

COMENTARIO EDITORIAL

Electroporación en fibrilación auricular persistente: más allá de las venas pulmonares



Felipe Bisbal

Felipe Bisbal, MD, PhD, FESC^{1,2}

La ablación de fibrilación auricular (FA) mediante el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares (AVP) es actualmente y de forma incuestionable el pilar del tratamiento invasivo de la FA, teniendo como objetivo proporcionar un alivio sintomático y, en algunos subgrupos, mejorar el pronóstico vital (1,2). Sin embargo, este procedimiento no está exento de complicaciones, estando en parte asociadas a la energía utilizada para crear la lesión. Las energías utilizadas en este contexto inducen un daño térmico en el miocardio, siendo las más habituales la radiofrecuencia y la crioterapia. Es importante destacar que se trata de energías sin selectividad tisular que exponen a un riesgo de lesionar estructuras extracardiacas adyacentes, siendo este efecto difícilmente predecible. En el ámbito de la ablación de FA, las estructuras extracardiacas más susceptibles son el esófago y los nervios frénico y, en menor medida, el vago. La afectación esofágica puede presentarse de forma variable, incluyendo formas leves de afectación exclusiva de la mucosa (eritema), úlceras y lesiones fistulizantes como forma más grave, incluyendo la fístula atrioesofágica, asociada con una alta letalidad. La parálisis frénica por la lesión directa del nervio presenta un pronóstico distinto en función de la energía utilizada: la inducida por crioterapia es más frecuente y se asocia a una elevada probabilidad de recuperación, en cambio la producida por radiofrecuencia es menos frecuente, pero en general permanente.

Por este motivo se ha reconocido la necesidad de implementar fuentes de energía alternativas capaces de lesionar selectivamente el tejido miocárdico y eliminar así los riesgos de daño colateral. En este sentido, la ablación por campos electromagnéticos pulsados (PFA de sus siglas en inglés *Pulse Field Ablation*) ha emergido como una tecnología muy prometedora, al permitir lesionar tejido miocárdico preservando estructuras adyacentes. La PFA

produce una lesión no térmica basada en la administración de pulsos controlados (microsegundos) de corriente continua de alta energía (>1500 voltios) que provocan una permeabilización de la membrana mediante la creación de microporos a escala nanométrica. En función de la duración, frecuencia e intensidad de los pulsos se consigue una permeabilización reversible o irreversible, derivando esta última en la apoptosis debido a la incapacidad para mantener la homeostasis celular (electroporación irreversible). En comparación con otros tejidos, el miocardio es especialmente sensible a la electroporación, lo que permite provocar un daño selectivo y permanente sin afectar a estructuras vasculares y nerviosas cardíacas ni a otros órganos vecinos.

La utilización de la corriente continua como energía de ablación en electrofisiología no es nueva; ya en la década de los 80 se utilizó para ablacionar el nodo auriculoventricular y taquicardias supraventriculares (3). Sin embargo, la administración de pulsos prolongados de alta energía (fulguración) conllevaba un riesgo elevado de daños colaterales, lo que derivó en su progresivo abandono en pro de la radiofrecuencia. La PFA ha sido utilizada desde entonces como tratamiento coadyuvante de tumores sólidos y no ha sido hasta su reaparición en un estudio de modelo animal de 2007 que ha vuelto a despertar interés en el ámbito de la electrofisiología (4). Tras la demostración en estudios preclínicos de la selectividad tisular de la lesión, un primer estudio de viabilidad en humanos mostró que la electroporación era una tecnología factible y segura para conseguir el AVP (5). Poco después, el mismo grupo publicó los resultados de la cohorte IMPULSE de 81 pacientes con FA paroxística (incluyendo la cohorte de su estudio previo) en el que se observó que la PFA conseguía el AVP en todos los pacientes sin efectos adversos específicamente relacionados con esta tecnología (6). Si bien se ha incrementado

1 Institut del Cor (iCor), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, España. 2 CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

significativamente la durabilidad del AVP por radiofrecuencia cuando se aplica un protocolo optimizado de contigüidad y calidad de lesión (protocolo CLOSE), (7) el estudio de Reddy *et al* ha logrado demostrar una durabilidad del aislamiento eléctrico sin precedentes, llegando a ser del 100% a los 3 meses del procedimiento índice tras la optimización de los pulsos (bifásicos ~1800-2000V).

En este número de *JACC*, (8) Reddy y colaboradores presentan el estudio PersAFOne, que complementa su trabajo previo en FA paroxística, y que evalúa la de viabilidad de la PFA (FaraPulse Inc., California, EUA) para aislar eléctricamente la pared posterior de la aurícula izquierda y crear una línea en el istmo cavotricuspídeo (ICT) como abordaje complementario al AVP en pacientes con FA persistente en 2 centros europeos (Croacia y República Checa). Se trata de un estudio prospectivo, de un solo brazo, realizado en 25 individuos con FA persistente en los que se realizó AVP en todos ellos, aislamiento de la pared posterior en 24 y línea en el ICT en 13. El flujo de trabajo es similar al publicado en los estudios previos en FA paroxística del mismo grupo, sobre el que se añaden aplicaciones adicionales guiadas por ecografía intracardiaca en la pared posterior (con el mismo catéter multielectrodo) y en el ICT (con catéter focal específico). Al tratarse del primer estudio que desarrolla este nuevo abordaje, los investigadores modifican la técnica (*box vs debulking*) y los parámetros de ablación (aumento progresivo de energía) a lo largo de la serie en un claro ejemplo de "*learning while burning*", propio de las fases iniciales de estudios de prueba de concepto. Los autores comunican un AVP y de pared posterior agudo (bloqueo de entrada evaluado por mapa de voltaje), así como bloqueo bidireccional del ICT, en el 100% de los casos. Se realizó una comprobación invasiva en 22 individuos a los ~3 meses post-ablación, demostrándose persistencia del aislamiento en el 96% de las venas pulmonares y en el 100% de la pared posterior (únicamente mediante bloqueo de entrada). Se trata pues de un estudio de seguridad y viabilidad técnica que muestra la factibilidad de aislar la pared posterior y conseguir bloqueo del ICT mediante electroporación.

Los autores hacen énfasis en la necesidad de crear lesiones adicionales en pacientes con FA persistente, especialmente el aislamiento de la pared posterior, pese a que no se ha podido demostrar de forma consistente un beneficio adicional sobre el AVP (9). Una de las posibles explicaciones a estos resultados es la falta de reproducibilidad y durabilidad del aislamiento en todos los pacientes, muy probablemente debido a una limitación puramente técnica. Cabe destacar que el hecho de lesionar todo el tejido miocárdico de la pared posterior (*debulking*), como el presentado en este estudio de Reddy, puede ofrecer ciertas ventajas frente al aislamien-

to eléctrico basado en líneas de ablación en techo y suelo auricular (*box posterior*), ya que reduciría el riesgo de "reactivación eléctrica" debido a un *gap* único en una de las líneas. Este hecho, juntamente con la teórica capacidad de la PFA para generar lesión transmural, podría permitir la eliminación de los componentes epicárdicos de la pared posterior como el haz septo-pulmonar, que suponen uno de los grandes obstáculos frente a su aislamiento. Por contra, los autores comunican una regresión de la lesión de la pared posterior evaluada por voltaje en un pequeño número de pacientes (3/21). Este fenómeno podría estar en relación con una lesión incompleta (insuficiente contacto catéter-tejido, insuficiente energía, etc.) o bien con una reconexión de fibras epicárdicas. Por tanto, desde el punto de vista teórico, la PFA podría resolver muchas de las limitaciones actuales para conseguir el aislamiento reproducible y duradero de la pared posterior; sin embargo, son necesarios estudios que confirmen la transmuralidad de la lesión mediante mapeo epicárdico y, más importante aún, estudios aleatorizados que demuestren la superioridad clínica de su aislamiento.

Por otro lado, la aparente selectividad tisular de la PFA supone una ventaja incuestionable en términos de seguridad, pero podría a su vez limitar la eficacia clínica. Existe una evidencia creciente sobre el papel de los plexos ganglionares paracardiacos en la génesis y perpetuación de la FA (10). Se ha sugerido que la eficacia de la ablación antral de las venas pulmonares puede no depender enteramente de su aislamiento eléctrico sino que, en parte, puede estar en relación a la denervación de los plexos nerviosos que ocurre de forma colateral (11,12). En este sentido, la incapacidad de la PFA para lesionar el tejido nervioso paracardiaco podría limitar su beneficio clínico en comparación con otras fuentes de energía y por ello, más allá de la demostración de la eficacia aguda (aislamiento intra-procedimiento), es necesario diseñar ensayos clínicos que comparen la eficacia clínica a largo plazo del AVP entre las técnicas actuales y la electroporación.

La limitada evidencia sobre PFA que existe hasta el momento sugiere un perfil de seguridad favorable en el contexto de la FA; sin embargo, varias cuestiones siguen sin respuesta. Los autores reportan un caso de aislamiento inadvertido de orejuela izquierda. Una de las potenciales ventajas como la rapidez con la que se genera una lesión irreversible en un amplio territorio puede ser también uno de los mayores peligros y debe alertar a los operadores sobre las posibles consecuencias de una manipulación inadecuada, dado el escaso margen de maniobra una vez iniciada la aplicación. Durante la ablación del ICT con el catéter focal (geometría ovoide) existiría el riesgo teórico de lesionar el área auricular septal en caso de un pequeño desplazamiento imprevisto del catéter, pudiendo dañar el sistema de conducción. Otra de las

grandes cuestiones sobre la PFA, reconocida por los propios autores en las limitaciones del estudio, es la falta de datos sobre el riesgo de fenómenos embólicos cerebrales asintomáticos. Es urgente disponer de información sobre el perfil embólico de esta nueva tecnología antes de avanzar hacia estudios de eficacia clínica.

Pese a las limitaciones de este trabajo de prueba de concepto, los autores merecen un reconocimiento por contribuir al avance de las técnicas de ablación en pacientes con FA persistente. A partir de ahora es necesario buscar respuestas a las incógnitas que se plantean: ¿es la PFA la tecnología más segura de ablación en aurícula izquierda? ¿es capaz la PFA de aumentar la reproducibilidad y la persistencia del AVP comparado con el estándar actual de radiofrecuencia punto a punto/criobalón?

¿podrá la PFA demostrar el beneficio clínico del aislamiento de la pared posterior y mejorar la recurrencia arrítmica? Sin duda esta tecnología supone un salto sin precedentes en el campo de la ablación de FA, con un perfil de seguridad y eficacia prometedores; pero habrá que ser pacientes y cautelosos, ya que todavía son necesarios datos favorables provenientes de ensayos clínicos multicéntricos, controlados y aleatorizados antes de abrirle la puerta de nuestros laboratorios.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Institut del Cor (iCor) - Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Carretera Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, España. Teléfono: +34 93 497 83 98. Fax: +34 93 497 89 39. Email: f.bisbalvb@gmail.com. Twitter: @bisbal_EP

BIBLIOGRAFÍA

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2020 (DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612)
2. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:417-427.
3. Haissaguerre M, Warin JF, D'ivernois C, Le Métayer PH, Montserrat P. Fulguration for AV nodal tachycardia: results in 42 patients with a mean follow-up of 23 months. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1990;13:2000-2007.
4. Lavee J, Onik G, Mikus P, Rubinsky B. A novel nonthermal energy source for surgical epicardial atrial ablation: irreversible electroporation. *Heart Surg Forum* 2007;10:E162-7.
5. Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. Ablation of Atrial Fibrillation With Pulsed Electric Fields: An Ultra-Rapid, Tissue-Selective Modality for Cardiac Ablation. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2018;4:987-995.
6. Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, et al. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74:315-326.
7. De Pooter J, Strisciuglio T, El Haddad M, et al. Pulmonary vein reconnection no longer occurs in the majority of patients after a single pulmonary vein isolation procedure. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2019;5:295-305.
8. Reddy VY, Anic A, Koruth J, et al. Pulsed field ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76:1068-1080.
9. Verma A, Jiang C, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1812-1822.
10. Chen P-S, Chen LS, Fishbein MC, Lin S-F, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ. Res.* 2014;114:1500-1515.
11. Scherschel K, Hedenus K, Jungen C, et al. Impact of the ablation technique on release of the neuronal injury marker S100B during pulmonary vein isolation. *Europace* 2020;22:1502-1508.
12. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:327-334.