Impacto de la ablación de FA por crioablación y por campo pulsado en la modulación autonómica cardíaca

Andrea Rucco[1], Juan Pablo Martinez[1,4], Adrián Hernández-Vicente[3], Marcos Echevarria[3], Pablo Vadillo[1,2], Nuria Garatachea[3], Pablo Laguna[1,4], Javier Ramos[1,2], Esther Pueyo[1,4].

[1] I3A, Universidad de Zaragoza, IIS-Aragón, Zaragoza, España

[2] Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

[3] EXER-GENUD, Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte, Universidad de Zaragoza, Huesca, España

[4] CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

Resumen

El sistema nervioso autónomo influye en el inicio y mantenimiento de la fibrilación auricular (FA). El efecto de las distintas modalidades de ablación sobre la modulación autonómica cardíaca no ha sido caracterizado completamente. En este estudio comparamos los efectos sobre la actividad autonómica de la crioablación (CRYO) y la ablación por campo pulsado (PFA) mediante índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca calculados en ECGs de 10 min registrados inmediatamente antes y 3 meses después de la ablación. Se han evaluado los índices SDNN, RMSSD, $\mathcal{P}_{\mathrm{LF}}$, $\mathcal{P}_{\mathrm{HF}}$ y $\mathcal{P}_{\mathrm{LF/HF}}$. CRYO provoca reducciones significativas en los valores medianos ($p < 0.05$): SDNN -10.5 ms, RMSSD -4.8 ms, $\mathcal{P}_{\mathrm{LF}}$ -2.3$\times 10^{-4}$, $\mathcal{P}_{\mathrm{HF}}$ -1.0$\times 10^{-4}$, mientras que PFA produce cambios menores no significativos en SDNN -1.6 ms, RMSSD -2.8 ms, $\mathcal{P}_{\mathrm{LF}}$ -0.3$\times 10^{-4}$, $\mathcal{P}_{\mathrm{HF}}$ (-0.5$\times 10^{-4}$). Estos hallazgos sugieren un impacto autonómico más marcado tras CRYO que tras PFA y subrayan la necesidad de estudios que exploren sus implicaciones en la recurrencia de FA.

1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia cardíaca cuya incidencia aumenta progresivamente con el tiempo, favorecida por el envejecimiento de la población, la creciente prevalencia de factores de riesgo de FA en personas mayores y los avances en las estrategias de detección de arritmias [1]. La FA se asocia con un riesgo 3.5 veces mayor de muerte por cualquier causa que en la población general de la misma edad y sexo, así como con un riesgo dos veces mayor de insuficiencia cardíaca y un riesgo 5 veces mayor de accidente cerebrovascular y tromboembolia sistémica [2]. Además, la FA puede afectar considerablemente a la calidad de vida y la capacidad de ejercicio debido a su naturaleza sintomática.

Para tratar la FA en pacientes sintomáticos persistentes o paroxísticos, se ha demostrado que la ablación con catéter es superior a los fármacos antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal y mejorar la calidad de vida [3]. En 1998, Haïssaguerre et al. [4] identificaron la actividad eléctrica ectópica en las venas pulmonares (VP) como el principal desencadenante de la FA. Este descubrimiento condujo al desarrollo de técnicas de ablación con catéter destinadas a aislar eléctricamente las VP de la aurícula izquierda. El aislamiento de las venas pulmonares (AVP) sigue siendo la piedra angular de las estrategias contemporáneas de ablación de la FA.

A lo largo del tiempo, se han utilizado diversas tecnologías de ablación cardíaca. Además de las estrategias térmicas, como la radiofrecuencia (RF) y la crioablación (CRYO), recientemente se ha introducido un procedimiento no térmico denominado ablación por campo pulsado (PFA) [5]. A diferencia del daño tisular indiscriminado característico de las modalidades ablativas térmicas, la PFA está diseñada para ser selectiva, afectando únicamente a los cardiomiocitos y, por lo tanto, manteniendo intactos otros tejidos y estructuras circundantes, incluidos los complejos nerviosos adyacentes [5].

De hecho, el corazón está inervado por una red de nervios adrenérgicos y colinérgicos: el sistema nervioso autónomo cardíaco (SNA). Estructuralmente, el SNA está organizado en agrupaciones de plexos ganglionares (PG), que incluyen neuronas parasimpáticas y simpáticas, ubicadas cerca de las VP [6]. Ambos sistemas, especialmente el parasimpático, parecen desempeñar un papel predominante en la iniciación y el mantenimiento de la fibrilación auricular (FA) [7].

Por lo tanto, el objetivo de este estudio es investigar los efectos de las diferentes tecnologías de ablación sobre el SNA y su modulación de la frecuencia cardíaca durante AVP endocárdica. Los índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se calcularán a partir de señales electrocardiográficas (ECG) de 12 derivaciones y se compararán entre pacientes tratados con CRYO o PFA [8].

2. Métodos

2.1. Base de datos

Se han procesado ECGs estándar de 12 derivaciones de 54 pacientes con FA (edad media 59$\pm$10 años, 63 % hombres) sometidos a procedimientos de CRYO (n = 21, 39 %, POLARx™, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) o PFA (n = 33, 61 %, FARAPULSE™, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) antes de la cirugía y aproximadamente 3 meses después, en el primer control de seguimiento. Las grabaciones de ECG, de 10 minutos de duración, se adquirieron

ISBN: 978-84-09-80259-3

en condiciones de reposo del paciente utilizando el dispositivo digital Holter H12+™ (Hillrom, una empresa de Baxter; anteriormente Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY, USA) con una resolución de amplitud de 2.5 µV y una frecuencia de muestreo de 1000 Hz. Sólo se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico de FA paroxística y en ritmo sinusal durante las adquisiciones.

2.2. Procesamiento del ECG

Se han excluido los primeros y últimos 30 segundos de cada registro de ECG del análisis para evitar la presencia de artefactos atribuidos al reposicionamiento de los electrodos o al movimiento del paciente durante la preparación y al final del procedimiento. Los 9 minutos restantes de las grabaciones se filtraron paso banda entre 0.4 y 30 Hz para reducir el desplazamiento de la línea de base y el ruido de alta frecuencia. A continuación, se identificaron los picos R de los complejos QRS para cada k-ésimo latido (muestra $n_R(k)$) usando un delineador multiderivación basado en la transformada wavelet [9], y se calcularon las series de intervalos RR como $d_{\mathrm{RR}}(k) = n_R(k) - n_R(k-1)$.

2.3. Análisis espectral

A partir de cada serie latido a latido $d_{\mathrm{RR}}(k)$, se ha obtenido una serie de intervalos entre dos latidos normales $d_{\mathrm{NN}}(k)$ utilizando el modelo de modulación de frecuencia de pulso integral (IPFM), que también permite el reemplazo y corrección de latidos ectópicos [10]. Posteriormente, la serie se interpola y remuestrea a 4 Hz para generar $d_{\mathrm{HR}}(n)$. Esta señal se filtra con un filtro paso bajo con una frecuencia de corte de 0.03 Hz para separar las componentes de muy baja frecuencia asociadas a derivas del ritmo medio, obteniéndose $d_{\mathrm{MHR}}(n)$, la cual se utiliza para corregir la señal de VFC mediante la frecuencia cardíaca media y así generar la señal de VFC $m(n)$ [11]:

$$m(n) = \frac{d_{\mathrm{HR}}(n) - d_{\mathrm{MHR}}(n)}{d_{\mathrm{MHR}}(n)}. \tag{1}$$

La serie adimensional $m(n)$ se analiza espectralmente utilizando el método de Welch [12]. Este procedimiento permite la extracción de los índices de frecuencia de la VFC.

2.4. Extracción de índices de VFC

La VFC se refiere a la variación en los intervalos de tiempo entre latidos cardíacos consecutivos. Constituye un indicador clave de la función neurocardíaca y refleja los procesos dinámicos del SNA [8]. Para evaluar la VFC, se han calculado índices tanto en el dominio temporal como en el dominio frecuencial a partir de los registros ECG anteriores y posteriores a la ablación. En el dominio temporal, se han extraído índices lineales de VFC. El análisis espectral se emplea para descomponer las señales en sus componentes frecuenciales, lo que permite calcular los índices de VFC en el dominio de la frecuencia.

2.4.1. Índices en el dominio temporal

Los índices temporales de VFC cuantifican la variabilidad de los intervalos entre latidos normales $d_{\mathrm{NN}}(k)$. Los índices calculados proporcionan información sobre las fluctuaciones globales y a corto plazo de la frecuencia cardíaca. Se han evaluado los siguientes índices:

- SDNN, expresado en ms, representa la desviación estándar de los intervalos $d_{\mathrm{NN}}(k)$. Se calcula como:

$$\mathrm{SDNN} = \sqrt{\frac{1}{M-1}\sum_{k=1}^{M}(d_{\mathrm{NN}}(k) - \bar{d}_{\mathrm{NN}})^2}, \tag{2}$$

  donde M es el número total de intervalos $d_{\mathrm{NN}}(k)$, y $\bar{d}_{\mathrm{NN}}$ es su media. El SDNN refleja la VFC total y está influenciado tanto por la actividad simpática como parasimpática [13].

- RMSSD, también expresado en ms, es la raíz cuadrada de la media de las diferencias sucesivas entre intervalos $d_{\mathrm{NN}}(k)$ adyacentes, definida como:

$$\mathrm{RMSSD} = \sqrt{\frac{1}{M-1}\sum_{k=1}^{M-1}\left(d_{\mathrm{NN}}(k+1) - d_{\mathrm{NN}}(k)\right)^2}. \tag{3}$$

  El RMSSD refleja principalmente la VFC a corto plazo y se considera un marcador de la actividad parasimpática (vagal) [13]. Para cuantificar los cambios en la VFC después de la ablación, se han calculado las diferencias entre los valores posteriores y previos a la ablación (denotadas Δ_{I}, $\mathrm{I} \in \{\mathrm{SDNN}, \mathrm{RMSSD}\}$):

$$\Delta_{\mathrm{I}} = \mathrm{I}_{\mathrm{post}} - \mathrm{I}_{\mathrm{pre}}. \tag{4}$$

2.4.2. Índices en el dominio frecuencial

Los índices frecuenciales de VFC se obtienen a partir de la densidad espectral de potencia de $m(n)$. La potencia en bandas de frecuencia predefinidas [13] se caracteriza mediante los siguientes índices:

- $\mathcal{P}_{\mathrm{LF}}$, representa la potencia total dentro de la banda de baja frecuencia (LF) (0.04–0.15 Hz). Se asocia predominantemente con la modulación simpática, aunque también puede incluir contribuciones parasimpáticas [13].

- $\mathcal{P}_{\mathrm{HF}}$, indica la potencia total dentro de la banda de alta frecuencia (HF) (0.15–0.4 Hz). $\mathcal{P}_{\mathrm{HF}}$ está principalmente vinculada a la actividad parasimpática, en particular a la modulación vagal de la frecuencia cardíaca [13].

- Relación $\mathcal{P}_{\mathrm{LF/HF}}$, que representa la relación entre la potencia LF y la HF. Se emplea para evaluar el equilibrio entre las influencias simpáticas y parasimpáticas sobre la frecuencia cardíaca [13].

ISBN: 978-84-09-80259-3

Para evaluar los cambios en la modulación autonómica inducidos por la ablación, de forma análoga a los índices temporales, se han calculado los incrementos Δ_{I} (4), con $\mathrm{I} \in \{\mathcal{P}_{\mathrm{LF}}, \mathcal{P}_{\mathrm{HF}}, \mathcal{P}_{\mathrm{LF/HF}}\}$.

2.5. Análisis Estadístico

La prueba de Shapiro–Wilk indica que los datos de VFC no seguían una distribución normal. Por lo tanto, se han utilizado valores de mediana y cuartiles como referencia. Se ha empleado la prueba de Wilcoxon Signed Rank para comparar las métricas de los índices de VFC entre los registros previos y posteriores a la ablación y la prueba U de Mann-Whitney para comparar variables entre los pacientes tratados con CRYO y PFA. Se ha considerado un nivel de significación estadística de $p = 0.05$.

3. Resultados

No se han observado diferencias significativas en las características demográficas basales entre los grupos PFA (edad 59±8 años) y CRYO (edad 57±11 años). Tampoco se han encontrado diferencias al comparar la frecuencia cardíaca basal de ambas poblaciones antes de la ablación ($p = 0.43$).

El análisis de los índices de VFC en el dominio temporal no ha revelado diferencias significativas entre los dos grupos antes de la ablación. Como se muestra en la Fig. 1a, se observan reducciones significativamente mayores en SDNN y RMSSD en el grupo CRYO. Además, se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los valores previos y posteriores a la ablación en la población CRYO, en contraste con la ausencia de significación en el grupo PFA. La Tabla 1a resume los índices de VFC en el dominio temporal medidos antes y después de la ablación.

Se observa una tendencia similar en el análisis en el dominio frecuencial. Las características en el dominio de la frecuencia previas a la ablación son comparables entre ambos grupos (Tabla 1b). Después de la ablación, el grupo CRYO presenta una mayor reducción tanto en $\mathcal{P}_{\mathrm{LF}}$ como en $\mathcal{P}_{\mathrm{HF}}$ en comparación con el grupo PFA (Fig. 1b). La relación $\mathcal{P}_{\mathrm{LF/HF}}$ no ha mostrado cambios estadísticamente significativos después de la ablación en ninguno de los dos grupos.

4. Discusión

Este estudio se han comparado los efectos de la crioablación y de la ablación por campo pulsado sobre los índices de VFC con el fin de evaluar la modulación autonómica de la actividad eléctrica cardíaca en pacientes sometidos a ablación de FA. A pesar de que los índices de VFC basales presentan valores similares entre los dos grupos, el análisis realizado a los 3 meses después de la ablación ha revelado diferencias en la forma en que la modulación del SNA se ve afectada por cada tecnología de ablación.

En el grupo CRYO se observan reducciones significativas tanto en los índices en el dominio temporal (SDNN y RMSSD) como en el dominio frecuencial ($\mathcal{P}_{\mathrm{LF}}$ y $\mathcal{P}_{\mathrm{HF}}$), lo que sugiere una marcada atenuación de la actividad autonómica sobre el ritmo cardíaco, posiblemente como resultado de daños en la inervación del PG hacia el nodo SA, lo cual podría contribuir a disminuir la probabilidad de generación de desencadenantes arritmogénicos en el período posterior a la ablación. En contraste, el grupo PFA mostró cambios mínimos en los índices de VFC. Estos resultados coinciden con los hallazgos que indican que esta tecnología preserva las estructuras nerviosas circundantes y no modifica de forma significativa la actividad autonómica [5]. La preservación de la función autonómica podría ser beneficiosa; sin embargo, dejar activo el sustrato neural cardíaco podría predisponer al inicio de nuevos episodios de FA mediante la actividad del PG.

Estos resultados también coinciden con lo reportado en [14], donde se encontraron índices de VFC en el dominio del tiempo más bajos, incluyendo el SDNN, en el grupo térmico en comparación con el grupo de PFA; sin embargo, en ese estudio no se realizaron mediciones basales ni se calcularon valores en el dominio de la frecuencia.

Cabe destacar que la relación $\mathcal{P}_{\mathrm{LF/HF}}$ se mantuvo estable en ambos grupos, lo que indica que, aunque el tono autonómico global haya disminuido (particularmente en la cohorte CRYO), el equilibrio entre las influencias simpáticas y parasimpáticas se mantiene estable en gran medida.

Futuros estudios en una cohorte más amplia de pacientes, que incluyan la evaluación de las implicaciones clínicas a largo plazo de estos efectos autonómicos diferenciales, y en particular la correlación con la recurrencia de FA, pueden ser cruciales para perfeccionar las técnicas de ablación con el fin de optimizar tanto la eficacia del procedimiento como la estabilidad del ritmo a largo plazo.

5. Conclusión

La crioablación reduce significativamente los índices de VFC, lo que sugiere una marcada alteración de las estructuras autonómicas, mientras que la ablación por campo pulsado preserva en mayor medida las vías nerviosas y los PG, provocando cambios mínimos en la VFC. En última instancia, estas métricas podrían desempeñar un papel en la estratificación del riesgo de recurrencia de FA.

Agradecimientos

La financiación fue proporcionada por el programa Horizon Europe de la Unión Europea a través del proyecto Marie Skłodowska Curie INSIDE-HEART, G.A. 101119941 (Convocatoria HORIZON-MSCA-2022-DN-01). Además, este trabajo fue apoyado por los proyectos PID2022-140556OB-I00 y TED2021-130459B-I00 (Agencia Estatal de Investigación, Ministerio de Ciencia e Innovación) y por el grupo de referencia BSICoS T39_23R (Gobierno de Aragón). Los cálculos se realizaron utilizando ICTS NANBIOSIS (Unidad HPC de la Universidad de Zaragoza).

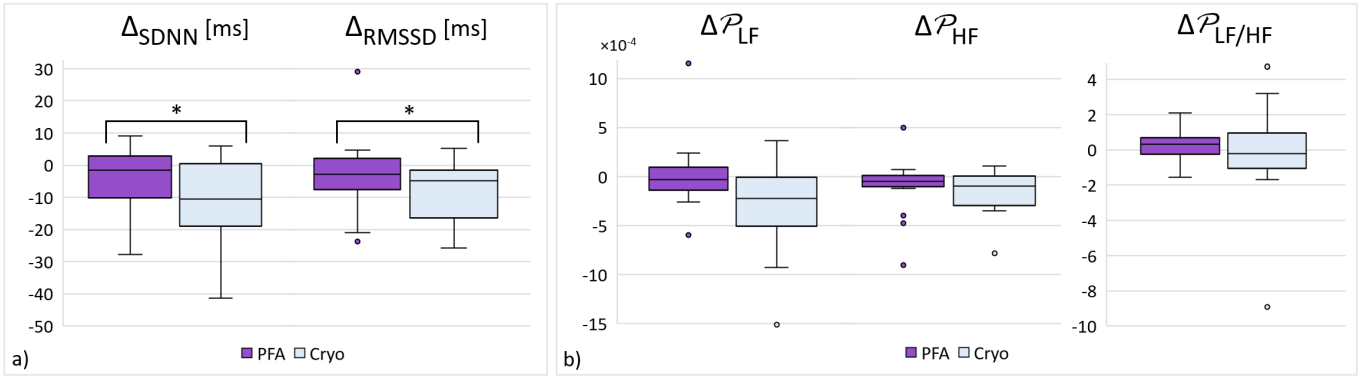


Figura 1: *Diagramas de caja de los índices* Δ_{HRV} *(*$\mathrm{I}_{\mathrm{post}} - \mathrm{I}_{\mathrm{pre}}$*).* ***a)*** *Índices en el dominio temporal* Δ_{SDNN} *y* Δ_{RMSSD}*. PFA vs CRYO:* $*p < 0.05$*.* ***b)*** *Índices en el dominio frecuencial* $\Delta_{\mathcal{P}_{\mathrm{LF}}}$*,* $\Delta_{\mathcal{P}_{\mathrm{HF}}}$ *y* $\Delta_{\mathcal{P}_{\mathrm{LF/HF}}}$*.*

Ablación	$\mathrm{SDNN}_{\mathrm{pre}}$	$\mathrm{SDNN}_{\mathrm{post}}$	Δ_{SDNN}	$\mathrm{RMSSD}_{\mathrm{pre}}$	$\mathrm{RMSSD}_{\mathrm{post}}$	Δ_{RMSSD}
PFA	30.2[22.5;36.6]	24.4[18.2;32.7]	-1.6[-10.2;2.9]	20.1[12.9;33.3]	15.9[12.1;23.2]	-2.8[-7.6;2.2]
CRYO	30.3[18.0;44.2]	19.9[11.4;31.0]*	-10.5[-18.9;0.4]	18.8[13.5;28.2]	11.8[6.7;22.7]*	-4.8[-16.4;-1.5]

Ablación	$\mathcal{P}_{\mathrm{LF}_{\mathrm{pre}}}$	$\mathcal{P}_{\mathrm{LF}_{\mathrm{post}}}$	$\Delta_{\mathcal{P}_{\mathrm{LF}}}$	$\mathcal{P}_{\mathrm{HF}_{\mathrm{pre}}}$	$\mathcal{P}_{\mathrm{HF}_{\mathrm{post}}}$	$\Delta_{\mathcal{P}_{\mathrm{HF}}}$	$\mathcal{P}_{\mathrm{LF/HF}_{\mathrm{pre}}}$	$\mathcal{P}_{\mathrm{LF/HF}_{\mathrm{post}}}$	$\Delta_{\mathcal{P}_{\mathrm{LF/HF}}}$
PFA	2.3[1.1;4.8]	1.9[0.8;3.1]	-0.3[-1.4;0.4]	2.0[0.9;3.5]	1.3[0.7;2.0]*	-0.5[-1.1;0.0]	1.1[0.5;2.5]	1.1[0.8;2.5]	0.3[-0.3;0.7]
CRYO	2.4[0.9;9.6]	1.5[0.3;3.1]*	-2.3[-5.1;0.2]	1.6[1.1;4.1]	0.6[0.2;2.1]*	-1.0[-2.9;0.1]	1.7[0.9;2.8]	2.0[0.5;3.2]	-0.2[-1.0;1.0]

Tabla 1: *Mediana[*25^{th}*;*75^{th}*] de los índices de VFC en el dominio temporal (expresados en ms) y en el dominio frecuencial (*$\mathcal{P}_{\mathrm{LF}}$ *y* $\mathcal{P}_{\mathrm{HF}}$ *expresados en* $\times 10^{-4}$*) en las poblaciones PFA y CRYO antes y después de la ablación:* $*p < 0.05$*.*

Referencias

[1] S. Chugh and et al., "Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications," *J Am Coll Cardiol*, vol. 37, pp. 371—378, Feb. 2001.

[2] P. Kirchhof and et al., "Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with eacts," *Europace*, vol. 18, pp. 1609–1678, Nov. 2016.

[3] S. Tzeis and et al., "2024 european heart rhythm association/heart rhythm society/asia pacific heart rhythm society/latin american heart rhythm society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation," *Europace*, vol. 26, pp. 1–107, Mar. 2024.

[4] M. Haïssaguerre and et al., "Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins," *The New England journal of medicine*, vol. 339, pp. 659–666, Nov. 1998.

[5] F. Guo and et al., "Advances in the application of pulsed field ablation for arrhythmia treatment," *Cardiovascular Innovations and Applications*, vol. 8, pp. 1–15, Apr. 2023.

[6] R. Wolf and et al., "Surgical treatment of atrial fibrillation," *Methodist Debakey Cardiov J*, vol. 17, pp. 56–64, Jan. 2021.

[7] O. Sharifov and et al., "Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs," *J Am Coll Cardiol*, vol. 43, pp. 483–490, Feb. 2004.

[8] F. Shaffer and et al., "An overview of heart rate variability metrics and norms," *Frontiers in Public Health*, vol. 5, pp. 1–13, Sep. 2017.

[9] J. Martínez and et al., "A wavelet-based ecg delineator: Evaluation on standard databases," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 51, pp. 570–581, Apr. 2004.

[10] J. Mateo and et al., "Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 50, pp. 334–343, Mar. 2003.

[11] R. Bailón and et al., "The integral pulse frequency modulation model with time- varying threshold: Application to heart rate variability analysis during exercise stress testing," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 58, pp. 642–652, Mar. 2011.

[12] P. Welch, "The use of fast fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms," *IEEE Trans Audio Electroacoust*, vol. 15, no. 2, pp. 70–73, 1967.

[13] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use," *Circulation*, vol. 93, pp. 1043–1065, Mar. 1996.

[14] E. Gerstenfeld and et al., "Autonomic effects of pulsed field vs thermal ablation for treating atrial fibrillation: Subanalysis of advent," *JACC Clin Electrophysiol*, vol. 10, pp. 1634–1644, Jul. 2024.

Andrea Rucco
I3A, Universidad de Zaragoza, C. de Mariano Esquillor Gómez, s/n, 50018 Zaragoza
arucco@unizar.es