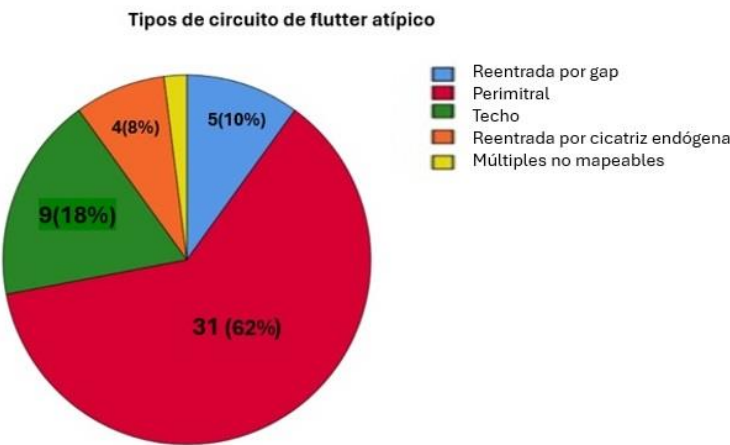


Figura 10: Porcentajes de los distintos tipos de circuito de flutter atípico, representados en forma de gráfico circular tipo “pie chart”.

El tiempo medio entre el procedimiento de ablación de vvpp inicial y la ablación del primer episodio de flutter atípico fue de 30,5 meses. Un 54% de los pacientes acudieron al procedimiento en flutter atípico, un 26% en ritmo sinusal.

El volumen auricular medio fue de 151,3mL. La longitud de ciclo del circuito de flutter fue de 298mseg de media, y la velocidad media en la pared posterior de 0,72m/s.

En 26 de los pacientes se encontraron áreas de cicatriz en la AI además de las zonas aisladas alrededor de las vvpp, siendo la zona de mayor cicatriz la correspondiente a la región anterior en un 34,6% de los casos. 30 pacientes presentaron reconexión de las vvpp (60% de los casos), con una única vena reconectada como hallazgo más frecuente (36,6%). Por tanto, en un 40% de los flutter atípico todas las vvpp estaban correctamente aisladas.

El procedimiento de ablación del flutter fue efectivo en un 88% de los casos y en 18 casos (36%) se reablacionaron las vvpp.

Características clínicas de la arritmia, ECG y mapa electroanatómico.	
	Pacientes con flutter atípico tras Procedimiento de ablación de FA n= 50
Tipo FA original (n,%)	
Paroxística	24 (48)
Persistente	26 (52)
Indicación inicial reablación (n,%)	
Recaída en FA	11 (22)
Aparición de flutter	24 (48)
Recaída en FA y aparición de flutter	14 (28)
Cardioversiones previas al procedimiento de ablación de flutter atípico (n,%)	41 (82)
Tiempo entre ablación de vppp y aparición FA/Flutter (meses)*	20,6 ± 16,3
Tiempo entre ablación de vppp y ablación flutter atípico (meses)*	30,5 ± 19,4
Duración de la P en ritmo sinusal previo a la ablación flutter atípico (mseg)*	97,2 ± 24,1
Duración PR (mseg)*	188,9 ± 32,9
Duración QRS justo antes del procedimiento de ablación (mseg)*	107,8 ± 24,5
QRS (n,%)	
Estrecho	37 (74)
Ancho	13 (26)
Ritmo al inicio del procedimiento (n,%)	
Sinusal	13 (26)
Flutter típico	2 (4)
Flutter atípico	27 (54)
FA	8 (16)
Tipo de circuito (n,%)	
Perimitral	31 (62)
Techo	9 (18)
Reentrada por gaps	5 (10)
Reentrada alrededor cicatriz endógena	4 (8)
Múltiples no mapeables	1 (2)
Circuito perimitral (n,%)	
Con 8	30 (96,7)
Sin 8	1 (3,3)
Perimitral: giro alrededor anillo mitral (n,%)	
Antihorario	18 (58,1)
Horario	13 (41,9)
Escara AI (n,%)	26 (52)

Zona de mayor cicatriz (n,%)	
Anterior	9 (34,6)
Istmo mitral	3 (11,5)
Septal	8 (30,7)
Posterior	4 (15,3)
Inferior	1 (3,8)
Volumen AI (mL)*	151,3 ± 48,8
Área AI en mapeo (cm2)*	166,6 ± 38,1
Longitud de ciclo (mseg)*	298 ± 74,48
Velocidad pared posterior (m/s)*	0,71 ± 0,32
Reconexión vvpp (n,%)	30 (60)
¿Cuántas venas reconectadas? (n,%)	
1	11 (36,6)
2	8 (26,6)
3	7 (23,3)
4	4 (13,3)
¿Qué venas están reconectadas? (n,%)	
Derecha(s)	10 (33,3)
Izquierda(s)	7 (23,3)
Ambos lados	13 (43,3)
Cicatriz alrededor VVPP (%)#	
Izquierdas (cm2)	11,5 ± 1,8
Derechas (cm2)	12,4 ± 2,1
Cicatriz endógena (%)#	14,6 ± 2,2
Porcentaje cicatriz respecto al total de la AI*	41,7 ± 20,3
Ablación efectiva (n,%)	44 (88)
Ablación de ICT (n,%)	7 (14)
Reablación vvpp (n,%)	18 (36)
* Media y desviación estándar (n/%) número de casos y porcentaje correspondiente # en porcentaje respecto al total de la aurícula Abreviaturas: AI: aurícula izquierda; FA: fibrilación auricular; ICT: istmo cavotricuspidé; VVPP: venas pulmonares.	

Tabla 5: Características clínicas de la arritmia y del mapa electroanatómico.

5.2.1 Comparación de los mapas electroanatómicos y características clínicas de los distintos tipos de flutter atípico

Las características electroanatómicas y clínicas de la arritmia también se han analizado segmentadas por tipos de circuitos.

El primer episodio de flutter tras la ablación de la FA original apareció de forma más precoz en el flutter dependiente del techo (4,5 meses de mediana) y en la reentrada por gap (5 meses de mediana), frente a los pacientes con flutter perimitral y reentrada por escara (a los 11 y 24 meses de mediana respectivamente). De forma concordante la ablación se llevó a cabo más precozmente en flutter del techo y reentrada por gap. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

El volumen de la AI fue mayor en los pacientes con reentrada por escara (187mL) y menor en las reentradas por gap (133mL, $p = 0,024$).

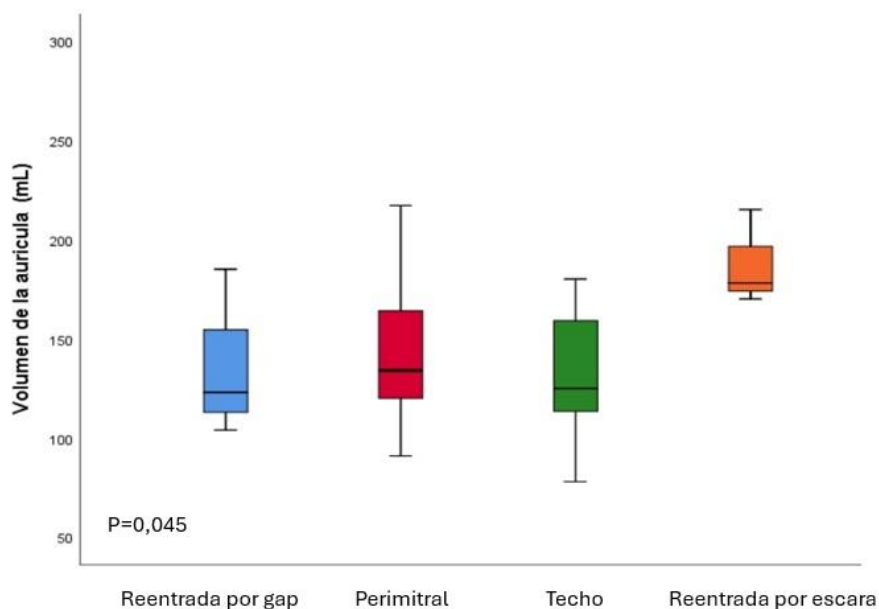


Figura 11: Diferencia de volumen de la AI clasificando por tipos de circuitos en los pacientes con flutter atípico.

Respecto al estudio de las velocidades y la longitud de ciclo de cada circuito, el flutter perimitral presentó una tendencia no significativa a tener una frecuencia auricular más rápida (262mseg). El resto de circuitos presentaron frecuencias auriculares más lentas, en el caso de las reentradas por gap y por cicatriz puede deberse a una velocidad de conducción media más lenta (velocidad media perimitral 0,53m/seg vs 0,41m/seg vs 0,23m/seg; $p=0,028$). En el flutter dependiente del techo su longitud de ciclo fue más lenta (309mseg) pero con una velocidad de conducción similar (velocidad perimitral 0,53m/seg vs 0,51m/seg, $p>0,1$) por lo que se puede atribuir a que presenta un circuito más largo que el perimitral (Figura 12 y 13).

En cuanto a la localización de la zona más lenta los flutter del techo, gap y alrededor de escara mostraron una velocidad mínima significativamente más lenta que el perimitral. Esto puede reflejar la presencia de istmos de conducción lenta en estos tipos de flutter frente al

perimitral. En los flutter del techo la localización de la velocidad mínima fue variable: en 4 casos en el techo/pared posterior, en 2 casos en el istmo mitral y 1 caso en el septo. En el flutter perimitral, la velocidad mínima se encontró en el septo en el 54%, anterior en el 16% e istmo mitral en el 9,7%.

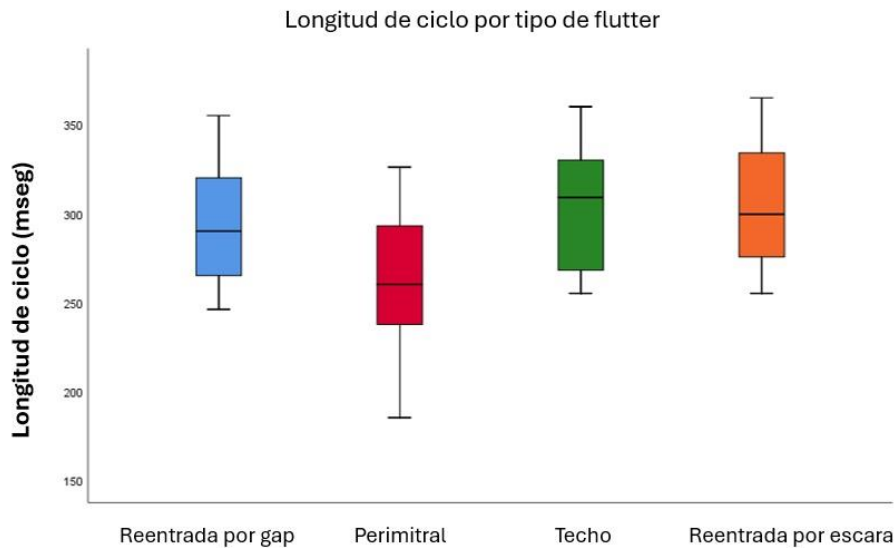


Figura 12: Comparación de la longitud de ciclo del circuito por tipo de flutter.

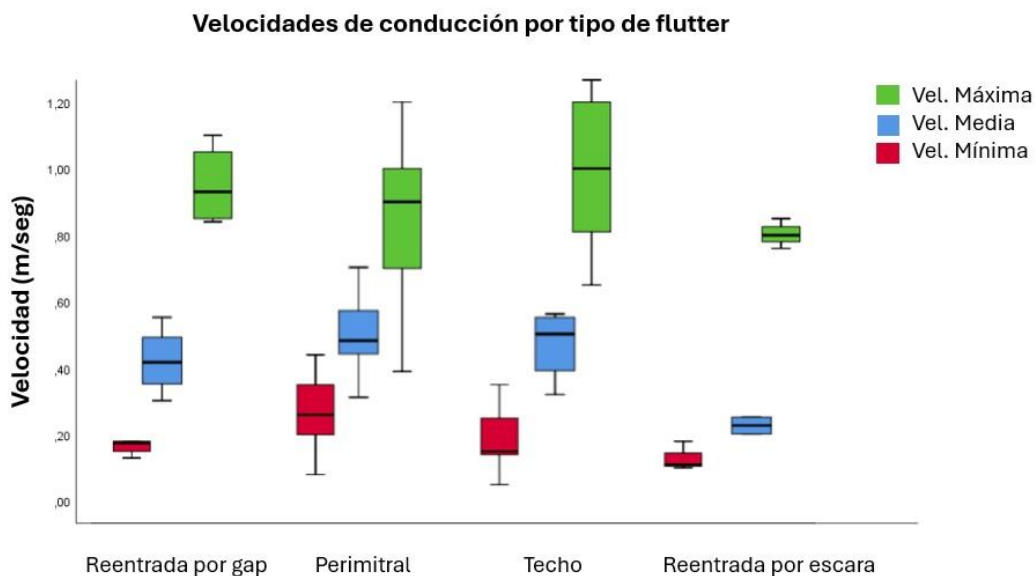


Figura 13: Comparación de la velocidad mínima, media y máxima por tipo de flutter.

Las velocidades en estructuras anatómicas específicas, como el istmo mitral y la pared posterior, mostraron diferencias según el tipo de flutter. Los pacientes con flutter alrededor de una escara mostraron una tendencia a presentar las velocidades más lentas en las dos localizaciones. El flutter dependiente del techo presentó una velocidad significativamente más lenta en la pared posterior frente al flutter perimitral y por gaps (0,59m/seg vs 0,76m/seg vs 0,96m/seg; $p=0,028$).

Respecto a los aspectos anatómicos auriculares: las aurículas de los pacientes con flutter perimitral mostraron un istmo mitral más estrecho que en flutter del techo (14mm vs 23mm, $p=0,042$). Además, de manera destacada el flutter dependiente del techo presentó un pasillo en la pared posterior significativamente más estrecho que el resto de circuitos (7,1mm vs 18,2mm vs 16,6mm vs 17mm; $p=0,007$).

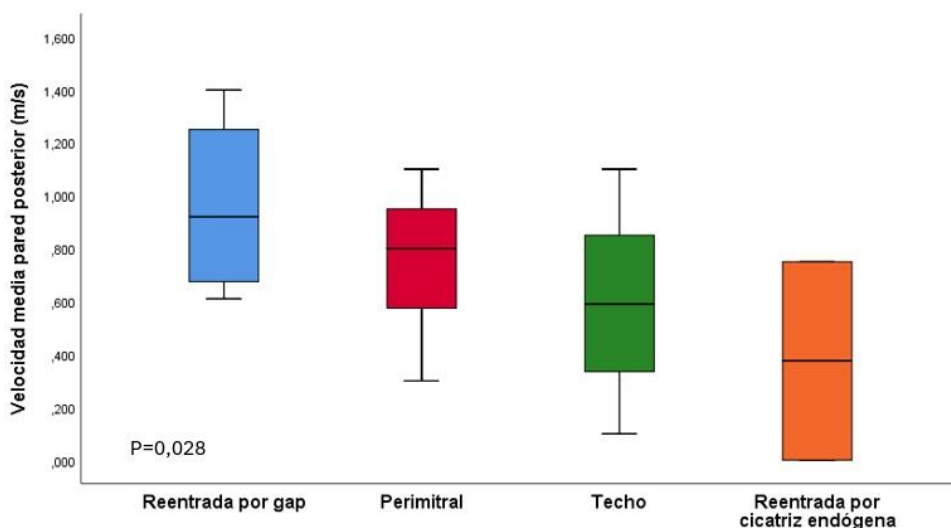


Figura 14: Comparación de la velocidad en la pared posterior en los distintos tipos de circuitos de flutter atípico.

Respecto al tamaño de la cicatriz, como cabe esperar fue mayor en el flutter por escara y menor en la reentrada por gaps. Los grupos perimitral y techo fueron intermedios y similares en cuanto a la carga de cicatriz.

Como es lógico, todos los pacientes con reentrada por gap tuvieron reconexión de alguna vena pulmonar. Llama la atención el alto porcentaje de reconexión en pacientes con flutter perimitral (54,8%) flutter del techo (55%) y por escara (75%).

En resumen, el flutter dependiente del techo y por reentrada por gap aparecen antes tras la ablación de las vvpp, y tienen AI con menos escara y menos dilatadas que los otros tipos.

Esto sugiere que puedan asociarse con factores relacionados con el propio procedimiento de ablación de vvpp, en el caso del circuito del techo el dejar un pasillo en la pared posterior muy estrecho (ancho mínimo de la pared posterior a 0,5mV de voltaje significativamente menor que en el resto de circuitos) y en la reentrada por la reperfmeabilización de zonas aisladas o un aislamiento incompleto en el primer procedimiento. El flutter perimitral presentó una longitud de ciclo más rápida con velocidades más uniformes, lo que indica que puede no precisar de un istmo crítico para su aparición.

Los pacientes con reentrada por escara presentaron las AI de mayor volumen y las velocidades medias y mínimas más bajas, incluyendo la velocidad más lenta en la pared posterior junto al flutter dependiente del techo. También mostraron la mayor longitud en pared posterior probablemente porque el volumen de la AI fue mayor, pero con anchura mínima similar al flutter perimitral y reentrada por gap. Además, su porcentaje de cicatriz respecto a la AI fue el más elevado. Podemos afirmar que los pacientes con flutter por reentrada en una escara tienen las AI más patológicas.

Mapeo electroanatómico y características clínicas de la arritmia por tipo de flutter					
	Perimitral n=31	Techo n=9	Reentrada por gap n= 5	Reentrada por escara n=4	p-valor
Tipo FA original (n,%)					NS
Paroxística	17 (54,8)	6 (66,6)	3 (60)	2 (50)	
Persistente	14 (45,2)	3 (33,3)	2 (40)	2 (50)	
Tiempo entre ablación de vvpp y aparición FA/Flutter (meses)#	11± 26	4,5 ± 4,5	5 ± 16	24 ± 22	0,032
Tiempo entre ablación de vvpp y siguiente ablación (meses)#	34 ± 29	13,0 ± 19	5,5 ± 14	41 ± 31	0,045
Procedimiento de ablación					NS
Flutter inducido	11 (35,4)	3 (33,3)	2 (40)	2 (50)	
Flutter clínico (llega en flutter)	20 (64,5)	6 (66,6)	3 (60)	2 (50)	
Escara AI (n,%)	16 (51,6)	4 (44,4)	1 (20)	4 (100)	0,043
Procedimiento de ablación flutter atípico:					
Volumen AI (mL)	152 ± 47	138 ± 33	133 ± 35	187 ± 29	0,045
Longitud de ciclo (mseg)	262 ± 62	309 ± 71	295 ± 52	302 ± 58	NS
Velocidad media (m/s)	0,53 ± 0,14	0,51 ± 0,17	0,41 ± 0,14	0,23 ± 0,06	0,028
Velocidad mínima (m/s)	0,25 ± 0,09	0,19 ± 0,09	0,18 ± 0,05	0,11 ± 0,07	0,012
Velocidad máxima (m/s)	0,91 ± 0,32	1,01 ± 0,47	0,96 ± 0,2	0,81 ± 0,26	NS
Dispersión velocidad; diferencia entre mínima y máxima (m/s)	0,63 ± 0,32	0,84 ± 0,46	0,70 ± 0,21	0,88 ± 0,30	NS
Longitud istmo mitral (mm)*	30,6 ± 6,4	24,1 ± 6,7	24,5 ± 5,4	32 ± 5,7	NS
Ancho anatómico istmo mitral (mm)*	23,6 ± 8,4	26,6 ± 6,5	19,5 ± 6,5	24 ± 5,7	NS
Anchura mínima istmo mitral (mm)*	14,6 ± 9,2	23,5 ± 8,8	15,8 ± 7,3	13,6 ± 11,2	NS
Velocidad media istmo mitral (m/s)*	0,49 ± 0,2	0,66 ± 0,28	0,64 ± 0,47	0,51 ± 0,14	NS
Longitud PP (mm)*	32,9 ± 6,8	36,2 ± 9,9	30 ± 5	38 ± 6,4	NS
Anchura mínima PP(mm)*	18,2 ± 11	7,1 ± 9,4	16,6 ± 13	17 ± 8,7	0,007
Velocidad media PP (m/s)	0,76 ± 0,33	0,59 ± 0,31	0,96 ± 0,35	0,37 ± 0,42	0,028

Reconexión vvpp (n,%)	17 (54,8)	5 (55,5)	5 (100)	3 (75)	NS
¿Cuántas venas reconectas?					NS
1	7 (41,1)	2 (40)	2 (50)	1 (33,3)	
2	7 (41,1)	1 (20)	-	2 (66,6)	
3	2 (11,7)	2 (20)	1 (25)	-	
4	1 (5,8)	0	1 (25)	-	
Cicatriz alrededor VVPP(%)#					
Izquierdas (cm2)	12,1 ± 0,9	11,5 ± 1,0	10,8 ± 3,4	9,9 ± 2,1	NS
Derechas (cm2)	12,7 ± 1,2	13,3 ± 1,3	10,7 ± 3,5	11,1 ± 2,6	NS
Cicatriz endógena(%)#	12,7 ± 1,3	12,5 ± 1,1	2,9 ± 0,6	38,9 ± 17	0,022
Porcentaje cicatriz respecto al total de la AI*	42,0 ± 16,6	40,8 ± 18,8	24,4 ± 9,6	59,9 ± 21	0,027
* Media y desviación estándar #Mediana y rango intercuartílico (n/%) número de casos y porcentaje correspondiente Abreviaturas: AI: aurícula izquierda; EF: Electrofisiológicas; FA: Fibrilación auricular; NS: no significativo; PP: pared posterior; VVPP: venas pulmonares.					

Tabla 6: Características del mapeo electroanatómico y clínicas de la arritmia por tipo de circuito de flutter atípico.

5.3 Evolución clínica tras el procedimiento de ablación

Tras el procedimiento de ablación del primer flutter atípico postablación de vvpp sin líneas adicionales el seguimiento medio de los pacientes fue de 17 +/- 21 meses. De los 50 pacientes recidivaron 27 (54%) en el seguimiento. 20 pacientes recidivaron en forma de flutter, 6 pacientes en forma de FA y 1 paciente con ambas arritmias.

El tiempo medio hasta la recidiva fue de 7,3 meses y en un 55,5% de los pacientes la recurrencia arrítmica fue paroxística.

En 7 casos de 28 (25,9%) casos se hizo ablación de la recidiva. En 12 casos se realizó CVE. En otros 6 casos se optó por no actuar sobre la taquiarritmia quedando estos pacientes en flutter permanente.

Evolución clínica tras el procedimiento de ablación (Pacientes con recidiva N= 27)	
Tiempo medio hasta recidiva (meses)*	7,3 ± 8,9
Tipo de recidiva (n,%)	
Flutter	21 (77,7)
FA	7 (25,9)
Paroxística	15 (55,5)
Persistente	6 (22,2)
Permanente	6 (22,2)
Tipo de recidiva en el EEF (n,%)	
-No se ablaciona	20 (74,1)
-Se ablaciona y es el mismo flutter	1 (3,7)
-Se ablaciona y es otro flutter	5 (18,5)
-Se ablaciona y es FA	1 (3,7)
Recurrencia en forma de episodio	
Único	10 (37)
Múltiple	17 (63)
Manejo de la recidiva (n,%)	
CVE	12 (44,4)
3ª Ablación	7 (25,9)
* Media y desviación estándar (n/%) número de casos y porcentaje correspondiente Abreviaturas: CVE: cardioversión; EEF: estudio electrofisiológico; FA: fibrilación auricular.	

Tabla 7: Evolución clínicas tras ablación flutter atípico.

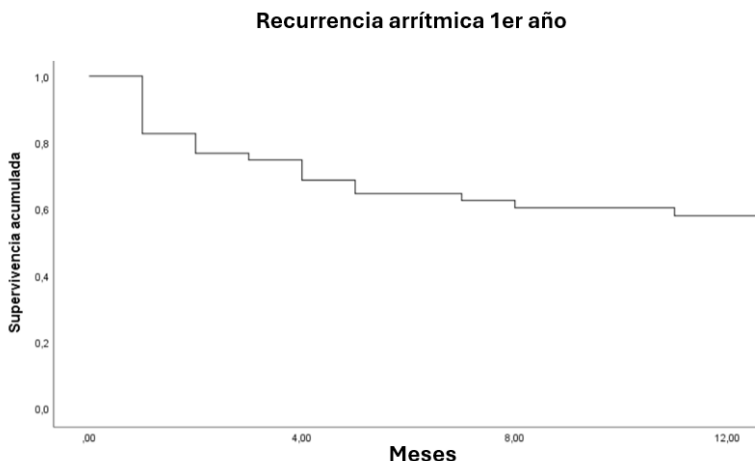


Figura 15: Curva de supervivencia de recurrencia arritmica durante el primer año en los pacientes con ablación de flutter atípico.

5.3.1 Evolución clínica comparada por tipo de flutter atípico

Se realizó un análisis de la evolución clínica por tipo de flutter.

Los pacientes con flutter por reentrada alrededor de cicatriz presentaron un porcentaje alto de recidiva (75%) y significativamente más precoz que el resto ($1,1 \pm 1$ mes). La reentrada por gap presentó las recidivas más tardías ($23 \pm 10,9$ meses de mediana).

Los pacientes con flutter por circuitos de reentrada alrededor de estructuras anatómicas presentaron un porcentaje de recidivas durante el primer año relativamente elevado (48,3% los pacientes con flutter perimitral y 33,3% los pacientes con flutter del techo), pero inferior al porcentaje de recidivas en el grupo de reentrada por escara (Figura 16).

Los pacientes con flutter perimitral en los que se llevó a cabo una 3ª ablación: en 1 caso se mapeó el mismo flutter por impermeabilización de la línea mitral lateral, en 2 casos pasó a

un flutter del techo y en 1 caso a un flutter alrededor de una escara septal. En el flutter del techo reablacionado, recidivó en forma de flutter perimitral antihorario.

Evolución por tipo de circuito					
	Perimitral n=31	Techo n=9	Reentrada por gap n= 5	Reentrada por escara n=4	p-valor
Recidiva tras ablación	17 (54,8)	4 (44,4)	3 (60)	3 (75)	NS
Tiempo hasta recidiva (meses)#	3,4 ± 4,6	10,5 ± 4,1	23 ± 10,9	1,1 ± 1,2	0,002
Tipo de recidiva (n,%)					NS
Flutter	15 (88,2)	3 (75)	1 (33,3)	2 (66,6)	
FA	3 (17,6)	1 (25)	2 (66,6)	1 (33,3)	
Paroxística	11 (64,7)	3 (75)	1 (33,3)	-	
Persistente	3 (17,6)	1 (25)	-	2 (66,6)	
Permanente	3 (17,6)	-	2 (66,6)	1 (33,3)	
Tipo de recidiva en EEF (n,%)					NS
-No se ablaciona	13 (76,4)	3 (75)	-	2 (66,6)	
-Se ablaciona y es el mismo flutter.	1 (5,9)	-	-	-	
-Se ablaciona y es otro flutter	3 (17,6)	1 (25)	-	1 (33,3)	
-Se ablaciona y es FA	-	-	1 (33,3)	-	
Manejo de la recidiva (n,%)					NS
CVE	8 (50)	1 (25)	1 (33,3)	2 (66,6)	
3ª Ablación	4 (25)	1 (25)	1 (33,3)	1 (33,3)	
* Media y desviación estándar #Mediana y rango intercuartílico (n/%) número de casos y porcentaje correspondiente Abreviaturas: CVE: cardioversión eléctrica; ECG: electrocardiograma; FA: Fibrilación auricular.					

Tabla 8: Evolución clínicas tras ablación flutter atípico por tipo de circuito.

Por tanto, los pacientes con reentrada por escara presentaron más recidivas y más precoces, estos pacientes como se ha visto en apartados previos presentaban AI más patológicas frente a los otros grupos. El grupo con reentrada por gap no presentó ninguna recidiva durante el primer año, estos pacientes tenían menos comorbilidades, ausencia de cardiopatía estructural de base y AI más sanas (menor volumen y menos porcentaje de zonas silentes en el EEF). Entre los circuitos con reentradas alrededor de estructuras anatómicas, el porcentaje de pacientes con recidiva fue similar, pero se produjo antes en los pacientes con flutter perimitral. En todos los casos la mayoría de recurrencias fueron en forma de flutter.

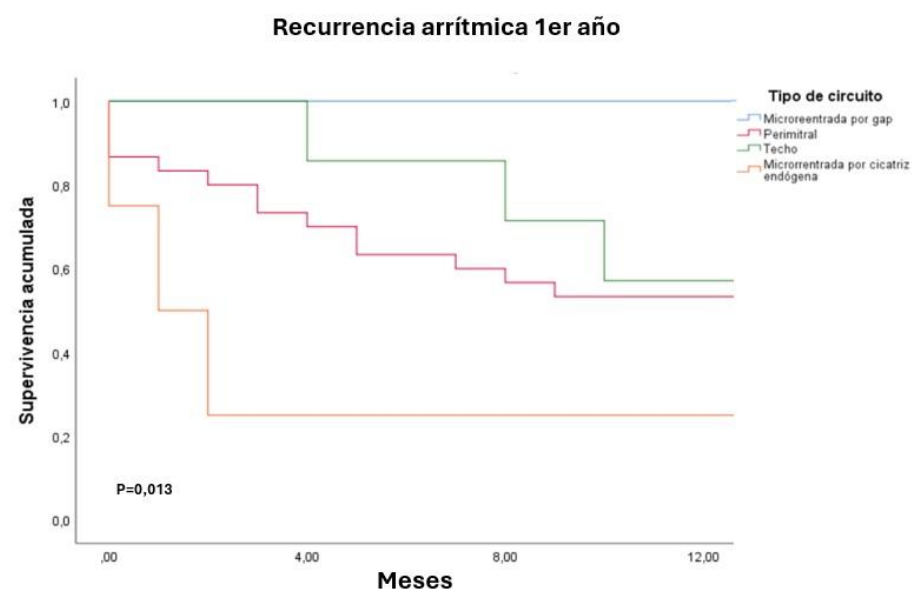


Figura 16: Curva de supervivencia de recurrencia arrítmica durante el primer año en los pacientes con ablación de flutter atípico por tipo de circuito.

5.3.2 Diferencias entre los pacientes con y sin recidiva en el seguimiento

Dentro del grupo principal, se realizó un análisis comparativo entre los pacientes que presentaron recidiva durante el seguimiento y aquellos sin recurrencia arrítmica en busca de factores predictores. Todas las variables estudiadas fueron comparadas.

Los pacientes con ablación de flutter atípico que presentaron recidiva en el seguimiento eran de forma predominante mujeres, con un mayor IMC (29,7 frente a 27,6 kg/m²), con más escara en la AI, tanto más cicatriz por remodelado (32cm² que representa un 18% de la AI, frente a 17cm² que representa un 10% de AI en los pacientes que no recidivaron) como más cicatriz total, incluyendo las lesiones previas de ablación alrededor de vvpp (46% frente a 36% del área de la AI), con una duración de la onda P en el ECG basal en sinusal mayor (107mseg frente a 87mseg) y con menos vvpp reconectadas en el primer procedimiento de ablación de flutter atípico. También presentaron una tendencia no significativa a presentar un mayor volumen de la AI (153mL frente a 141mL). La longitud de ciclo, la velocidad media, la edad de los pacientes y la toma de antiarrítmicos no fueron variables significativas.

Tras ajustar por el resto de variables el sexo femenino mantuvo la significación estadística, de tal forma que ser mujer incrementaba el riesgo de recurrencia en 2,8 veces respecto a los hombres (HRajustado 2,8; p=0,011). Los circuitos con reentradas no anatómicas (por escara) presentaron recurrencias más precoces, como se ha visto en el apartado 4.3 (HRa 13,7; p=0,026). A pesar de que una AI más grande perdió la significación en el multivariado, tener un istmo mitral más largo sí mantuvo la significación estadística (HRa 1,17; p=0,041).

Factores predictores del riesgo de recidiva arrítmica tras ablación de flutter atípico				
	HR univariado (IC 95%)	p-valor	HR ajustado (IC 95%)	p-valor
Sexo (mujer)	2,4 (1,2 - 5,1)	0,045	2,8 (1,2 - 6,3)	0,011
Tipo de circuito (Ref. techo):				
- Perimitral	1,1 (0,67-1,33)	NS	-	NS
- Reentrada por gap	1,1 (0,77-1,48)	NS	-	NS
- Escara	9,6 (1,7 - 28,8)	0,014	13,7 (1,8 - 37,5)	0,026
Volumen AI	1,1 (1,02 - 1,18)	0,052	-	NS
Reconexión vvpp (no)	2,57 (1,1 - 5,9)	0,028	-	NS
Área cicatriz endógena (cm2)	1,1 (1,05- 1,21)	0,037	-	NS
Área cicatriz total (cm2)	1,1 (1,06 - 1,26)	0,032	-	NS
Área cicatriz total (%)	1,1 (1,07 - 1,29)	0,046	-	NS
Longitud istmo mitral	1,1 (1,03 - 1,34)	0,02	1,17 (1,05 - 1,3)	0,041
Duración onda P	1,12 (1,03 - 1,21)	0,045	1,1 (1,03 - 1,15)	0,036
IMC	1,17 (1,03 - 1,19)	0,018	-	NS
Creatinina	2,5 (1,2 - 9,8)	0,04	1,1 (0,98 - 1,13)	0,074
<i>Abreviaturas:</i> AI: aurícula izquierda; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo; Ref: referencia; vvpp: venas pulmonares				

Tabla 9: Factores predictores de presentar recurrencia arrítmica tras la ablación de flutter atípico.

5.4 Diferencias por sexo entre los pacientes con flutter atípico

Se realizó un análisis comparativo separando los pacientes con flutter atípico por sexos. Se analizaron exclusivamente los circuitos reentrantes alrededor de una estructura anatómica (flutter perimitral y del techo), al ser los más frecuentes y para obtener una muestra lo más homogénea y comparable posible.

5.4.1 Características basales y clínicas

El grupo femenino estaba formado por 14 mujeres con una edad media de 64 años, los FRCV más prevalentes fueron la dislipemia (61,5%) y el sobrepeso (64,2%), y 10 de ellas (71,4%) presentaron cardiopatía estructural siendo la taquimiocardiopatía y la MCH las más frecuentes (30%). El grupo masculino estaba formado por 25 hombres con una edad media de 62 años, el FRCV más prevalente fue la HTA (69,5%) y 9 pacientes (36%) presentaron cardiopatía estructural, siendo la cardiopatía isquémica la más frecuente. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes con cardiopatía estructural y sobrepeso, en concreto, las mujeres presentaron mayor cardiopatía estructural y un mayor número de ellas presentó sobrepeso.

Las mujeres presentaron una menor altura de forma estadísticamente significativa y una tendencia a presentar un IMC más elevado. El uso de fármacos antiarrítmicos y los parámetros analíticos fueron similares en ambos grupos. Pese a una menor altura, las mujeres presentaron un área y un diámetro de AI similar a los hombres.

	Mujer (N=14)	Hombre (N=25)	p-valor
Edad (años)*	64 ± 10	62 ± 21	NS
Cardiopatía de base (n,%)			
Si:	10 (71,4)	9 (36)	0,017
Isquémica	1 (10)	3 (33,3)	
Valvulopatía	2 (20)	2 (22,2)	
Taquimiocardiopatía	3 (30)	2 (22,2)	
MCH	3 (30)	2 (22,2)	
MCD	0 (0)	0 (0)	
IC FEVip	2 (20)	1 (11,1)	
FRCV (n,%)			
Hipertensión	7 (50)	16 (64)	NS
Dislipemia	8 (61,5)	13 (52)	NS
Diabetes mellitus	4 (28,5)	6 (24)	NS
Sobrepeso	9 (64,2)	8 (32)	0,046
EPOC/SAHS	2 (14,3)	5 (20)	NS
Peso (kg)*	78 ± 15	82 ± 21	NS
Altura (cm)*	161 ± 11	172 ± 12	<0,01
IMC (kg/m2)*	29,9 ± 4	28 ± 6	0,09
CHA2DVASC2*	2,3 ± 3	2,2 ± 3	NS
Fármacos antiarrítmicos (n,%)			NS
Amiodarona	5 (35,7)	6 (24)	
Flecainida	4 (28,5)	7 (28)	
Otro/Ninguno	5 (35,7)	12 (48)	
Parámetros analíticos			
Creatinina (mg/dL)*	0,91 ± 0,4	0,94 ± 0,3	NS
proBNP (pg/mL)*	1132 ± 341	733 ± 256	NS
Parámetros ecocardiográficos			
FEVI*	59 ± 9	60 ± 15	NS
Área AI (cm2)*	25,5 ± 5,1	27 ± 7,2	NS
Diámetro AI (mm)*	40,9 ± 4,2	42,1 ± 5,1	NS
*Mediana y rango intercuartil (n,%) Número y porcentaje <i>Abreviaturas:</i> AI: aurícula izquierda; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IC FEVip: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; IMC: índice de masa corporal; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; NS: no significativo; NT-proBNP: fracción terminal del péptido natriurético tipo B. SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño.			

Tabla 10: Características basales y clínicas por sexo, de los pacientes con primer flutter atípico con circuito perimitral o del techo tras ablación de vvpv, sin líneas previas.

5.4.2 Características anatómicas y EF

Al analizar las características anatómicas y EF, las mujeres mostraron una tendencia a una mayor longitud de la onda p, 110mseg de media frente a 90 mseg en el grupo de los hombres.

Respecto a las medidas y características EF de la aurícula extraídas del mapa anatómico y de activación, las mujeres presentaron una longitud de ciclo del circuito mayor frente a los hombres (325 ± 87 vs 253 ± 78 ; $p= 0,017$). Mediante el análisis univariado se observó que los únicos predictores de una mayor longitud de ciclo eran el sexo (mujer), la edad (mayor edad) y haber presentado un “flutter inducido” durante el procedimiento de ablación. Al realizar el análisis multivariado se mantuvo la significación estadística de las tres variables confirmándolas como factores predictores independientes de presentar un flutter atípico con mayor longitud de ciclo ($R^2=0,41$; $P<0,01$), de tal forma que ser mujer predijo de forma independiente una longitud de ciclo 54mseg mayor, y por cada incremento de 1 año de edad se incrementaba la longitud de ciclo en 2,5mseg a partir de los 55 años (Figura 17).

La velocidad media, la velocidad más lenta y la velocidad más rápida del circuito también fueron menores en las mujeres de forma estadísticamente significativa. La velocidad media en el istmo mitral y en la pared posterior también fue menor en las mujeres aunque sin alcanzar la significación estadística.

En ambos sexos el tipo de flutter más frecuente fue el perimitral con 8. Las mujeres presentaron de forma más frecuente un giro horario alrededor del anillo mitral (80%), frente a los hombres que presentaron un flutter perimitral antihorario en un 80% de los casos ($P<0,01$). La zona más lenta de conducción en el circuito perimitral fue la septal en ambos sexos.

Las mujeres presentaron menos reconexión de las vvpp que los hombres de forma estadísticamente significativa. El resto de variables analizadas no mostraron diferencias significativas.

	Mujer (N=14)	Hombre (N=25)	p-valor
Tipo FA inicial (n,%)			NS
Paroxística	8 (57,1)	14 (56)	
Persistente	6 (42,9)	11 (44)	
Tiempo desde ablación de FA hasta diagnóstico del Flutter (meses)*	6,5 ± 42	8 ± 36	NS
Tiempo desde ablación de FA hasta ablación de Flutter (meses)*	21 ± 30	22 ± 36	NS
CVE previa a ablación (n,%)	8 (61,5)	20 (86,9)	0,067
Ritmo inicial (n,%)			NS
Ritmo sinusal	6 (42,9%)	5 (20%)	
FA	-	3 (12%)	
Flutter atípico	8 (57,1%)	16 (64%)	
Flutter típico	-	1 (4%)	
Flutter inducido (n,%)	6 (42,8%)	7 (28%)	NS
Volume AI (mL)*	134 ± 29	150 ± 56	NS
Volume AI indexed (mL/m ²)*	72 ± 15	75 ± 25	NS
Parámetros ECG			
Duración onda P (mseg)*	110 ± 21	90 ± 40	0,056
Intervalo PR (mseg)*	200 ± 50	183 ± 51	NS
QRS (mseg)*	98 ± 17	100 ± 14	NS
Cicatriz (n,%)	8 (61,5)	14 (60,8)	NS
Área de la cicatriz (mm ²)*	66,1 ± 24,3	60,8 ± 39	NS
Área de la cicatriz respecto a total AI (%)	46,8 ± 17	38,7 ± 17	NS
Longitud de ciclo (msec)*	325 ± 87	253 ± 78	0,017
Velocidad más lenta del circuito (m/seg)*	0,15 ± 0,19	0,30 ± 0,16	0,034
Velocidad más rápida del circuito (m/seg)*	0,65 ± 0,33	0,95 ± 0,38	0,025
Velocidad media en el circuito (m/seg)*	0,41 ± 0,07	0,55 ± 0,15	<0,01
Tipo de circuito (n,%)			NS
Perimitral con S	10 (76,9)	19 (76)	
Perimitral sin S	-	1 (4)	
Techo	4 (28,5)	4 (16)	
Flutter perimitral (n,%)	10 (76,9)	20 (87)	
Perimitral antihorario	2 (20)	16 (80)	<0,01
Perimitral horario	8 (80)	4 (20)	<0,01
Zona más lenta en flutter perimitral (n,%)			NS
Homogeneous	2 (25)	3 (20)	
Mitral isthmus	0 (0)	1 (6,6)	
Septum	4 (57)	5 (33,3)	
Anterior	1 (14)	2 (13,3)	
2 zonas	1 (14)	5 (33,3)	

Velocidad media perimitral (m/seg)*	0,41 ± 0,16	0,48 ± 0,17	NS
Velocidad media en istmo mitral (m/sec)*	0,54 ± 0,24	0,7 ± 0,4	0,09
Anchura istmo mitral (mm)*	21 ± 6	25 ± 13	NS
Velocidad media septal (m/seg)*	0,40 ± 0,13	0,42 ± 0,14	NS
Velocidad media en pared posterior (m/seg)*	0,58 ± 0,24	0,80 ± 0,35	0,085
Anchura mínima pared posterior (mm)*	12 ± 24	17 ± 24,5	NS
Venas pulmonares reconectadas (n,%)	3 (21,4)	18 (72)	<0,01
¿Cuántas venas pulmonares reconectadas? (n,%)			-
1	1 (33,3%)	7 (38,8)	
2	-	6 (33,3)	
3	1 (33,3%)	4 (22,2)	
Todas	1 (33,3%)	1 (5,5)	
Área ablacionada en VVPP izquierdas (cm2)*	18,2 ± 7	20,1 ± 6,7	NS
Área ablacionada en VVPP derechas (cm2)*	22,3 ± 8,2	20,9 ± 7	NS
*Mediana y rango intercuartil (n,%) Número y porcentaje Abreviaturas: AI: aurícula izquierda; FA: fibrilación auricular; NS: no significativo; VVPP: venas pulmonares.			

Tabla 11: Características anatómicas y electrofisiológicas por sexo, del flutter atípico tras ablación de vvpp, sin líneas, con circuito con reentrada anatómica.

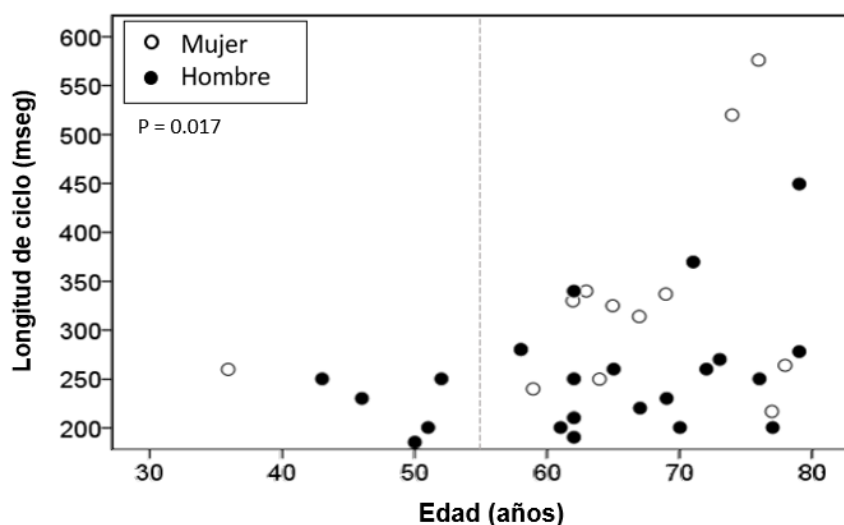


Figura 17: Gráfico de puntos, correlación entre el sexo y la edad con la longitud de ciclo. Ser mujer y la edad predijeron de forma independiente una mayor duración de la longitud de ciclo.

5.4.3 Evolución

Tras el procedimiento de ablación del primer flutter atípico postablación de vvpp sin líneas adicionales un total de 10 mujeres (71,4%) y 8 hombres (32%) presentaron recurrencia arrítmica durante el primer año de seguimiento. El tiempo medio hasta el diagnóstico de la recidiva fue menor en el sexo femenino (4,3 meses de media frente a 7,6). Por tanto, las mujeres presentaron más recidivas de forma estadísticamente significativa y una tendencia a que fuera más precoz.

La duración de la onda P en el ECG de superficie fue el único factor predictor de recurrencias estadísticamente significativo (110mseg de media en mujeres frente a 90 mseg en hombres, $P=0,01$). Un punto de corte de 105 mseg predijo que se produciría una recurrencia arrítmica

con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 85% ($AUC=0,75$). El sexo femenino mostró una tendencia no significativa como factor predictor de recurrencias arrítmicas en el análisis multivariado.

Las recidivas fueron principalmente en forma de flutter en ambos sexos, aunque las mujeres presentaron un porcentaje mayor de casos. La mayoría de recurrencias se manifestaron de forma paroxística, pero las mujeres presentaron una tendencia estadística a quedar con la arritmia de forma permanente frente a los hombres, 30% frente a 12,5% respectivamente (Figura 18).

En resumen, las mujeres presentaron un mayor riesgo de sufrir una recidiva arrítmica quedando en flutter permanente, siendo la duración de la onda p en el ECG de superficie el único factor predictor.

Evolución			
	Mujer (N=14)	Hombre (N=25)	p-valor
Recidiva en el primer año (n,%)	10 (71,4)	8 (32)	0,012
Tiempo hasta recidiva (meses)*	4,3 ± 10	7,6 ± 16	0,071
Método diagnóstico recidiva (n,%)			NS
ECG	9 (90)	7 (87,5)	
Holter/MP	1 (10)	1 (12,5)	
Clínico	-	-	
Tipo de recidiva (n,%)			0,06
Flutter	9 (90)	6 (75)	
FA**	2 (20)	2 (25)	
			NS
Paroxística	6 (60)	4 (50)	
Persistente	1 (10)	3 (37,5)	
Permanente	3 (30)	1 (12,5)	
Tipo de recidiva EEF (n,%)			NS
No se ablaciona	7 (70)	6 (75)	
Se ablaciona:	3 (30)	2 (25)	
- Mismo flutter	1 (33,3)	-	
- Otro flutter	2 (66,6)	2 (100)	
- FA	-	-	
*Media y desviación estándar #Mediana y rango intercuartil (n,%) Número y porcentaje ** Un paciente en grupo mujer presentó recidiva tanto en forma de flutter paroxístico como de FA paroxística. Abreviaturas: AI: aurícula izquierda; FA: fibrilación auricular; MP: marcapasos.			

Tabla 12: Evolución clínica por sexos de los pacientes sometidos a ablación de flutter atípico tras ablación de vppp, con circuito macrorretrante.

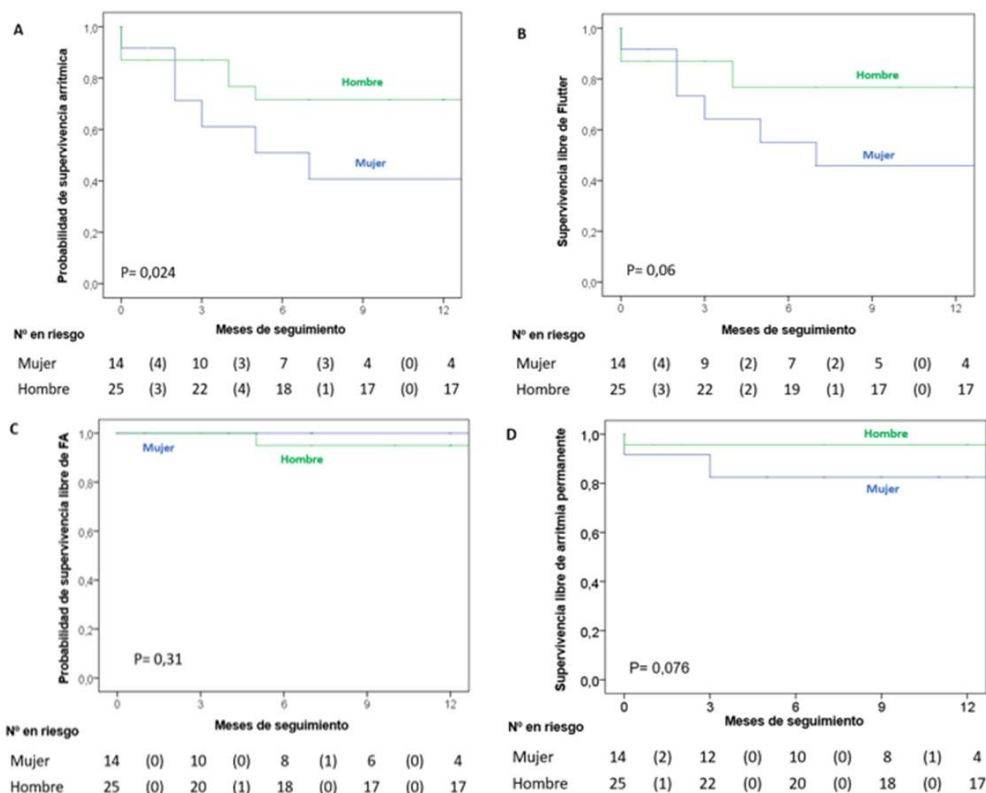


Figura 18: El panel A muestra la supervivencia libre de cualquier recurrencia de arritmia auricular entre hombres y mujeres. Se observa un mayor número de recurrencias en las mujeres de forma estadísticamente significativa. Este resultado se debió a un mayor número de recurrencias en forma de flutter (panel B). Las recurrencias de fibrilación auricular fueron poco frecuentes en ambos grupos (panel C). Las mujeres también mostraron una tendencia a desarrollar una arritmia permanente (Panel D).

5.5 Comparación entre el grupo principal a estudio y pacientes con redo de FA

El grupo formado por los 50 pacientes sometidos a la ablación de un primer episodio de flutter atípico tras una ablación de vvpp, sin líneas de ablación adicionales se comparó con un grupo de 37 pacientes sometidos a un segundo procedimiento de ablación de FA, tras una primera ablación de vvpp sin líneas adicionales.

5.5.1 Características basales y clínicas

Las principales diferencias quedan recogidas en la Tabla 13. En resumen, los pacientes con flutter atípico presentaban un porcentaje mayor de mujeres que el grupo redo de FA (36% vs 19,5%) y más diabéticos (26% frente a 5,4%). Aunque el IMC no mostró diferencias significativas, los pacientes del grupo principal eran más bajos y menos obesos, en relación con una mayor proporción de mujeres (tras ajustar por sexo se perdía la significación).

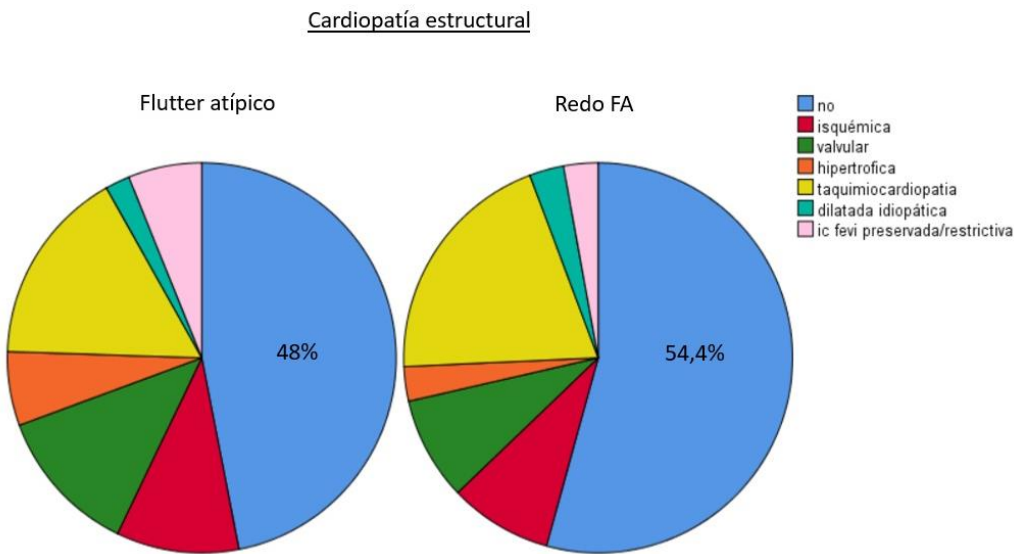


Figura 19: Porcentajes de los distintos tipos de cardiopatías (o ausencia de esta) en los grupos a estudio, representados en forma de gráfico circular tipo “pie chart”.

Características basales			
	Pacientes con flutter atípico tras procedimiento de ablación de vppp sin líneas n= 50	Pacientes con reablación de FA tras procedimiento de ablación de vppp n = 37	p-valor
Edad (años)*	62,13± 10,76	63,80 ± 9,13	NS
Sexo mujer (n,%)	18 (36)	8 (19,5)	0,076
Patología de base (n,%)			NS
Sin cardiopatía de base	24 (48)	18 (54,5)	
Cardiopatía de base:			
MCD no isquémica	1 (2)	1 (2,7)	
MC isquémica	5 (10)	3 (8,1)	
Valvulopatías	6 (12)	4 (10,8)	
Aorta bicúspide	1 (16,6)	0	
IM moderada o severa	2 (33,3)	1 (25)	
Estenosis mitral	1 (16,6)	0	
Insuficiencia aórtica	0	1 (25)	
Insuficiencia tricúspide severa	1 (16,6)	1 (25)	
Polivalvulopatía	1 (16,6)	1 (25)	
Arritmica	7 (14)	8 (21,6)	
MCH	4 (8)	1 (2,7)	
IC FEVI preservada o patología restrictiva	3 (6)	1 (2,7)	
Comorbilidades (n,%)			
Hipertensión arterial	27 (54)	24 (64,9)	NS
Diabetes mellitus	13 (26)	2 (5,4)	0,026
EPOC	4 (8)	2 (5,4)	NS
Dislipemia	26 (52)	15 (42,4)	NS
Obesidad	21 (42)	14 (38,9)	NS
SAHS	10 (20)	7 (18,9)	NS
Arteriopatía periférica	4 (8)	2 (5,4)	NS
AIT/Ictus	5 (10)	3 (8,1)	NS
Peso (kg)	80,88 ± 14,4	88,83 ± 11,8	0,023
Talla (cm)	167,4 ± 9,5	173,1 ± 5,9	0,028
IMC (kg/m2)	28,87 ± 4,0	29,58 ± 4,05	NS
Tabaquismo (n,%)			NS
Nunca fumador	35 (70)	21 (56,8)	
Exfumador	5 (10)	7 (18,9)	
Fumador activo	9 (18)	9 (24,3)	
Prótesis valvular (n,%)	3 (6)	1 (3)	
CHA2DS2-VASc (n,%)			
0	4 (8)	6 (16,2)	NS
1	15 (30)	10 (27)	NS

2	11 (22)	11 (29,7)	NS
3	5 (10)	7 (18,9)	NS
4	10 (20)	1 (2,7)	0,08
5 o más	5 (10)	2 (5,4)	NS
Anticoagulación (n,%)			NS
Sin anticoagular	7 (14)	4 (10,8)	
AVK	3 (6)	2 (5,4)	
ACOD	40 (80)	31 (83,8)	
Tratamiento médico basal (n,%)			
IECA/ARA-2	17 (34)	24 (64,9)	0,004
Betabloqueante	41 (82)	27 (73)	NS
Calcio-antagonista	4 (8)	6 (16,2)	NS
Estatinas	24 (48)	21 (56,8)	NS
Antiagregantes	1 (2)	1 (2,7)	NS
ADOs	12 (24)	4 (10,8)	0,089
Insulina	1 (2)	0	NS
Digoxina	2 (4)	2 (5,4)	NS
Tratamiento antiarrítmico (n,%)			NS
Sin tratamiento	18 (36)	9 (24,3)	
Con tratamiento	31 (62)	28 (75,7)	
Amiodarona	16 (51,6)	12 (42,9)	
Flecainida	12 (38,7)	12 (42,9)	
Sotalol	2 (6,4)	1 (3,5)	
Dronedarona	1 (3,2)	3 (10,7)	
Parámetros analíticos y ecocardiográficos			
Creatinina (mg/dL)*	0,99 ± 0,33	0,96 ± 0,26	NS
Filtrado glomerular (mL/min)*	77,2 ± 21,3	81,6 ± 17,7	NS
proBNP(pg/mL)*	2136 ± 2720	426 ± 503	0,025
PCR(mg/dL)*	11,2 ± 21	13,1 ± 18	NS
SIV(mm)*	11,2 ± 1,8	11,8 ± 2	NS
PP(mm)*	10,1 ± 2	11,4 ± 1,5	0,037
FEVI(%)*	57,6 ± 9,9	56,3 ± 12	NS
FEVI <40% (n,%)	5 (10)	4 (10,8)	NS
DTDVI(mm)*	50,3 ± 6,27	54,1 ± 6,9	0,076
DTSVI(mm)*	35,5 ± 6,63	37,3 ± 8,4	NS
Diámetro AI(mm)*	43,2 ± 6,9	44,8 ± 8	NS
AI dilatada (n,%)	34 (68)	25 (80,6)	NS
Área AI*	29 ± 7,1	26,9 ± 4,7	NS
*Media y desviación estándar (n/%) número de casos y porcentaje correspondiente Abreviaturas: ACOD: anticoagulantes orales directos; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: Fibrilación auricular; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MC: Miocardiopatía; SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño;			

Tabla 13: Características basales y clínicas de los pacientes con primer flutter atípico tras ablación de vvpp, sin líneas previas y del grupo de pacientes sometidos a reablación de FA.

5.5.2 Mapeo electroanatómico, ECG y características clínicas de la arritmia

Las diferencias entre los grupos se muestran en la Tabla 14.

En resumen, los pacientes con flutter atípico presentaron una duración de la onda P mayor (97mseg frente a 80mseg), un volumen de la AI más pequeño (149mL vs 163mL), una anchura del pasillo menor en la pared posterior entre las lesiones perivenas (16mm vs 32mm), un mayor porcentaje de cicatriz por remodelado (14,6% frente a 6,4%) y una mayor cicatriz total, incluyendo lesiones perivena (40% vs 25%). El número de pacientes con vvpp reconectadas fue mayor en el grupo de redo FA.

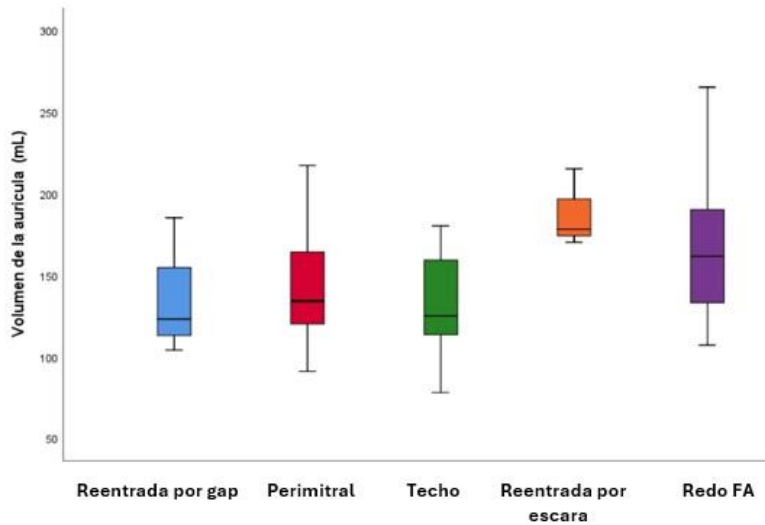


Figura 20: Diferencia de volumen de la AI clasificando por todos los tipos de circuitos en los pacientes con flutter atípico y de pacientes sometidos a reablación de vvpv.

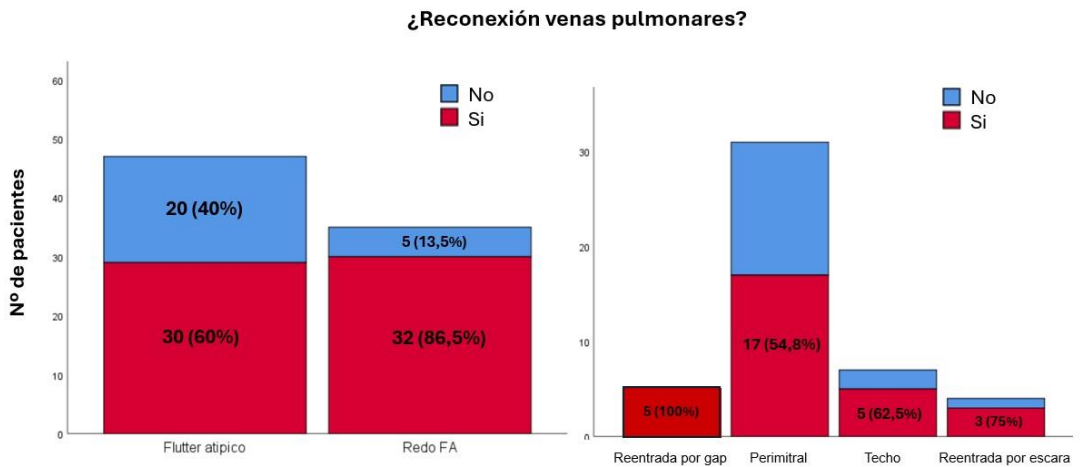


Figura 21: Representación en gráfico de barras de la presencia o ausencia de reconexión de vvpv durante el EEF del total de flutter atípicos frente a redo de FA y por tipo de flutter atípico, en valor absoluto, con los porcentajes señalados dentro de las barras.

Porcentaje de cicatriz respecto al total de la AI

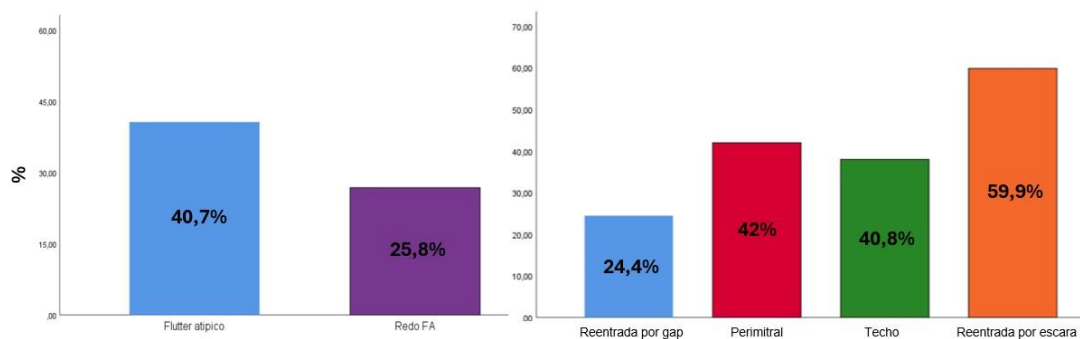


Figura 22: Representación en gráfico de barras del porcentaje de cicatriz respecto al total de la AI de los pacientes con flutter atípico frente a los sometidos a redo de FA y por tipo de circuito de flutter, en porcentaje.

EEF, ECG y características clínicas de la arritmia			
	Pacientes con flutter atípico tras procedimiento de ablación de FA n= 50	Pacientes con reablación de FA tras procedimiento de ablación de vppp n = 37	p-valor
Tipo FA original (n,%)			NS
Paroxística	24 (48)	16 (43,2)	
Persistente	26 (52)	21 (56,7)	
Tiempo entre ablación de vppp y aparición FA/Flutter (meses)*	20,6 ± 16,3	17,0 ± 13,3	NS
Tiempo entre ablación de vppp y siguiente ablación (meses)*	30,5 ± 19,4	32,5 ± 18,1	NS
Escala AI (n,%)	26 (52)	15 (40,5)	NS
Zona de mayor cicatriz (n,%)			0,003
Anterior	9 (34,6)	1 (6,7)	
Istmo mitral	3 (11,5)	0	
Septal	8 (30,7)	2 (13,4)	
Posterior	4 (15,3)	11 (73,3)	
Inferior	1 (3,8)	1 (6,7)	
Duración de la P en ritmo sinusal previo al diagnóstico de la taquiarritmia (mseg)*	97,2 ± 24,1	80,1 ± 16,3	<0,001
Duración PR (mseg)	188,9 ± 32,9	185,2 ± 26,3	NS
Duración QRS justo antes del procedimiento de ablación (mseg)	107,8 ± 24,5	105,1 ± 14,2	NS
QRS			NS
Estrecho	38 (76)	30 (83,3)	
Ancho	12 (24)	7 (16,7)	
Ritmo inicial			<0,001
Sinusal	13 (26)	19 (51,3)	
Flutter típico	2 (4)	0	
Flutter atípico	27 (54)	0	
FA	8 (16)	18 (48,6)	
Procedimiento de ablación:			
Volumen AI (mL)*	149,3 ± 46,8	163,9 ± 35,6	0,049
Área AI en mapeo (cm2)*	166,6 ± 38,1	163,3 ± 33,6	NS
Longitud de ciclo (mseg)*	298 ± 74,48		
Longitud istmo mitral (mm)*	29,5 ± 8,1	30,2 ± 4,2	NS
Ancho anatómico istmo mitral(mm)*	22,3 ± 7,5	20,5 ± 4,8	NS
Anchura mínima istmo mitral (mm)*	15,5 ± 9,7	14,9 ± 3,9	NS

Longitud pared posterior (mm)*	33,7 ± 7,7	36,6 ± 4,9	NS
Anchura mínima pared posterior (mm)*	16,5 ± 8,8	32,4 ± 5,7	<0,001
Velocidad pared posterior (m/s)*	0,71 ± 0,32	0,84 ± 0,15	0,09
Venas reconectadas (n,%)	30 (60)	32 (86,5)	0,01
¿Cuántas venas reconectas?(n,%)			0,012
1	12 (40)	6 (18,7)	
2	8 (26,6)	16 (50)	
3	6 (20)	9 (28,1)	
4	4 (13,3)	1 (3,1)	
¿Qué venas están reconectadas?			NS
Derecha(s)	10 (33,3)	11 (34,3)	
Izquierda(s)	7 (23,3)	8 (25)	
Ambos lados	13 (43,3)	13 (40,6)	
Cicatriz alrededor VVPP (%)#			NS
Izquierdas	11,5 ± 1,8	9,9 ± 2,3	
Derechas	12,4 ± 2,1	11,2 ± 2,6	
Cicatriz endógena (%)#	14,6 ± 2,2	6,4 ± 1,5	0,038
Cicatriz total (cm2)*	63,1 ± 37,8	43,3 ± 25,4	0,009
Porcentaje cicatriz respecto al total de la AI*	40,7 ± 20,3	25,8 ± 11,5	0,001
* Media y desviación estándar (n/%) número de casos y porcentaje correspondiente # en porcentaje respecto al total de la aurícula Abreviaturas: AI: aurícula izquierda; CVE: cardioversión eléctrica; FA: Fibrilación auricular; NS: no significativo; VVPP: venas pulmonares			

Tabla 14: Características anatómicas y electrofisiológicas del grupo con flutter atípico frente a los pacientes sometidos a redo de FA.

5.5.2.1 Análisis multivariado

Se realizó un análisis multivariado con las variables clínicas y electroanatómicas que mostraron diferencias significativas.

Se incluyeron las siguientes variables: sexo, volumen de la AI, duración de la onda P, presencia de DM-2, anchura del pasillo en la pared posterior y área de la cicatriz. Las variables asociadas de manera independiente a los pacientes que desarrollaron un flutter atípico postablación vvpp fueron: una duración de la onda P en ritmo sinusal mayor y una

anchura del pasillo en la pared posterior menor entre las lesiones perivena. La talla no se incluyó porque las mujeres tenían una talla significativamente menor.

5.5.2.2 Comparación entre pacientes con flutter atípico por macroreentrada anatómica (techo y perimitral) y los pacientes sometidos a reablación de vvpp

Debido a las diferencias intragrupo observadas en los apartados previos en los pacientes con flutter atípico, se realizó un análisis de los pacientes con circuito con reentrada anatómica (perimitral y techo, excluyendo el resto de circuitos) frente al grupo de redo de FA.

Respecto a las características clínicas, los pacientes con flutter por reentrada anatómica presentaron un porcentaje mayor de que el grupo con redo de FA (35% vs 19,5%) y con mayor presencia de diabéticos (25% frente a 5,4%). Aunque el IMC no presentó diferencias significativas entre los dos grupos, los pacientes con flutter perimitral y del techo eran más bajos (168cm vs 173cm) y menos pesados (81kg vs 88kg).

Respecto a las características EEF, los pacientes con flutter atípico por reentrada anatómica mostraron una anchura de la onda P mayor (92mseg vs 80mseg), un volumen de la AI menor (145mL frente a 163mL), un pasillo entre las lesiones perivena en la pared posterior más estrecho (16mm vs 32mm) y un área de cicatriz por remodelado y total (incluyendo lesiones perivena) mayor. El número de pacientes con vvpp reconectadas fue mayor en el grupo de redo FA.

En resumen, los pacientes sometidos a reablación de FA presentaron AI más dilatadas, lo que implica una mayor superficie para que se generen rotores. Los pacientes con circuitos de flutter perimitral y dependiente del techo presentaron una pared posterior más estrecha,

menor número de pacientes con vvpp reconectadas y una mayor cantidad de cicatriz en la AI.

Se realizó un análisis multivariado con las variables que mostraron diferencias significativas: sexo, volumen de la AI, duración de la onda P, presencia de DM-2, anchura del pasillo en la pared posterior y área de la cicatriz. Las variables asociadas de manera independiente a los pacientes con flutter atípico por reentrada anatómica fueron: la duración de la onda P mayor y una anchura del pasillo en la pared posterior menor. La talla no se incluyó porque las mujeres tenían una talla significativamente menor.

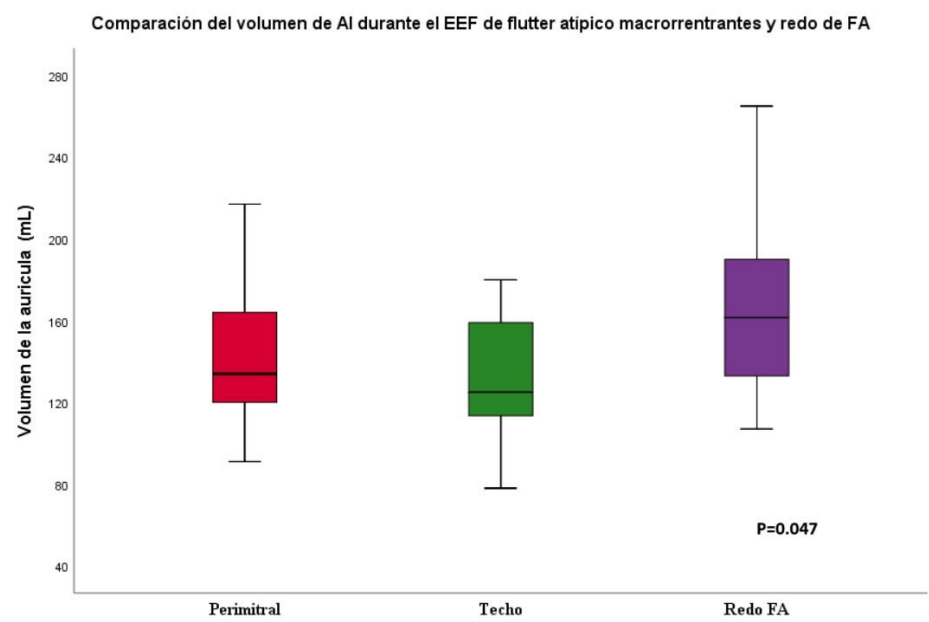


Figura 23: Diferencia de volumen de AI diferenciando entre flutter perimitral y del techo frente a pacientes con reablación de vvpp.

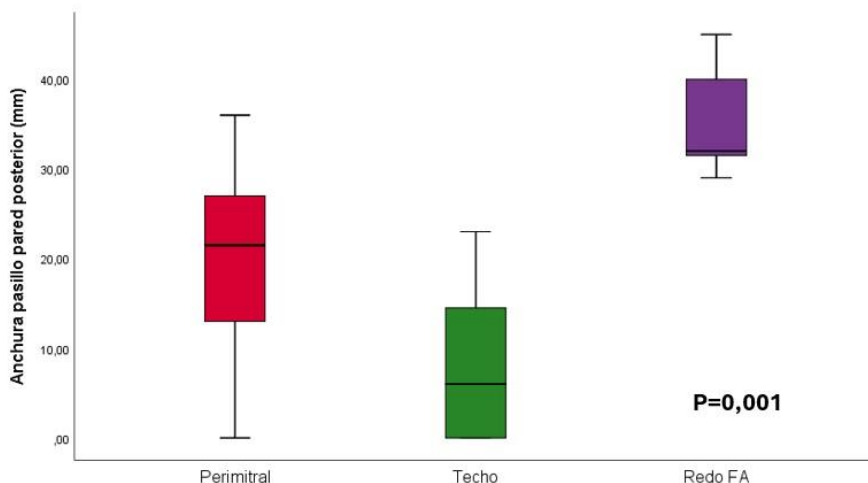


Figura 24: Diferencia en la anchura del pasillo entre lesiones peritachycardia y dependiente del techo, frente a pacientes sometidos a reablación de vvpp.

5.5.3 Evolución

El tiempo medio de seguimiento en ambos grupos fue comparable (17,1 meses en flutter atípico y 14,5 meses en redo de FA). El número de recidivas tras la ablación fue de un 54% para los pacientes con flutter atípico con un tiempo medio hasta el evento de 7,3 meses. En los pacientes con redo de FA se produjo un 45,9% de recurrencia arrítmica en un tiempo medio de 9,6 sin observarse diferencias significativas entre los grupos. La mayoría de las recurrencias tuvieron lugar durante el primer año (Figura 25).

Si diferenciamos por tipo de flutter, el tiempo hasta la recidiva de los pacientes con redo de FA fue similar a los pacientes con flutter del techo, más precoz que en la reentrada por gap y más tardío que en los pacientes con flutter perimitral y alrededor de escara (Figura 26).

Las recurrencias quedaron sin ablacionar en un 74,1% de los casos en el grupo principal, frente a un 55,5% en los pacientes con reablación de FA. Se observó una tendencia a reablacionar más la recaída en FA en el grupo de redo (25,9% vs 47,1%; p=0,079) y a dejar con la arritmia de forma permanente en el grupo de flutter atípico (22,2% vs 5,8%; p= 0,059).

Evolución			
	Pacientes con flutter atípico tras Procedimiento de ablación de FA n= 50	Pacientes con reablación de FA tras procedimiento de ablación de vvpv n = 37	p-valor
Seguimiento medio (meses)*	17,1 ± 21	14,5 ± 8,6	NS
Recidiva tras ablación (n,%)	27 (54)	17 (45,9)	NS
Tiempo medio hasta recidiva (meses)*	7,3 ± 8,9	9,6 ± 7,8	NS
Tipo de recidiva (n,%)			
Flutter	21 (77,7)	2 (11,7)	<0,001
FA	7 (25,9)	16 (94,1)	
Paroxística	15 (55,5)	8 (47,1)	NS
Persistente	6 (22,2)	8 (47,1)	NS
Permanente	6 (22,2)	1 (5,8)	0,059
Tipo de recidiva en EEF (n,%)			
-No se ablaciona	20 (74,1)	10 (55,5)	NS
-Se ablaciona y es el mismo flutter (en el grupo flutter)	1 (3,7)	-	-
-Se ablaciona y es otro flutter (o es flutter en el grupo FA)	5 (18,5)	1 (5,5)	0,034
-Se ablaciona y es FA	1 (3,7)	7 (38,8)	0,015
Manejo de la recidiva (n,%)			
CVE	12 (44,4)	9 (52,9)	NS
3ª ablación	7 (25,9)	8 (47,1)	0,079
*Media y desviación estándar (n/%) número de casos y porcentaje correspondiente Abreviaturas: CVE: cardioversión eléctrica; ECG: electrocardiograma; EEF: estudio electrofisiológico; FA: Fibrilación auricular; NS: no significativo.			

Tabla 15: Evolución clínica en el grupo de flutter atípico y en el grupo sometido a redo de FA.

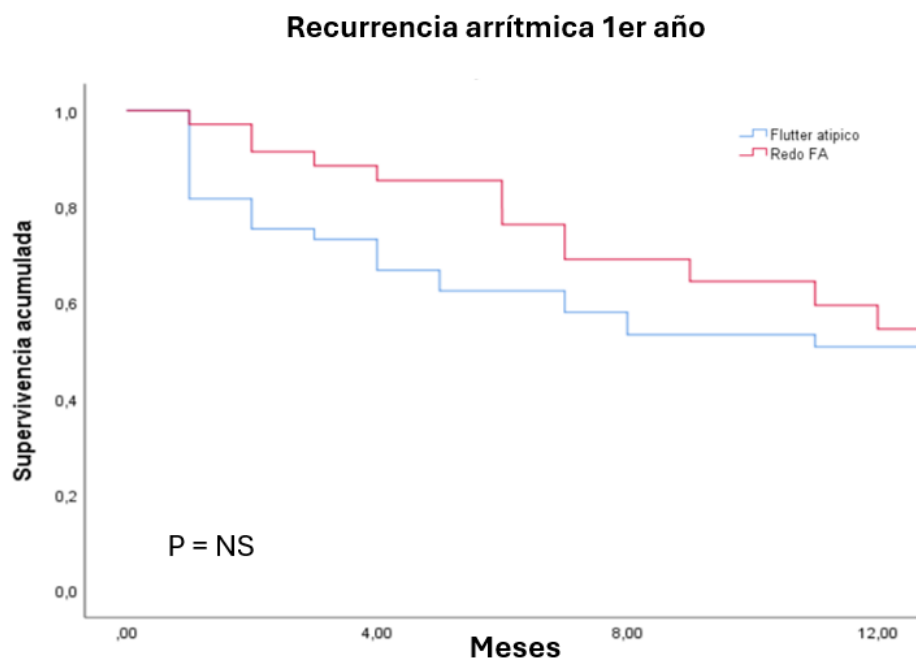


Figura 25: Curva de supervivencia de recurrencia arrítmica durante el primer año en los pacientes con ablación de flutter atípico frente a redo de FA.

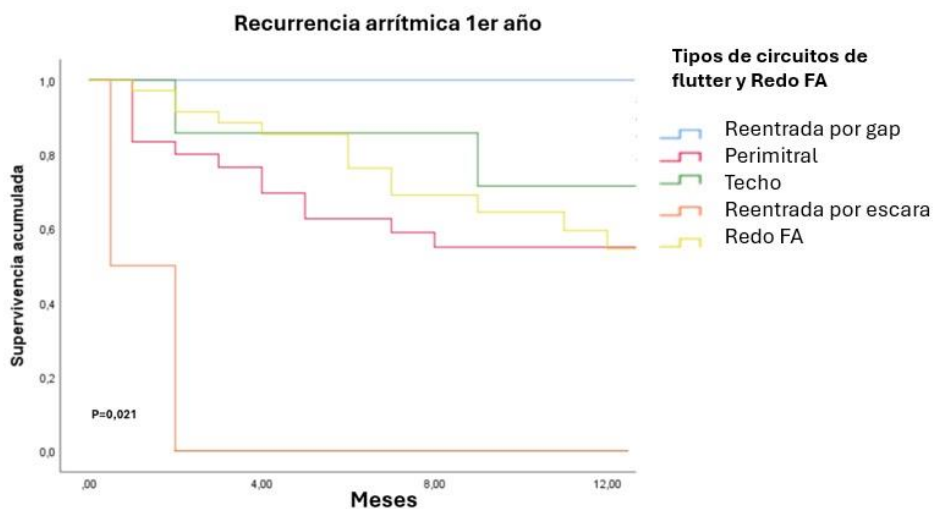


Figura 26: Curva de supervivencia de recurrencia arrítmica durante el primer año en los pacientes con ablación de flutter atípico por tipo de circuito, frente a redo de FA.

5.6 Inducción y mantenimiento de un flutter atípico perimitral mediante la simulación (modelos in-silico 3D)

Empleando el modelo in-silico 3D desarrollado ad hoc para este trabajo, se llevaron a cabo una serie de simulaciones con el objetivo de ver que variables influyen y permiten el mantenimiento de un flutter atípico de tipo perimitral, sobre una aurícula con las vvpp ablacionadas.

5.6.1 Datos extraídos de los mapas de activación de flutter perimitral

Los valores medios derivados de los mapas de activación se presentan en las Tablas 5 y 6. En resumen, se observó una velocidad de conducción reducida de 0,49 m/s ($\sim 0,5$ m/s) alrededor de la válvula mitral, mientras que la pared posterior presentó una velocidad superior, de 0,76 m/s ($\sim 0,8$ m/s). Este patrón se utilizó para construir un “modelo realista de velocidad de conducción”.

La velocidad de conducción más lenta fue de 0,25 m/s, con una localización variable, aunque se observó con mayor frecuencia en la región anterior.

Todos los volúmenes auriculares fueron superiores a 90 mL, lo que indica dilatación, con una considerable variabilidad interpaciente en el tamaño auricular. En promedio, al menos un tercio del tejido auricular presentó voltajes bajos ($< 0,5$ mV), incluyendo regiones correspondientes a lesiones previas por aislamiento de las vvpp.

5.6.2 Influencia de la velocidad de conducción en el mantenimiento del flutter perimitral

En ausencia de un aislamiento previo de las vvpp no se observó flutter auricular sostenido. Sin embargo, entre un total de 252 simulaciones realizadas en pacientes con ablación de

vvpp, el 21% mostró terminación de la arritmia, el 40 % mostró degeneración en FA y el 39 % resultó en flutter auricular sostenido. Entre este último grupo, el 93% presentó una reentrada perimitral en sentido antihorario con una rotación horaria concomitante alrededor de las vvpp izquierdas, mientras que el 7% mostró un tipo de flutter no realista, consistente en una rotación antihoraria tanto en la región perimitral como en las vvpp izquierdas.

La fragmentación del frente de onda y la posterior organización en rotores, que dió lugar a FA, no se produjo hasta que la AI presentó velocidades de conducción iguales o inferiores a 0,7 m/s, al menos en parte del tejido. Se observó una correlación lineal significativa ($p < 0,01$, $R^2 = 0,22$), lo que indica que una menor velocidad de conducción se asoció con una mayor facilidad para mantener arritmias auriculares en general (Figura 27).

No se observó una correlación lineal entre la velocidad de conducción auricular y la propensión a mantener flutter auricular ($p=0,23$). La “distribución realista de la velocidad de conducción” (0,5 m/s en el tejido perimitral y 0,8 m/s en el resto de la aurícula) no confirió, por sí sola, una mayor susceptibilidad al mantenimiento del flutter auricular, sino que además mostró una tendencia a sostener menos casos de flutter (Figura 27). Además, la adición de una zona de conducción lenta ($\sim 0,3$ m/s) en la pared septal no pareció conferir un mayor riesgo de flutter.

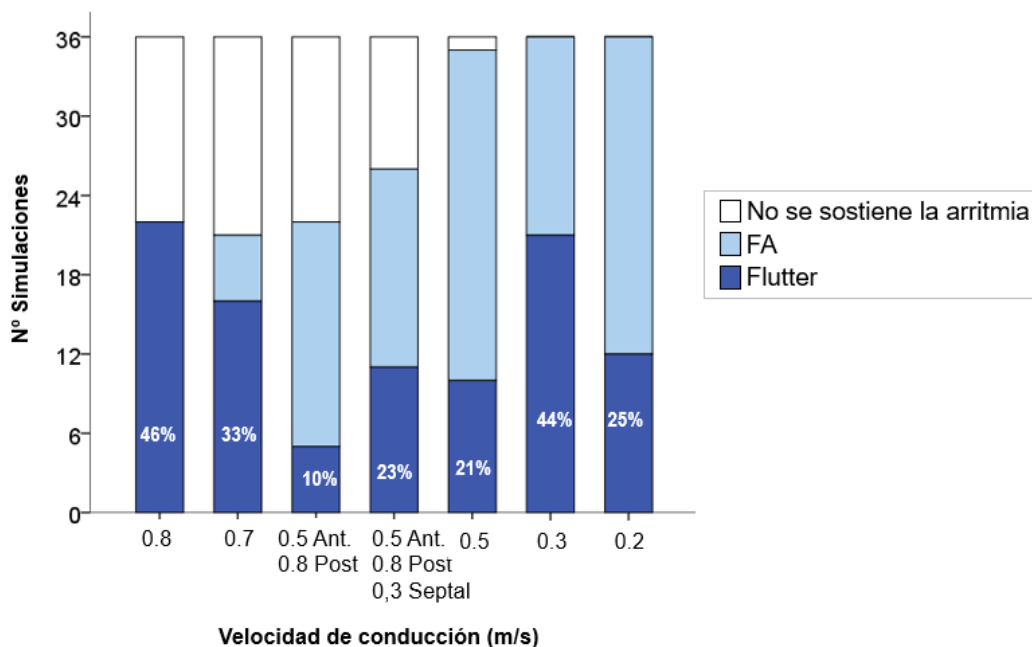


Figura 27: Impacto de la velocidad de conducción en la inducción de arritmias auriculares. No se encontró asociación entre la velocidad de conducción y la propensión a mantener flutter después del aislamiento de las venas pulmonares. La desorganización de la activación auricular que conduce a fibrilación auricular solo se observó cuando la velocidad de conducción descendió por debajo de 0,7 m/s, al menos en parte de la aurícula. Una velocidad de conducción progresivamente más lenta que afectaba regiones auriculares más extensas se asoció con una mayor probabilidad de mantener arritmias. Ant: anterior; Post: posterior.

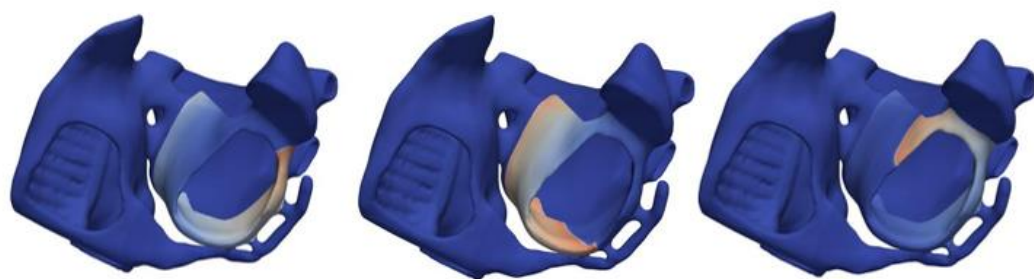


Figura 28: Secuencia de imágenes de flutter atípico perimitral generado por simulación.

5.6.3 Influencia del tamaño de ablación, del tamaño auricular y de la esfericidad

Un mayor tamaño de la ablación en las vvpp se asoció con una mayor probabilidad de mantenimiento del flutter ($P = 0,03$); sin embargo, el tamaño del efecto fue pequeño (R^2 de Nagelkerke = $0,03$). Ver Figura 29.

De manera similar, un mayor tamaño de la aurícula izquierda fue un predictor significativo del mantenimiento del flutter ($P = 0,02$), también con un tamaño de efecto pequeño (R^2 de Nagelkerke = $0,03$). Al considerar únicamente los modelos con velocidades de conducción realistas ($0,5$ m/s en la región anterior y $0,8$ m/s en el resto de la aurícula), el tamaño auricular no facilitó el mantenimiento del flutter. Ver Figura 29.

En los modelos con aislamiento previo de las vvpp, la esfericidad no desempeñó un papel significativo en el mantenimiento del flutter ($P = 0,7$) (Figura 31, panel A).

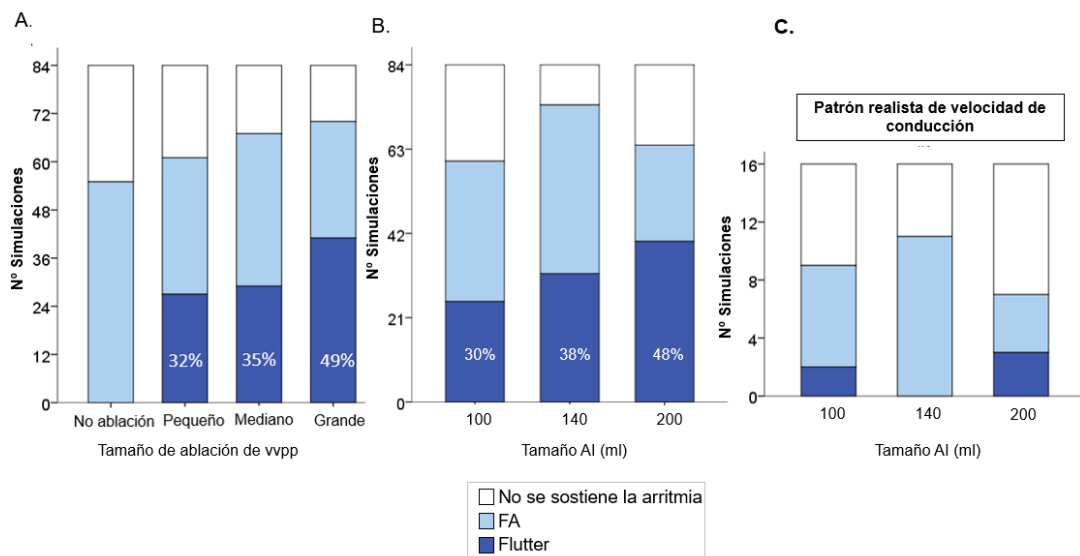


Figura 29: Impacto del tamaño del área de ablación de las venas pulmonares y del volumen auricular en el mantenimiento del flutter perimitral

Áreas de ablación más grandes en las venas pulmonares (Panel A) y una aurícula de mayor tamaño (Panel B) se asociaron con una mayor probabilidad, independiente, de aparición de flutter. Sin embargo, la magnitud del efecto fue limitada. Cuando se consideró únicamente un patrón de velocidad de conducción realista (0,5 m/s en la región anterior y 0,8 m/s en la posterior), el tamaño auricular no tuvo impacto en el mantenimiento del flutter (Panel C).

5.6.4 Influencia del periodo refractario y la anisotropía

Una menor anisotropía se asoció significativamente con el mantenimiento del flutter, mostrando un tamaño de efecto medio (R^2 de Nagelkerke = 0,129). Un mayor período refractario también mostró una asociación, con un tamaño de efecto cercano al umbral de un efecto grande (R^2 de Nagelkerke = 0,25). Ver Figura 30.

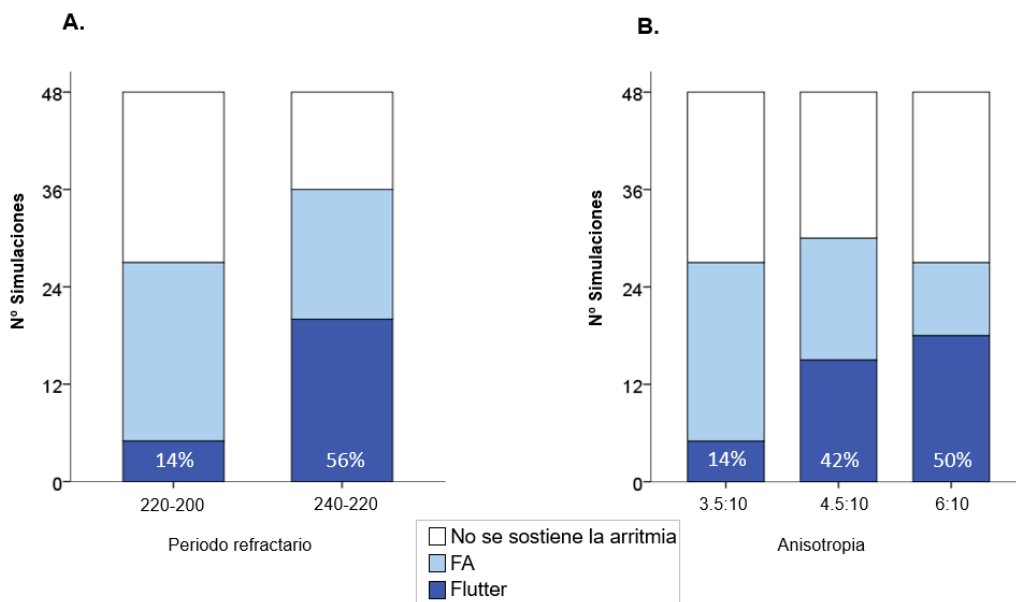


Figura 30: Influencia del periodo refractario y la anisotropía en la inducción de arritmias auriculares. Un mayor periodo refractario y una menor anisotropía se asociaron con una mayor probabilidad, independiente, de aparición de flutter.

5.6.5 Influencia de un gap en una línea de bloqueo de conducción sobre el mantenimiento del flutter

No se mantuvo flutter en ausencia de aislamiento previo de vvpp, independientemente de la presencia de una discontinuidad. En los modelos con ablación previa de vvpp, la presencia de cualquier discontinuidad se asoció significativamente con un mayor riesgo de flutter (OR: 6,6; IC 95%: 2,4–17,8; $p < 0,01$), con un tamaño de efecto modesto (R^2 de Nagelkerke $\approx 0,11$). Como se mencionó anteriormente, la esfericidad por sí sola no fue un predictor significativo de flutter; sin embargo, en el modelo de regresión logística multivariable aumentó notablemente la varianza explicada (R^2 de Nagelkerke $\approx 0,53$), lo que indica un efecto conjunto sustancial. Estos hallazgos sugieren que la esfericidad de la AI podría

potenciar el impacto proarrítmico de un gap en el istmo mitral sobre el riesgo de desarrollar flutter perimitral (Figura 31).

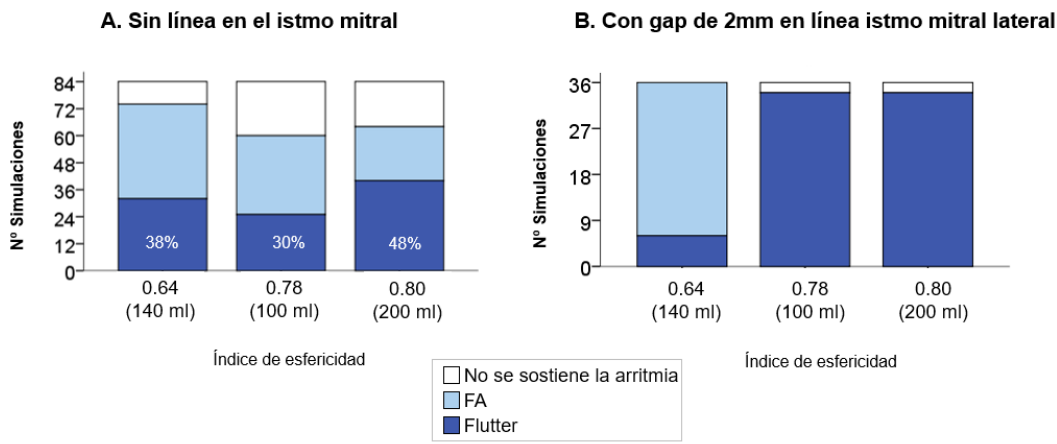


Figura 31: Impacto de la esfericidad auricular y de un gap en una línea de bloqueo del istmo mitral lateral en el mantenimiento del flutter perimitral.

La esfericidad auricular no tuvo impacto en el mantenimiento del flutter (Panel A); sin embargo, cuando existía una discontinuidad de conducción en una línea de bloqueo del istmo mitral lateral, una mayor esfericidad auricular —más que el tamaño auricular— favoreció la persistencia del flutter auricular, con un tamaño de efecto considerable (Panel B).

6 DISCUSIÓN

El incremento de procedimientos de ablación de vvpp ha supuesto un aumento en el diagnóstico de flutter atípico (74,75). La ablación de las vvpp establece un nuevo sustrato, sobre una aurícula ya patológica, donde pueden asentar los distintos tipos de circuitos de flutter atípico sobre la AI (77), siendo el flutter perimitral el más frecuente en este escenario (62,72).

En el presente estudio se analizaron las características clínicas, electroanatómicas y la evolución de los pacientes sometidos a ablación flutter atípico postablación de vvpp, sin líneas adicionales. Respecto a las características clínicas: Un 64% de los pacientes eran varones, con alta prevalencia de FRCV, la FA del procedimiento inicial de ablación de vvpp fue persistente en la mitad de los casos y el CHADVASC medio fue de 2,3. El tipo de flutter atípico más frecuente fue el perimitral (62%), seguido del dependiente del techo (18%), reentrada por gap (10%) y reentrada alrededor de escara (8%).

Las características clínicas y EEF asociadas a cada perfil de flutter atípico fueron las siguientes:

Flutter por reentrada alrededor de escara: estuvo presente en mujeres con más cardiopatía, con aurículas más dilatadas y con más carga cicatricial que el resto de circuitos. El tiempo medio de aparición tras la ablación de vvpp fue el más tardío presumiblemente por progresión del sustrato auricular, prueba de ello es que la velocidad media del circuito fue la más lenta de los 4 tipos de circuitos analizados. Además, la velocidad “más lenta del circuito” fue la más baja junto con los flutter por gap.

Flutter por gap: no había diferencias entre sexos, y fueron los pacientes con menos cardiopatía. Se presentaron de forma más precoz y se asociaron a aurículas menos dilatadas

y con menor carga cicatricial, sugiriendo un mayor peso del sustrato iatrogénico por repermeabilización en algún punto de las vvpp (con presencia de gaps) ocasionando una conducción muy lenta localizada.

Flutter dependiente del techo: llama la atención que casi la mitad de los pacientes presentaban una MCH. Esto, junto a su aparición precoz (4,5 meses) tras la ablación de vvpp con un pasillo residual en la pared posterior significativamente más estrecho que el resto de pacientes, podría sugerir que existen condicionantes electroanatómicos auriculares que lo favorecen.

Flutter perimitral: fue el flutter ablacionado más frecuente. Mayoritariamente fueron varones, y presentó la longitud de ciclo más corta. Existen datos que sugieren que el remodelado auricular era más avanzado que en los pacientes con reentrada por gap y menos que en los pacientes con escara, ya que las aurículas presentaron un volumen auricular, tamaño de la cicatriz y tiempo de aparición tras la ablación de las vvpp intermedio entre ambos tipos de flutter.

Existe un patrón diferente en cuanto a recidivas en la evolución. El grupo con peor pronóstico fue el de los pacientes con reentrada por escara, que presentaron un 75% de recidivas muy precoces (en 1 mes de mediana). En segundo lugar, los pacientes con reentrada anatómica (techo y perimitral) que presentaron entre el 40-50% de recidivas en el primer año. Por último, los pacientes con flutter por gap recidivaron de forma llamativamente más tardía, con una media de 2 años.

Estos hallazgos subrayan la heterogeneidad de los flutter atípicos postablación de FA, así como la importancia de caracterizar de forma detallada el tipo de circuito implicado, tanto para su abordaje terapéutico como para la estratificación pronóstica.

En segundo lugar, los resultados pusieron de manifiesto también las diferencias significativas según el sexo en el grupo de pacientes más prevalente que fueron aquellos con una reentrada anatómica. No se dispone en la actualidad de estudios dirigidos a analizar estas diferencias por sexo en este escenario en la literatura.

El análisis por sexo mostró que en nuestros resultados las mujeres presentaban más cardiopatía estructural y más sobrepeso que los hombres. Existían datos que sugerían una mayor enfermedad auricular como: un volumen de la AI similar en ambos grupos pese a una altura significativamente menor de las mujeres; mayor longitud de ciclo del flutter en las mujeres, que se explicaba por una velocidad de conducción más lenta; presentaron mayor duración de la onda P en ritmo sinusal y mayor área de cicatriz por remodelado. Como hallazgo singular el giro del flutter perimitral mostró un patrón diferenciado según el sexo, con predominio de giro horario en mujeres y antihorario en hombres. Las mujeres presentaron una tasa significativamente mayor y más precoz de recurrencia arrítmica tras la ablación y una tendencia a desarrollar formas permanentes de la arritmia.

En tercer lugar, se analizaron las diferencias clínicas y electroanatómica entre pacientes que desarrollaron flutter atípico y aquellos que requirieron un segundo procedimiento de ablación por recurrencia de fibrilación auricular (FA). No se encontró un claro patrón clínico diferencial salvo un mayor número de diabéticos en el grupo de flutter. Sin embargo, si se encontraron algunas diferencias EEF que sugerían un mayor remodelado auricular en los pacientes con flutter atípico como una duración de la onda P mayor, una tendencia a una velocidad en pared posterior más lenta y un tamaño de la cicatriz por remodelado mayor. Por su parte, los pacientes con redo de FA presentaron un volumen de AI ligeramente mayor, con un pasillo posterior residual también mayor y una reconexión de vvpp muy superior; estos datos podrían interpretarse como una mayor disponibilidad de tejido auricular donde podrían asentar rotores. En la evolución, a pesar de un mayor remodelado en los pacientes

sometidos a ablación de flutter atípico, el pronóstico en cuanto a recurrencias arrítmicas fue similar tras la reablación.

Por último, los resultados obtenidos tras las simulaciones realizadas sugieren que la velocidad de conducción auricular no parece conferir una mayor susceptibilidad para el mantenimiento de un flutter perimitral tras la ablación de vvpp. Tampoco el patrón de velocidades realista extraído de los mapas de activación parece ser el factor determinante. El tamaño de la ablación grande, que puede determinar un pasillo posterior más estrecho, sí parece favorecer el mantenimiento de un flutter perimitral, pero este factor tiene un tamaño del efecto pequeño. Existen otras variables electrofisiológicas, no medidas en nuestros pacientes que favorecen el flutter como son: el periodo refractario largo, una menor anisotropía y la presencia de gaps dentro de cicatrices o líneas previas, especialmente en aurículas muy esféricas.

6.1 Comparación con otras series de flutter atípico postablación de FA

La incidencia de flutter auricular atípico tras la ablación de venas pulmonares (vvpp) está descrita entre el 4% y el 20% dependiendo del diseño metodológico, tiempo de seguimiento, y uso de líneas adicionales (71,72). La principal dificultad a la hora de comparar nuestros pacientes con otros estudios es la gran heterogeneidad y variabilidad de las poblaciones estudiadas en los ensayos publicados. En la mayoría de estudios se analizan de forma conjunta pacientes con ablación exclusiva de vvpp, junto a pacientes con líneas adicionales o ablación de CFAE (62,87,113), sin especificar qué porcentaje corresponde a cada grupo ni el tipo exacto de líneas aplicadas. En algunos casos, incluso se omite por completo la descripción del procedimiento de ablación, lo que contribuye a la discordancia en la literatura actual (78).

La realización de líneas de ablación adicionales a las vvpp como estrategia añadida es el factor que más controversia ha generado en la literatura, su efectividad y los riesgos asociados han mostrado resultados variables. En este contexto, diversos estudios coinciden en señalar que la aparición de flutter atípico es más frecuente en pacientes que recibieron líneas adicionales, especialmente si estas fueron incompletas, constituyendo un factor predisponente para la creación de sustratos susceptibles a la reentrada. (74,75,114).

Con el objetivo de obtener una muestra lo más homogénea posible, en nuestro estudio se seleccionaron exclusivamente pacientes que recibieron un aislamiento circunferencial de vvpp sin líneas adicionales. Algunas series han analizado también esta población específica, aunque con objetivos distintos, como comparar radiofrecuencia versus crioablación, describiendo tasas de recurrencia en forma de flutter atípico en torno al 8%, siendo más frecuente con el uso de radiofrecuencia (115,116). Wasmer et al. (2012), por ejemplo, reportaron una incidencia del 4% en una cohorte de 839 pacientes sometidos a aislamiento antral sin líneas adicionales, con predominancia reentradas anatómicas (61%) (72).

Las características electroanatómicas que justifican la aparición de flutter atípico no son del todo conocidas. La presencia de líneas de ablación es el principal factor predictor descrito en la literatura (74,75,87,114). Otros factores como una elevada prevalencia de DM-2, una mayor edad, un mayor volumen de AI frente a los que no recidivan (78,87), la obesidad, el uso de radiofrecuencia, una mayor área cicatricial, una mayor “esfericidad” en RMN y que la FA fuera persistente, también se han asociado con esta arritmia (113,115,117). En resumen, se trata de aurículas que presentan un sustrato más patológico: con más lesiones, fibrosis y cicatrices (73,77).

Respecto a los tipos de circuitos de flutter atípico, de nuevo nos encontramos con que la información disponible acerca del tipo de flutter más frecuente es discordante y contiene sesgos relevantes. De forma global, no todos los pacientes que recidivan tras una FA son ablacionados sino solo unos pocos (más o menos dependiendo de cada estudio), además, incluso en aquellos que se ablacionan, en muchos casos se limitan a describir únicamente si se trataba de una TA o un flutter, sin describir el tipo de circuito (78,87,118). Pese a ello, parece haber unanimidad en que el circuito más frecuentemente descrito tras una ablación de vvpp es el perimitral, (62,114,119) aunque algunas series presentan un mayor número de pacientes con flutter dependiente del techo o con reentradas localizadas por gaps, pero son series con mezcla de pacientes con y sin líneas de ablación adicionales (78,115,119).

En nuestra serie, el circuito perimitral fue el más frecuente (62%), seguido del dependiente del techo (18%), en consonancia con la mayoría de estudios recientes que identifican estas regiones como los sustratos más prevalentes tras la ablación de FA (62,83,88,114).

Si la información acerca de la forma de flutter atípico es escasa, más limitado aún es el análisis de las características auriculares que originan cada tipo de circuito. En nuestros resultados, hemos encontrado diferencias significativas por tipos de circuitos. Los pacientes que presentaban un flutter alrededor de una escara fueron los que mostraron las AI más patológicas en nuestra serie; mayor cardiopatía estructural, volúmenes más dilatados, más

carga cicatricial y velocidades más lentas. Estas AI se asemejan a las descritas en los pacientes con flutter atípico sobre AI nativa (sin ablación de vvpp), donde los circuitos asientan en zonas de bajo voltaje secundarias a fibrosis marcada, en pacientes con cardiopatía donde los mapeos muestran grandes áreas eléctricamente silentes (73,76). Otro dato a favor de relacionar este circuito con un remodelado patológico intrínseco de la aurícula es que el tiempo medio de aparición tras la ablación de vvpp fue el más tardío de todos los circuitos en nuestra serie, sugiriendo que no guarda relación con el procedimiento de ablación.

El flutter perimitral es el más frecuente. En nuestra serie los pacientes con este circuito presentaron la longitud de ciclo más corta, con un circuito de doble bucle (en 8) alrededor de las vvpp y con tamaños de AI y áreas cicatriciales menores que en los pacientes con circuito por escara. Otros estudios que han analizado la longitud de ciclo de los distintos tipos de flutter, muestran tiempos muy similares a los obtenidos en nuestros datos y coinciden en que los circuitos anatómicos (sobre todo los perimitrales) presentan una longitud de ciclo más corta (116,120). Además, el flutter perimitral mostró un tiempo de aparición tras la ablación de vvpp de 11 meses de media, lo que coincide con el seguimiento medio de la mayoría de estudios acerca de recidivas tras ablación de FA (77,83,115), y su aparición es independiente de la reconexión de las vvpp (121). Por tanto, de acuerdo con nuestros datos y de forma concordante con la literatura, ante un circuito de flutter atípico con una longitud de ciclo corta y una aparición tras un año de la ablación de vvpp, estaremos con alta probabilidad ante un flutter perimitral.

Los pacientes con flutter por reentrada no anatómica por gap fueron los que presentaron el flutter más precoz tras la ablación de vvpp. Fueron los que menos cardiopatía presentaban y sus AI estuvieron menos dilatadas y con menos zonas silentes, además todos ellos presentaron reconexión de vvpp. Nuestros datos coinciden con otras series donde los pacientes que presentaban recurrencias en menos de 3 meses tras una ablación de FA tenían menos tiempo de evolución de la FA, menos área de cicatriz y menos volumen auricular (87,113,120). Esto sugiere un mayor peso del sustrato iatrogénico por repermeabilización en

algún punto de las vvpp (con presencia de gaps) ocasionando una conducción muy lenta localizada.

Respecto al flutter dependiente del techo lo más llamativo es la presencia de un pasillo residual muy estrecho en la pared posterior entre las coronas de ablación junto a su aparición precoz tras la ablación de vvpp y el alto porcentaje de pacientes con MCH. Estos datos podrían sugerir que existen condicionantes electroanatómicos auriculares que lo favorecen.

Un estudio describió que de forma similar a nuestros hallazgos que los pacientes con MCH que presentan un flutter tras una ablación de vvpp, la forma más frecuente del mismo fue el dependiente del techo (122), aunque no se ha postulado una explicación al respecto.

Otros trabajos han correlacionado la presencia de potenciales auriculares anormales en ritmo sinusal con zonas de conducción lenta durante la taquicardia, logrando predecir el tipo de circuito en función de la localización de estas zonas. Si las zonas de conducción lenta se localizaban en la pared posterior o en el techo el circuito solía corresponder con un flutter dependiente del techo (120,123), de forma similar a nuestros resultados, donde la velocidad en la pared posterior fue de 0,59m/s en el flutter dependiente del techo, frente a 0,76 y 0,96m/s en el flutter perimitral y por reentrada por gap respectivamente.

Respecto al seguimiento de nuestra serie, al analizar los datos de forma global, presentamos una tasa de recurrencia al año en torno al 50% de la serie y el tiempo medio hasta la recurrencia arrítmica fue de 7,3 meses. Otras series como la de Sawhney N, et al. presentaron tasas de recidivas y tiempos medios similares a la nuestra (114). No obstante, esta información vista de manera global aporta poco a la comprensión del pronóstico de este tipo de taquicardia. El análisis del seguimiento por tipo de circuito mostró resultados variables y diferenciados que si permiten generar algunas hipótesis.

El grupo con peor pronóstico en el seguimiento fue el de los pacientes con reentrada por escara, con un 75% de recidivas muy precoces (primer mes). Por el contrario, los pacientes con reentrada por gap fueron los que presentaron las recidivas más tardías (2 años de media

hasta la recurrencia), además en el caso que se sometió a una tercera ablación, la recidiva fue en forma de FA por repermeabilización de la vvpp.

Los pacientes con reentradas anatómicas presentaron una tasa de recurrencia de alrededor del 50% en el primer año de seguimiento, datos similares a otras series de pacientes con estos tipos de flutter (74,124) de hecho la serie de Takigawa M, et al presenta la misma recurrencia en pacientes con flutter perimitral y del techo que nuestra serie. Es frecuente que las recidivas en los casos de flutter perimitral se produzcan nuevamente en forma de un circuito perimitral, cuando se realiza un nuevo EEF (tercer procedimiento) se suele observar que se deben a la presencia de estructuras epicárdicas de acceso necesario a través del seno coronario o la vena de Marshall que permiten una conducción residual al ser técnicamente complejo conseguir un bloqueo completo en estas estructuras, sin embargo si estas estructuras están correctamente aisladas, las recurrencias se producen en forma de un circuito distinto (124). Estos hallazgos ponen de manifiesto la heterogeneidad tanto en la presentación como en el seguimiento según el tipo de circuito.

6.2 Flutter atípico tras ablación de vvpp versus redo de FA

Una de las comparaciones más relevantes de nuestro estudio ha sido entre los pacientes que presentan flutter atípico como primera forma de recurrencia tras la ablación de venas pulmonares (vvpp) y aquellos que acuden a un procedimiento de reablación por recurrencia de FA sin haber desarrollado flutter. Esta comparación nos permite entender mejor las diferencias en el sustrato auricular y los mecanismos que subyacen a cada tipo de recidiva.

En nuestro estudio encontramos pequeñas diferencias entre los dos grupos:

- No se encontraron grandes diferencias en el perfil clínico de los pacientes. Había más presencia de diabéticos en el grupo con flutter, hallazgo que se describe en otras series que comparan estos mismos grupos (78,87). Una mayor edad también se asoció en los estudios a flutter atípico, aunque con resultados discordantes en diferentes estudios (78,87,117), sin embargo, la edad no presentó diferencias entre ambos grupos en nuestro trabajo.
- Los pacientes con flutter presentaban signos de una mayor enfermedad auricular: una duración de la onda P mayor, signo de una velocidad de conducción más lenta; de hecho, los pacientes con flutter mostraron una tendencia no significativa a una velocidad inferior en la pared posterior (0,71 vs 0,84 m/s). Además, presentaron una mayor cicatriz por remodelado.
- Paradójicamente, a pesar de presentar más cicatriz, mostraron un volumen auricular menor que los pacientes con reablación de FA, aunque si analizamos por tipo de circuito, aquellos con AI más patológicas (reentrada por escara) presentaron un tamaño superior. Respecto al volumen auricular en pacientes con flutter atípico postablación de FA, los resultados son variables en la literatura. Hay estudios que

sugieren como factor predictor de flutter el tamaño mayor de AI (77,78), de forma opuesta a lo descrito en este trabajo, sin embargo, otros estudios describen que no es el volumen auricular lo que predice la aparición de flutter o FA sino la esfericidad de la AI y su funcionamiento contráctil (función reservorio y strain auricular) (113,117). Gucuk Ipek E, et al. describieron que una deformación longitudinal global de la AI (strain) menor del 22,6% predijo la aparición de flutter atípico tras ablación de vvpp con una elevada sensibilidad (113). Ferro E, et al. observaron que una esfericidad medida por RMNc superior al 80% se asoció con un incremento del riesgo de presentar flutter atípico frente a FA, al favorecer la formación de macrorrentadas (117,125,126). En nuestros resultados de simulación computacional, el tamaño auricular tuvo un impacto bajo en el mantenimiento del flutter atípico, sin embargo, si que encontramos que la esfericidad presentaba un papel favorecedor cuando se le añadían zonas con gap dentro de líneas de bloqueo o cicatrices. En el estudio de Ferro E, et al. una gran proporción de los pacientes presentaban líneas, lo que apoya nuestros resultados computacionales (117).

- Otra diferencia electroanatómica fue la diferencia en la anchura del pasillo posterior (zona entre las coronas de ablación), en nuestros resultados los pacientes con flutter atípico presentaron un mayor remodelado en la pared posterior dejando una zona más estrecha de tejido sano entre las vvpp, esta diferencia fue más marcada en los pacientes con circuitos dependientes del techo.
- Por último, los pacientes sometidos a redo de FA presentaron cifras superiores de reconexión de vvpp, hallazgo razonable con el mecanismo causal de la FA (64,65,67).

De todos estos factores asociados a un mayor remodelado, de acuerdo con nuestro estudio de simulación, la velocidad de conducción lenta o al menos similar a la medida en los pacientes con flutter perimitral, no parece ser tan determinante a la hora de favorecer un flutter frente a una FA. El factor que más impacto tiene a la hora de mantener el flutter son los gaps y las zonas de bloqueo en líneas previas. En nuestros pacientes no existían líneas de ablación previas, sin embargo, si presentaban cicatrices perimitrales que pudieron actuar a modo de líneas de bloqueo con zonas más estrechas de paso a su través. En los estudios de simulación, la presencia de una línea con gap tenía un mayor impacto cuando se asociaba a un factor anatómico potenciador como era una mayor esfericidad. En nuestros pacientes no medimos la esfericidad y tampoco el periodo refractario, que es un factor que también puede tener influencia. Por último, un mayor tamaño de la ablación de las vvpp respecto a la superficie auricular, dejando un pasillo más estrecho posterior, también se asoció a un ligero aumento en el mantenimiento de flutter perimitral, pero con un tamaño del efecto muy modesto.

En nuestra serie, el pronóstico evolutivo fue similar en ambos grupos tras la reablación pese a un mayor remodelado en los pacientes con flutter atípico. Si comparamos por tipo de circuito, los pacientes sometidos a redo de FA presentaron un comportamiento similar a los pacientes con reentradas anatómicas (techo y perimitral), y una mejor supervivencia que aquellos con reentrada alrededor de escara. En el caso de los pacientes sometidos a un redo de FA, globalmente se describen peores cifras de supervivencia libre de arritmias si la FA era persistente frente a paroxística, presentando en muchas series más recurrencias los pacientes con redo de FA persistente que aquellos con flutter atípico (63,86,127,128). En nuestra serie el pronóstico es el mismo, sin embargo, existen diferencias según el tipo de flutter.

En nuestra serie los pacientes sometidos a un redo de FA, recidivaron de forma más frecuente en FA de nuevo, frente a los pacientes con flutter atípico donde las recidivas fueron en forma de flutter sobre todo. Estos hallazgos coinciden con lo descrito en la literatura, donde sobre

todo las recidivas precoces en los pacientes sometidos a ablación de vvpp se producen en forma de FA por repermeabilización de alguna vvpp, del mismo modo en los pacientes con ablación de flutter, la repermeabilización de las líneas realizadas es una causa frecuente de recurrencia arrítmica (87,128,129).

Someter a los pacientes a un tercer procedimiento de ablación, fue más frecuente en los pacientes que presentaron únicamente FA (recurrencia de pacientes sometidos a redo de FA), estos hallazgos coinciden con los descritos en la literatura (77,118). En los pacientes con flutter atípico se decidió dejar la taquiarritmia de forma permanente en un mayor número de casos.

6.3 Diferencias por sexo

Aunque el flutter auricular atípico más frecuente después del aislamiento de las vvpp es el perimitral en ambos sexos, existen diferencias notables entre hombres y mujeres en las características clínicas y en el mapa de activación:

1. Hay menos mujeres que se someten a la ablación del flutter auricular.
2. Las mujeres presentaron una conducción más lenta del circuito y, en el caso del flutter perimitral, mostraron con mayor frecuencia una dirección horaria.
3. Las mujeres presentaron un perfil de comorbilidades más marcado: eran mayores de 55 años, a diferencia de los hombres, que presentaban un rango de edades más amplio; las mujeres tenían miocardiopatía con mayor frecuencia y una tendencia a una mayor duración de la onda P.
4. Teniendo en cuenta todas estas diferencias, las mujeres mostraron una tendencia a tener más recurrencias tras la ablación del flutter atípico.

Existen diferencias entre sexos en las características, progresión y resultados de la FA (72,90). Sin embargo, hay datos contradictorios sobre si el sexo por sí mismo desempeña un papel o si simplemente son la edad avanzada y las comorbilidades las que influyen en el pronóstico de las mujeres. En nuestro estudio, las mujeres presentaron un ciclo del flutter significativamente más largo, lo que probablemente indica un mayor remodelado auricular. De forma similar, Wong GR et al. hallaron que las mujeres sometidas a ablación de FA presentaban una velocidad de conducción más lenta en la AI que los hombres (92). En su estudio, las mujeres no mostraron un perfil de comorbilidades diferente al de los hombres. Aunque en el presente estudio el perfil de comorbilidades de las mujeres fue peor, ser mujer fue un predictor independiente de presentar un ciclo más largo; además, tener miocardiopatía no se relacionó con la duración del ciclo. Por tanto, podrían existir otras variables desconocidas asociadas al sexo femenino que incrementan el remodelado auricular en ciertas circunstancias; o, por el contrario, puede que solo unas pocas mujeres que alcanzan cierto

grado de remodelado auricular sean capaces de mantener un flutter o incluso FA. Esta última idea podría sustentarse en dos hechos:

1. Hay menos mujeres con flutter auricular atípico.
2. El hecho de que la masa auricular izquierda sea posiblemente menor en las mujeres implicaría que se necesita un mayor remodelado para sostener una arritmia.

Los datos sugieren que, independientemente del estado de salud basal, el sexo influye en los resultados clínicos tras una ablación de FA por sí mismo (94). En el caso de la FA, las causas potenciales son: presencia de desencadenantes no relacionados con las venas pulmonares en mujeres, más fibrosis en estudios por resonancia magnética que en hombres, menor durabilidad de las lesiones en las venas pulmonares, etc. Sin embargo, en el presente estudio, los hombres presentaron más reconexiones de las venas pulmonares que las mujeres, por lo que la durabilidad de las lesiones en mujeres, tanto en la ablación de FA como de flutter, no debería ser una preocupación especial (92,130). Además, encontramos que las recurrencias se debieron principalmente a flutter auricular y no a FA, por lo que la explicación más plausible es que las mujeres presentan mayor remodelado auricular. Aunque se sospechó un remodelado más avanzado, no se encontraron diferencias significativas en las áreas de bajo voltaje ni en el volumen auricular indexado que justificaran la menor velocidad de conducción. Probablemente 0,5 mV no sea un punto de corte lo suficientemente sensible, o tal vez la fibrosis difusa no pueda ser detectada mediante un mapa de voltaje. En este sentido, Volgman et al. mostraron que el voltaje global de la aurícula en mujeres era menor que en hombres (131). Para respaldar estas diferencias en el remodelado auricular, las mujeres sí mostraron una tendencia a una mayor duración de la onda P. Además, una mayor duración de la onda P fue el único predictor significativo de recurrencias por flutter. Desafortunadamente, creemos que el tamaño reducido de la muestra impidió encontrar diferencias significativas entre sexos en cuanto a recurrencias, tanto en el análisis univariante como en el multivariante. Ya se sabe que una onda P prolongada predice recurrencias tras una ablación de FA (132,133), y este es el primer estudio que muestra que esta variable

también predice recurrencias por flutter tras una primera ablación de flutter atípico en pacientes con aislamiento previo de las vvpp.

En nuestra serie, el flutter auricular atípico más frecuente después del aislamiento de las vvpp fue el perimitral. Este hallazgo es reproducible en la mayoría de las series (134,72) y ahora observamos que es cierto para ambos sexos. También observamos la particularidad de que en las mujeres la rotación es más frecuente en sentido horario en comparación con los hombres; sin embargo, no hemos encontrado una explicación ni estudios que analicen este aspecto.

En definitiva, existen diferencias notables entre sexos en las características del flutter atípico. Las mujeres que se sometieron a ablación de flutter atípico tras un aislamiento previo de vvpp mostraron un perfil de comorbilidades más marcado: eran mayores de 55 años, presentaban miocardiopatía con mayor frecuencia y una tendencia a una mayor duración de la onda P. También mostraron una velocidad de conducción más lenta en la AI, lo que se tradujo en un ciclo de flutter más largo y una tendencia no significativa a más recurrencias de flutter.

6.4 Otros resultados en el estudio de simulación

Como se apuntó en la introducción, es el primer estudio de simulación que analiza el impacto de diversos factores electrofisiológicos y su tamaño del efecto en la aparición de flutter perimitral tras la ablación de vvpp más allá de la presencia de líneas con gaps (103,104). Se encontró que el grado de disminución de la velocidad de conducción (siempre por debajo de 0.8 m/s en nuestras simulaciones) no es un factor tan importante en el mantenimiento del flutter como es la presencia de zonas de bloqueo por cicatriz con pasos estrechos a su través (gap) en condiciones anatómicas favorables como es la esfericidad auricular. Por tanto, el que estos pacientes lleguen a presentar velocidades muy lentas, podríamos considerarlo como un espectador en una aurícula más remodelada con más fibrosis y cicatriz, que es el factor más importante.

Sin embargo, una velocidad menor o igual a 0,7 m/s , al menos en alguna zona de la aurícula (como por ejemplo en zona anterior en el modelo realista de velocidades basadas en los mapas de flutter), sí que fue necesaria para la aparición de FA. Además, aunque la velocidad más lenta no se asoció a más flutter, sí que presentaba una relación lineal con un mayor mantenimiento de arritmias auriculares en general (suma de FA y flutter). Recientemente, se ha publicado un trabajo en el que mediante “imagen electrocardiográfica” no invasiva se observaba que hay una mayor probabilidad de recidivas de FA tras una ablación de vvpp en aquellos pacientes con alguna zona auricular con velocidades inferiores a 0,78 m/s (135).

Se detectaron otros factores como son un mayor periodo refractario auricular pero no existen estudios clínicos que lo estudien hasta el momento. Además, se observó que una menor anisotropía también favorecía el flutter. Sin embargo, los pacientes con fibrosis y más remodelado lo que presentan es mayor anisotropía (136). Por tanto, esta situación hipotética que planteamos en un modelo con una anisotropía muy pequeña podría tratarse de una situación utópica, que no se da en la práctica real pero que sí podemos evaluar mediante simulación.

6.5 Limitaciones

El presente estudio presenta una serie de limitaciones que deben ser tenidas en cuenta:

Se trata de un diseño observacional, unicéntrico y en parte retrospectivo. El hecho de que sea unicéntrico aporta una alta validez interna y le confiere homogeneidad sobre las estrategias diagnósticas y terapéuticas en estos pacientes, no obstante, la validez externa es más limitada. El análisis electroanatómico se realizó sobre mapas ya generados, por lo que existe una posible variabilidad en la calidad de los registros, la resolución o los datos recogidos durante el EEF. El tipo de circuito se evaluó mediante el mapa de activación, y no se realizaron maniobras de estimulación en gran parte de los casos. La medición de los datos de velocidad en el redo de FA fue compleja porque son mapas más incompletos al caracterizar sobre todo la región donde se encuentran las vvpp y la pared posterior y muchos tenían el mapa en FA. Sin embargo, la serie fue consecutiva, lo que aporta fiabilidad a los resultados.

Respecto a la selección de pacientes, se incluyeron exclusivamente pacientes con flutter enviados a ablación. Esto puede constituir un sesgo de selección que puede limitar la aplicabilidad de los hallazgos a poblaciones más extensas.

El tamaño muestral fue reducido, en parte porque pese a que se analizaron de forma rigurosa 50 pacientes en el grupo principal, se realizaron subanálisis separando por grupos (tipos de circuitos de flutter y sexo). El tamaño muestral bajo ha podido influir en la potencia, impidiendo alcanzar la significación estadística en algunas comparaciones.

El seguimiento clínico fue variable y se basó en la documentación de recurrencias clínicas en ECG convencional, no se utilizó de forma sistemática dispositivos de monitorización continua, por lo que podrían haberse subestimado las recurrencias asintomáticas.

En cuanto al modelo in-silico, pese a que representa un avance significativo , de los datos electrofisiológicos, únicamente se pudieron personalizar las velocidades auriculares ya que no disponíamos del periodo refractario ni de la anisotropía, que fueron asignados en base a estudios de experimentación previa en FA. Pese a ello, hemos obtenido algunos resultados refrendados por estudios clínicos en pacientes con flutter y FA como son la influencia de los gaps y la esfericidad en el mantenimiento del flutter y la necesidad de una velocidad $\sim 0,7$ m/s para que se sostenga una FA. Estos datos refuerzan el modelo de simulación y por ello pensamos que las limitaciones no invalidan los resultados ni las conclusiones obtenidas.

7 CONCLUSIONES

1. En una serie consecutiva de pacientes sometidos a ablación de flutter atípico tras una ablación previa de venas pulmonares por radiofrecuencia observamos que el más frecuente es el flutter perimitral, en un 62% de los casos, seguido del flutter dependiente del techo, de la reentrada por gap y del flutter por reentrada alrededor de escara. Se observan diferencias clínicas y electrofisiológicas entre ellos, de manera que el flutter por reentrada alrededor de escara, de aparición más tardía, se da más frecuentemente en mujeres con cardiopatía y con remodelado auricular más avanzado, a diferencia del flutter por gap que es de aparición precoz, en ambos sexos y con aurículas menos remodeladas. El flutter perimitral y del techo muestran un patrón de remodelado auricular intermedio, aunque cada uno con unas peculiaridades clínicas y electrofisiológicas.
2. La tasa de recurrencias en nuestra serie es alta, recidivando la mitad de los pacientes al año de seguimiento. Existen diferencias por tipo de circuito: los pacientes con reentrada alrededor de escara son los que más recidivan y más precozmente. Los pacientes con flutter por reentrada por gap presentan mejor pronóstico y los pacientes con flutter perimitral y dependiente del techo se comportan de una forma intermedia.
3. Las mujeres sometidas a ablación de flutter atípico tras una ablación de venas pulmonares, presentan más cardiopatía y signos electrofisiológicos de tener una aurícula con más remodelado. El flutter perimitral es el más frecuente en ambos sexos, pero en las mujeres la longitud de ciclo del flutter es más lenta y se presenta

con más frecuencia con giro en sentido horario, a diferencia de los hombres. Se observa un mayor número de recurrencias en las mujeres a expensas de recurrencias en forma de flutter.

4. Los pacientes con flutter atípico presentan un perfil clínico similar a los pacientes sometidos a una reablación de fibrilación auricular, sin embargo, sí que se observan diferencias electroanatómicas. Los pacientes sometidos a ablación de flutter atípico muestran signos de un mayor remodelado auricular al presentar una duración de la onda P mayor, una tendencia a una velocidad en pared posterior más lenta y un tamaño de la cicatriz por remodelado mayor. No se evidencian diferencias en la evolución desde el punto de vista arritmico entre ambos grupos.
5. Las simulaciones realizadas muestran que, entre todos los factores, la velocidad de conducción y el tamaño auricular no parecen ser los facilitadores del flutter perimitral. En su lugar, la presencia de gaps en el tejido cicatricial, combinados con factores anatómicos como la esfericidad, son determinantes importantes. Además, una velocidad de conducción $\leq 0,7$ m/s, al menos en algunas zonas, es necesaria para la formación de fibrilación auricular.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147:e93–e621
2. Kornej J, Borschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights. *Circ Res*. 2020;127(1):4–20.
3. Zhang S, Stubbendorff A, Ericson U, Wändell P, Niu K, Qi L, Borné Y, Sonestedt E. The EAT-Lancet diet, genetic susceptibility and risk of atrial fibrillation in a population-based cohort. *BMC Med*. 2023;21(1):280.
4. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982–3021.
5. Nakatani Y, Ramirez FD, Takigawa M, Nakashima T, André C, Goujeau C, et al. Abnormal Atrial Potentials Recorded During Sinus Rhythm or Pacing Represent Substrates for Reentrant Atrial Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2023;16(10):e012241.
6. Ghelani KP, Chen LY, Norby FL, Soliman EZ, Koton S, Alonso A. Thirty-year trends in the incidence of atrial fibrillation: the ARIC study. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023583.
7. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154–62.
8. Chugh, S. S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E. J., et al. (2014). Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease. *Circulation*. 2010;129;837–847
9. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, De Potter TJR, Dwright J, Guasti L, Hanke T, Jaarsma T, Lettino M, Løchen ML, Lumbers RT, Maesen B, Mølgaard I, Rosano GMC, Sanders P, Schnabel RB, Suwalski P, Svennberg E, Tamargo J, Tica O, Traykov V, Tzeis S, Kotecha D; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314–3414.
10. Kusayama T, Wan J, Yuan Y, Chen PS. Neural Mechanisms and Therapeutic Opportunities for Atrial Fibrillation. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2021;17(1):43–7.
11. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Deffereos SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorenek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwalski P, Zaza A; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardiaThe Task Force for the management of patients with

- supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(5):655-720.
12. Haissaguerre, M. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* 1998;339: 659–666.
 13. Atienza F, Almendral J, Moreno J, Vaidyanathan R, Talkachou A, Kalifa J, Arenal A, Villacastin JP, Torrecilla EG, Sánchez A, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Berenfeld O. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation*. 2006;114(23):2434-42.
 14. Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, Schirdewahn P, Dorszewski A, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Piorkowski C, Hindricks G. Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions: trigger elimination or substrate modification: early or delayed cure? *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(4):869-77.
 15. Yamada T, Murakami Y, Okada T, Okamoto M, Shimizu T, Toyama J, Yoshida Y, Tsuboi N, Ito T, Muto M, Kondo T, Inden Y, Hirai M, Murohara T. Incidence, location, and cause of recovery of electrical connections between the pulmonary veins and the left atrium after pulmonary vein isolation. *Europace*. 2006;8(3):182-8.
 16. Atienza F, Almendral J, Moreno J, Vaidyanathan R, Talkachou A, Kalifa J, Arenal A, Villacastin JP, Torrecilla EG, Sanchez A, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Berenfeld O. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: Evidence for a reentrant mechanism. *Circulation*. 2006;114:2434–2442.
 17. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2335-45.
 18. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;1;92(7):1954-68
 19. Nattel S, Xiong F, Aguilar M. Demystifying rotors and their place in clinical translation of atrial fibrillation mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(9):509-20.
 20. Xu CH, Xiong F, Jiang WF, Liu X, Liu T, Qin M. Rotor mechanism and its mapping in atrial fibrillation. *Europace*. 2023. 30;25(3):783-792.
 21. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91(1):265-325.
 22. De Groot NM, Houben RP, Smeets JL, Boersma E, Schotten U, Schalij MJ et al. Electropathological substrate of longstanding persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: epicardial breakthrough. *Circulation* 2010;122:1674–82.
 23. Comtois, P., Kneller, J. & Nattel, S. Of circles and spirals: bridging the gap between the leading circle and spiral wave concepts of cardiac reentry. *Europace*. 2005;7(2):10–20.
 24. Nattel S, Xiong F, Aguilar M. Demystifying rotors and their place in clinical translation of atrial fibrillation mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(9):509-520.
 25. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014;114(9):1483-99.

26. Chiang, D. Y. et al. Loss of microRNA-106b-25 cluster promotes atrial fibrillation by enhancing ryanodine receptor type-2 expression and calcium release. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2014;7:1214–1222.
27. Schumacher, B., Pothof, J., Vijg, J. & Hoeijmakers, J. H. J. The central role of DNA damage in the ageing process. *Nature.* 2021;592:695–703.
28. Zghaib T., Nazarian S. New Insights into the Use of Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Guide Decision-Making in AF Management. *Can. J. Cardiol.* 2018;34:1461–1470.
29. Berenfeld O, Corino VDA, Loewe A, Martínez JP, Rodriguez Matas JF. Editorial: Atrial Fibrillation: Technology for Diagnosis, Monitoring, and Treatment. *Front Physiol.* 2022;13.
30. Al Ghamdi B, Hassan W. Atrial Remodeling And Atrial Fibrillation: Mechanistic Interactions And Clinical Implications. *J Atr Fibrillation.* 2009;12(1):125.
31. Olesen MS, Nielsen MW, Haunsø S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet.* 2014;22:297–306.
32. Andersen JH, Andreassen L, Olesen MS. Atrial fibrillation-a complex polygenetic disease. *Eur J Hum Genet.* 2021;29(7):1051-1060.
33. Kennedy A, Finlay DD, Guldenring D, Bond R, Moran K, McLaughlin J. The Cardiac Conduction System: Generation and Conduction of the Cardiac Impulse. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2016;28:269–279.
34. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):6.
35. Chen P-S, Tan AY. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4:S61–S64.
36. Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, Callans DJ, Gerstenfeld EP. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 2004;110:3181–3186.
37. Brundel BJM, Van Gelder IC, Henning RH, et al. Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial effective refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;103:684–690.
38. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England Journal of Medicine* . 1998;339:659–666.
39. Jais, P, Haissaguerre, M, Shah, DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-576.
40. Proietti R, Santangeli P, Di Biase L, Joza J, Bernier ML, Wang Y, et al. Comparative effectiveness of wide antral versus ostial pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology* . 2014;7:39–45.
41. Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Veerareddy S, Pelosi F Jr, Morady F: Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: Segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003;108:2355-2360.

42. Chen M, Yang B, Chen H, Ju W, Zhang F, Tse HF, Cao K. Randomized comparison between pulmonary vein antral isolation versus complex fractionated electrogram ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:973-81.
43. 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.
44. Inada K, Yamane T, Tokutake K, Yokoyama K, Mishima T, Hioki M, et al. The role of successful catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses: outcome during a 5-year follow-up. *Europace* 2014;16:208–13.
45. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311:692–700.
46. Rottner L, Metzner A, Ouyang F, Heeger C, Hayashi K, Fink T, Lemes C, Mathew S, Maurer T, REIßMANN B, Rexha E, Riedl J, Saguner AM, Santoro F, Kuck KH, Sohns C. Direct Comparison of Point-by-Point and Rapid Ultra-High-Resolution Electroanatomical Mapping in Patients Scheduled for Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(3):289-297.
47. Rolf S, Hindricks G, Sommer P, Richter S, Arya A, Bollmann A, Kosiuk J, Koutalas E. Electroanatomical mapping of atrial fibrillation: Review of the current techniques and advances. *J Atr Fibrillation.* 2014;7(4):1140.
48. Camm AJ, Naccarelli GV, Mittal S, Crijns HJGM, Hohnloser SH, Ma CS, Natale A, Turakhia MP, Kirchhof P. The Increasing Role of Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(19):1932-1948.
49. Taghji P, El Haddad M, Philips T, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Yet al. Evaluation of a strategy aiming to enclose the pulmonary veins with contiguous and optimized radiofrequency lesions in paroxysmal atrial fibrillation: a pilot study. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:99–108.
50. Casella M, Compagnucci P, Conti MA, Falanga U, Volpato G, Fogante M, Cipolletta L, Misiani A, Molini S, Giovagnoni A, Dello Russo A. Recurrence of atrial fibrillation postablation: which is the most effective approach for detection? *Minerva Cardiol Angiol.* 2022;70(5):628-638.
51. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Anic A, Petru J, Funasako M, Cochet H, Minami K, Breskovic T, Sikiric I, Sediva L, Chovanec M, Koruth J, Jais P. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(5):614-627.
52. Robles AG, Palamà Z, Scarà A, Borrelli A, Gianfrancesco D, Bartolomucci F, Nesti M, Cavarretta E, De Masi De Luca G, Romano S, Sciarra L. Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: between Present and Future. *Rev Cardiovasc Med.* 2024 Apr 8;25(4):140.
53. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C; FIRE AND ICE Investigators.

- Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2235-45.
54. Koruth JS, Kuroki K, Kawamura I, et al. Focal pulsed field ablation for pulmonary vein isolation and linear atrial lesions: a preclinical assessment of safety and durability. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13(6):e008716-e008716.
 55. Reddy VY, Lehmann JW, Gerstenfeld EP, et al. A randomized controlled trial of pulsed field ablation versus standard-of-care ablation for paroxysmal atrial fibrillation: the ADVENT trial rationale and design. *Heart Rhythm* 2023;4:317-328.
 56. Berger WR, Meulendijks ER, Limpens J, van den Berg NWE, Neefs J, Driessen AHG, Krul SPJ, van Boven WJP, de Groot JR. Persistent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of invasive strategies. *Int J Cardiol*. 2019 Mar 1;278:137-143.
 57. 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, Sanders P; STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1812-22.
 58. Kistler PM, Chieng D, Sugumar H, Ling LH, Segan L, Azzopardi S, Al-Kaisey A, Parameswaran R, Anderson RD, Hawson J, Prabhu S, Voskoboinik A, Wong G, Morton JB, Pathik B, McLellan AJ, Lee G, Wong M, Finch S, Pathak RK, Raja DC, Sterns L, Ginks M, Reid CM, Sanders P, Kalman JM. Effect of Catheter Ablation Using Pulmonary Vein Isolation With vs Without Posterior Left Atrial Wall Isolation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The CAPLA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Jan 10;329(2):127-135.
 59. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, Wells GA, Bennett M, Essebag V, Champagne J, Roux JF, Yung D, Skanes A, Khaykin Y, Morillo C, Jolly U, Novak P, Lockwood E, Amit G, Angaran P, Sapp J, Wardell S, Lauck S, Cadrin-Tourigny J, Kochhäuser S, Verma A; EARLY-AF Investigators. Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation or Drug Therapy. *N Engl J Med*. 2023;388(2):105-116.
 60. Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, Deyell MW, Verma A, Macle L, Leong-Sit P, Novak P, Badra-Verdu M, Sapp J, Mangat I, Khoo C, Steinberg C, Bennett MT, Tang ASL, Khairy P; CIRCA-DOSE Study Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019;140(22):1779-1788.
 61. Terricabras M, Verma A. Is pulmonary vein isolation enough for persistent atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 Aug;31(8):2148-2153
 62. Chae S, Oral H, Good E, Dey S, Wimmer A, Crawford T, et al. Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(18):1781-7.
 63. Tilz RR, Rillig A, Thum A-M, et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg sequential ablation strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1921–1929.

64. Narayan SM, Baykaner T, Clopton P, et al. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: extended follow-up of the confirm trial (conventional ablation for atrial fibrillation with or without focal impulse and rotor modulation) *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1761–1768.
65. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2017;20:e1–e160.
66. Reddy VY, Langbein A, Petru J, Szili-Torok T, Funasako M, Dinshaw L, Wijchers S, Rillig A, Spitzer SG, Bhagwandien R, Metzner A, Kong MH, Neuzil P. A Randomized Trial of Electrographic Flow-Guided Redo Ablation for Nonparoxysmal Atrial Fibrillation (FLOW-AF). *JACC Clin Electrophysiol*. 2024 Aug;10(8):1856-1869.
67. Müller J, Nentwich K, Berkovitz A, Sonne K, Kozlova O, Barth S, Deacanu A, Waechter C, Halbfass P, Lehrmann H, Deneke T. Recurrent Atrial Fibrillation Ablation after Initial Successful Pulmonary Vein Isolation. *J Clin Med*. 2023 Nov 19;12(22):7177.
68. Gupta D, Ding WY, Calvert P, Williams E, Das M, Tovmassian L, et al. Cryoballoon pulmonary vein isolation as first-line treatment for typical atrial flutter. *Heart* 2023; 109:364–71.
69. Marrouche NF, Natale A, Wazni OM, et al. Left septal atrial flutter: Electrophysiology, anatomy, and results of ablation. *Circulation* 2004;109:2440 –2447
70. García Cosío F, Pastor A, Núñez A, Magalhaes AP, Awamleh P. Atrial flutter: an update. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(8):816-31.
71. Mesas CE, Pappone C, Lang CC, et al. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: electroanatomic characterization and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1071–1079.
72. Wasmer K, Mönnig G, Bittner A, Dechering D, Zellerhoff S, Milberg P, Köbe J, Eckardt. Incidence, characteristics, and outcome of left atrial tachycardias after circumferential antral ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012;9:1660–1666.
73. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010; 3:32-38.
74. Takigawa M, Derval N, Frontera A, Martin R, Yamashita S, Cheniti G, Vlachos K, Thompson N, Kitamura T, Wolf M, et al. Revisiting anatomic macroreentrant tachycardia after atrial fibrillation ablation using ultrahigh-resolution mapping: Implications for ablation. *Heart Rhythm*. 2018;15:326–333. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.029.
75. Ko Ko NL, Sriramoju A, Khetarpal BK, Srivathsan K. Atypical atrial flutter: review of mechanisms, advances in mapping and ablation outcomes. *Curr Opin Cardiol*. 2022 Jan 1;37(1):36-45.
76. Cosío FG, Martín-Peñato A, Pastor A, Núñez A, Goicolea A. Atypical flutter: a review. *PACE*. 2003;26:2157-69.
77. Garan H. Atypical atrial flutter. *Heart Rhythm*. 2008;5(4):618-21.

78. Akhtar T, Daimee UA, Sivasambhu B, Boyle TA, Arbab-Zadeh A, Marine JE, Berger R, Calkins H, Spragg D. Ablation outcomes for atypical atrial flutter versus recurrent atrial fibrillation following index pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(6):1631-1639.
79. Siebermair J, Kochhäuser S, Kupusovic J, et al. Impact of previous left atrial ablation procedures on the mechanism of left atrial flutter: A single-centre experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020; 31:1631–1639.
80. Markowitz SM, Thomas G, Liu CF, et al. Atrial tachycardias and atypical atrial flutters: mechanisms and approaches to ablation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2019; 8:131–137.
81. Loewe A, Poremba E, Oesterlein T, Luik A, Schmitt C, Seemann G, Dössel O. Patient-Specific Identification of Atrial Flutter Vulnerability-A Computational Approach to Reveal Latent Reentry Pathways. *Front Physiol*. 2019 Jan 14;9:1910.
82. Skeete J, Sharma PS, Kenigsberg D, Pietrasik G, Osman AF, Ravi V, Du-Fay-de-Lavallaz JM, Post Z, Wasserlauf J, Larsen TR, Krishnan K, Trohman R, Huang HD. Wide area circumferential ablation for pulmonary vein isolation using radiofrequency versus laser balloon ablation. *J Arrhythm*. 2022;38(3):336-345.
83. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, Russo AM, Nayak H, Lin D, Pulliam W, Siddique S, Marchlinski FE. Mechanisms of organized left atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation. *Circulation* 2004;110:1351–1357.
84. Tomita Y, Matsuo K, Sahadevan J, Khrestian CM, Waldo AL. Role of functional block extension in lesion-related atrial flutter. *Circulation*. 2001;103:1025-30.
85. Chang TY, Lo LW, Te ALD, Lin YJ, Chang SL, Hu YF, Chung FP, Chao TF, Liao JN, Tuan TC, Lin CY, Vicera JJ, Huang TC, Hoang MQ, Yamada S, Chen SA. The importance of extrapulmonary vein triggers and atypical atrial flutter in atrial fibrillation recurrence after cryoablation: Insights from repeat ablation procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(1):16-24.
86. Rostock T, Drewitz I, Steven D, Hoffmann BA, Salukhe TV, Bock K, Servatius H, Aydin MA, Meinertz T, Willems S. Characterization, mapping, and catheter ablation of recurrent atrial tachycardias after stepwise ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(2):160-9.
87. Wójcik M, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Hamm CW, Pitschner HF, Kuniss M, Neumann T. Predictors of early and late left atrial tachycardia and left atrial flutter after catheter ablation of atrial fibrillation: long-term follow-up. *Cardiol J*. 2015;22(5):557-66.
88. Gucuk Ipek E, Marine J, Yang E, Habibi M, Chrispin J, Spragg D, Berger RD, Calkins H, Nazarian S. Predictors and Incidence of Atrial Flutter After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019;124(11):1690-1696.
89. Tse HF, Oral H, Pelosi F, Knight BP, Strickberger SA, Morady F. Effect of gender on atrial electrophysiologic changes induced by rapid atrial pacing and elevation of atrial pressure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12(9):986-9.

90. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Odutayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;532:h7013.
91. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837–47.
92. Wong GR, Nalliah CJ, Lee G, Voskoboinik A, Chieng D, Prabhu S, et al. Sex-Related Differences in Atrial Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation: Relationship to Ablation Outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(1):e009925.
93. Camm CF, Lacey B, Massa MS, Von Ende A, Gajendragadkar P, Stiby A, et al. Independent effects of adiposity measures on risk of atrial fibrillation in men and women: a study of 0.5 million individuals. *Int J Epidemiol*. 2022;51(3):984–95
94. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Chun KRJ, Metzner A, Ouyang F, Schlüter M, Elvan A, Braegelmann KM, Kueffer FJ, et al; FIRE AND ICE Investigators. Impact of female sex on clinical outcomes in the FIRE AND ICE trial of catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e006204
95. Corral-Acero J, Margara F, Marciniak M, Rodero C, Loncaric F, Feng Y, et al. The 'Digital Twin' to enable the vision of precision cardiology. *Eur Heart J*. 2020;41(48):4556-4564.
96. O'Hara T, Virág L, Varró A, Rudy Y. Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation. *PLoS Comput Biol*. mayo de 2011;7(5):e1002061.
97. Nygren A, Fiset C, Firek L, Clark JW, Lindblad DS, Clark RB, et al. Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K⁺ currents in repolarization. *Circ Res*. 1998;82(1):63-81.
98. Cherry EM, Fenton FH. Realistic cardiac electrophysiology modelling: are we just a heartbeat away? *J Physiol*. 2010;588(Pt 15):2689.
99. Link MS, Antzelevitch C, Waldo AL, Grant AO, DiMarco JP, Josephson ME, et al. Clinical cardiac electrophysiology fellowship teaching objectives for the new millennium. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12(12):1433-43.
100. Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol*. 1998;275(1):H301-21.
101. Aslanidi OV, Colman MA, Stott J, Dobrzynski H, Boyett MR, Holden AV, et al. 3D virtual human atria: A computational platform for studying clinical atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011;107(1):156-68.
102. Fenton FH, Cherry EM. Models of cardiac cell. *Scholarpedia*. 2008; 3(8):1868.
103. Rotter M, Dang L, Jacquemet V, Virag N, Kappenberger L, Haïssaguerre M. Impact of varying ablation patterns in a simulation model of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(3):314-21.

104. Grandi, E., Pandit, S. V., Voigt, N., Workman, A. J., Dobrev, D., Jalife, J., & Bers, D. M. (2011). Human atrial action potential and Ca²⁺ model: sinus rhythm and chronic atrial fibrillation. *Circulation Research*. 2011;109(9):1055-1066.
105. Ferrer A, Sebastián R, Sánchez-Quintana D, Rodríguez JF, Godoy EJ, Martínez L, Saiz J. Detailed Anatomical and Electrophysiological Models of Human Atria and Torso for the Simulation of Atrial Activation. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141573.
106. Ho SY, Sánchez-Quintana D. The importance of atrial structure and fibers. *Clin Anat*. 2009;22(1):52-63.
107. Martínez Mateu, L. Mapping of the electrical activity of human atria. Multiscale modelling and simulations. Universidad Politécnica de Valencia. Doctoral Dissertation. 2018.
108. Tobón C, Ruiz-Villa CA, Heidenreich E, Romero L, Hornero F, Saiz J. A three-dimensional human atrial model with fiber orientation. Electrograms and arrhythmic activation patterns relationship. *PLoS One*. 2013;8(2):e50883.
109. Maesen B, Zeemering S, Afonso C, Eckstein J, Burton RA, van Hünnik A, Stuckey DJ, Tyler D, Maessen J, Grau V, Verheule S, Kohl P, Schotten U. Rearrangement of atrial bundle architecture and consequent changes in anisotropy of conduction constitute the 3-dimensional substrate for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(5):967-75.
110. Yamabe H, Misumi I, Fukushima H, Ueno K, Kimura Y, Hokamura Y. Conduction properties of the crista terminalis and its influence on the right atrial activation sequence in patients with typical atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(2):132-41.
111. De Sisti A, Attuel P, Manot S, Fiorello P, Halimi F, Leclercq JF. Electrophysiological determinants of atrial fibrillation in sinus node dysfunction despite atrial pacing. *Europace*. 2000;2(4):304-11.
112. Avula UMR, Abrams J, Katchman A, Zakharov S, Mironov S, Bayne J, Roybal D, Gorti A, Yang L, Iyer V, Waase M, Saluja D, Ciaccio EJ, Garan H, Marks AR, Marx SO, Wan EY. Heterogeneity of the action potential duration is required for sustained atrial fibrillation. *JCI Insight*. 2019;5(11):e128765.
113. Gucuk Ipek E, Marine J, Yang E, et al. Predictors and Incidence of Atrial Flutter After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019;124:1690-1696.
114. Sawhney N, Anousheh R, Chen W, Feld GK. Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with segmental pulmonary vein isolation as an initial approach to ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3:243-248.
115. Juliá J, Chierchia G-B, de Asmundis C, et al. Regular atrial tachycardias following pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a retrospective comparison between the cryoballoon and conventional focal tip radiofrequency techniques. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;42: 161-169.
116. Akerström F, Bastani H, Insulander P, Schwieler J, Arias MA, Jensen-Urstad M. Comparison of regular atrial tachycardia incidence after circumferential radiofrequency versus

- cryoballoon pulmonary vein isolation in real-life practice. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(9):948-952.
117. Ferró E, Pérez N, Althoff T, Guasch E, Prat S, Doltra A, Borrás R, Tolosana JM, Arbelo E, Sitges M, Porta-Sánchez A, Roca-Luque I, Mont L, Guichard JB. Magnetic resonance detection of advanced atrial cardiomyopathy increases the risk for atypical atrial flutter occurrence following atrial fibrillation ablation. *Europace.* 2023 2;25(9):eua276.
 118. Vigmond E, Pashaei A, Amraoui S, Cochet H, Hassaguerre M. Percolation as a mechanism to explain atrial fractionated electrograms and reentry in a fibrosis model based on imaging data. *Heart Rhythm.* 2016;13:1536–1543.
 119. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, et al. Mechanisms of organized left atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation. *Circulation.* 2004;110:1351-1357.
 120. Nakatani Y, Ramirez FD, Takigawa M, Nakashima T, André C, Goujeau C, Krisai P, Takagi T, Kamakura T, Vlachos K, Carapezzi A, Cheniti G, Tixier R, Welte N, Chauvel R, Duchateau J, Pambrun T, Derval N, Sacher F, Hocini M, Haïssaguerre M, Jaïs P. Abnormal Atrial Potentials Recorded During Sinus Rhythm or Pacing Represent Substrates for Reentrant Atrial Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2023;16(10):e012241.
 121. Rostock T, Drewitz I, Steven D, Hoffmann BA, Salukhe TV, Bock K, Servatius H, Aydin MA, Meinertz T, Willems S. Characterization, mapping, and catheter ablation of recurrent atrial tachycardias after stepwise ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:160–169.
 122. Lin CH, Lin CY, Chung FP, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chao TF, Liao JN, Chang TY, Tuan TC, Kuo L, Wu CL, Liu CM, Liu SH, Li GY, Kuo MJ, Weng CJ, Chen SA. Catheter ablation in Asian patients with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy: electrophysiological characteristics of recurrence and long-term clinical outcomes. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1135230.
 123. Yorgun H, Çöteli C, Kılıç GS, Sezenöz B, Dural M, Ateş AH, Aytemir K. Functional substrate mapping characteristics during sinus rhythm predicts critical isthmus of reentrant atrial tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2023;34(7):1539-1548.
 124. Takigawa M, Derval N, Martin CA, Vlachos K, Denis A, Nakatani Y, Kitamura T, Cheniti G, Bourrier F, Lam A, Martin R, Frontera A, Thompson N, Massoulié G, Wolf M, Escande W, André C, Zeng LJ, Roux JR, Duchateau J, Pambrun T, Sacher F, Cochet H, Hocini M, Haïssaguerre M, Jaïs P. Mechanism of Recurrence of Atrial Tachycardia: Comparison Between First Versus Redo Procedures in a High-Resolution Mapping System. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(1):e007273.
 125. J B Guichard, E Ferro, J L Mont, Predictors of atrial flutter recurrence after atrial fibrillation ablation: the crucial role of structural and morphological left atrial remodeling. *EP Europace.* 2023;25(1):eua2122.165.
 126. Duytschaever M, Van den Abeele R, Carlier N, Bezerra AS, Verstraeten B, Lootens S, Desplenter K, Okenov A, Nezlobinsky T, Shah D, Haas A, Luik A, Martens J, El Haddad M, De Smet M, De Becker B, Francois C, Le Polain de Waroux JB, Tavernier R, Knecht S,

- Hendrickx S, Vandersickel N. Atrial Topology for a Unified Understanding of Typical and Atypical Flutter. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2024;17(11):e013102.
127. Scherr D, Turagam MK, Maury P, Blaauw Y, van der Voort P, Neuzil P, et al. Repeat Procedures After Pulsed Field Ablation for Atrial Fibrillation: MANIFEST-REDO Study. *Europace.* 2025;17:euaf012.
 128. Weyand S, Adam V, Biehler P, Hägele P, Hanger S, Löbig S, Pinchuk A, Ausbuettel F, Waechter C, Seizer P. One-year outcomes of focal pulsed-field ablation for redo procedures in atrial fibrillation and atypical flutter. *J Interv Card Electrophysiol.* 2025;28.
 129. Erhard N, Metzner A, Fink T. Late arrhythmia recurrence after atrial fibrillation ablation: incidence, mechanisms and clinical implications. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2022;33(1):71-76.
 130. Sugumar H, Nanayakkara S, Chieng D, Wong GR, Parameswaran R, Anderson RD, et al. Arrhythmia recurrence is more common in females undergoing multiple catheter ablation procedures for persistent atrial fibrillation: Time to close the gender gap. *Heart Rhythm.* 2020;17(5 Pt A):692-8.
 131. Volgman AS, Benjamin EJ, Curtis AB, Fang MC, Lindley KJ, Naccarelli GV, et al. Women and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(10):2793-807.
 132. Caldwell J, Koppikar S, Barake W, Redfearn D, Michael K, Simpson C, et al. Prolonged P-wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after successful pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;39(2):131-8.
 133. Pranata R, Yonas E, Vania R. Prolonged P-wave duration in sinus rhythm pre-ablation is associated with atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation-A systematic review and meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019;24(5):e12653.
 134. Zaidi A, Kirzner J, Liu CF, Cheung JW, Thomas G, Ip JE, et al. Localized Re-Entry Is a Frequent Mechanism of De Novo Atypical Flutter. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2024;10(2):235-48.
 135. Invers-Rubio E, Hernández-Romero I, Reventos-Presmanes J, Ferro E, Guichard JB, Regany-Closa M, et al. Regional conduction velocities determined by noninvasive mapping are associated with arrhythmia-free survival after atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm.* 2024;21(9):1570-1580.
 136. Kwan E, Hunt B, Paccione EN, Orkild BA, Bergquist JA, Ishidoya Y, Yazaki K, Mendes JK, DiBella EVR, MacLeod RS, Dosdall DJ, Ranjan R. Functional and Structural Remodeling as Atrial Fibrillation Progresses in a Persistent Atrial Fibrillation Canine Model. *JACC Clin Electrophysiol.* 2025;11(4):720-734.

9 ANEXOS

9.1 Aprobación del comité ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

JOSÉ MARÍA CANELLES GAMIR, titular de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 21/06/2023, el Proyecto de Investigación:

Título: "Modelo de predicción de circuitos macroreentrantes tras ablación de fibrilación auricular."

Nº de registro: 2023-645-1

Código de protocolo/ acrónimo. ATY-FLU

Documento	Versión - Fecha
Protocolo - PROYECTO	22 de mayo de 2023
Hoja de Información y Consentimiento Informado - Solicitud de exención del CI	22 de mayo de 2023

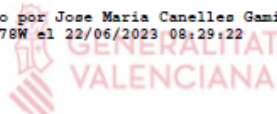
Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Investigación que será realizado en el HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE por el Dr. BORJA GUERRERO CERVERA del servicio/unidad/grupo de investigación de CARDIOLOGIA como Investigador Principal.

Que el CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE, es la indicada en el Anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 21/06/2023

Firmado por Jose Maria Canelles Gamir -
22662178W el 22/06/2023 08:29:22



Fdo.: JOSÉ MARÍA CANELLES GAMIR
Titular de la secretaría técnica del CEIm

