

Artículo original

El tejido adiposo epicárdico no es un predictor independiente de recurrencia de fibrilación auricular tras ablación con catéter

Inês Cruz^{a,b,◇}, Sara Lopes Fernandes^{c,◇}, Sílvia O. Diaz^a, Francisca Saraiva^a, António S. Barros^a, João Primo^b, Francisco Sampaio^{a,b}, Ricardo Ladeiras-Lopes^{a,b} y Ricardo Fontes-Carvalho^{a,b,*}^a Cardiovascular R&D Centre – UnIC@RISE, Department of Surgery and Physiology, Faculty of Medicine of the University of Porto, Porto, Portugal^b Cardiology Department, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal^c Cardiology Department, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

Historia del artículo:

Recibido el 4 de agosto de 2022

Aceptado el 10 de noviembre de 2022

On-line el 24 de febrero de 2023

Palabras clave:

Fibrilación auricular

Tejido adiposo epicárdico

Tomografía computarizada

Ablación con catéter

RESUMEN

Introducción y objetivos: Estudios previos han sugerido que el tejido adiposo epicárdico (TAE) podría ejercer un efecto paracrino en el miocardio. Sin embargo, pocos estudios han evaluado su papel en el riesgo de recurrencia de la fibrilación auricular (FA). El objetivo de ese estudio fue evaluar la asociación entre el volumen de TAE y su atenuación con el riesgo de recurrencia de FA tras la ablación de FA.**Métodos:** Se incluyó un total de 350 pacientes consecutivos sometidos a ablación de FA - mediana de edad 57 años [RIC 48-65], 21% FA persistente. La grasa epicárdica se cuantificó mediante tomografía computarizada multidetector utilizando el software Syngo.via Frontier-Cardiac Risk Assessment, midiendo el volumen tejido adiposo pericárdico (VTAP), el volumen de TAE y la atenuación de TAE posterior a la aurícula izquierda. La recurrencia de FA se definió como cualquier episodio documentado de FA, aleteo auricular, o taquicardia auricular más de 3 meses después del procedimiento.**Resultados:** Tras una mediana de seguimiento de 34 meses [rango de 12 a 57 meses], 114 pacientes (33%) tuvieron recurrencia de FA. La regresión de Cox univariable mostró que los pacientes con un volumen de TAE ≥ 80 ml tenían un mayor riesgo de recurrencia de FA (HR = 1,65; IC95%, 1,14-2,39; $p = 0,007$). Sin embargo, después del ajuste multivariable, el volumen de TAE no fue un predictor independiente de recurrencia de FA (HR = 1,24; IC95%, 0,83-1,87; $p = 0,3$). Se observaron resultados similares con VTAP. Los pacientes con menor atenuación de TAE no tenían un mayor riesgo de recurrencia de FA (prueba de rango logarítmico $p = 0,75$).**Conclusiones:** Los parámetros de TAE, incluida la evaluación del volumen de TAE, VTAP y la atenuación de TAE, no fueron predictores independientes de recurrencia de FA después de la ablación con catéter.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Epicardial adipose tissue volume is not an independent predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation

ABSTRACT

Introduction and objectives: Previous studies have suggested that epicardial adipose tissue (EAT) could exert a paracrine effect in the myocardium. However, few studies have assessed its role in the risk of atrial fibrillation (AF) recurrence. This study aimed to evaluate the association between EAT volume, and its attenuation, with the risk of AF recurrence after AF ablation.**Methods:** A total of 350 consecutive patients who underwent AF ablation were included. The median age was 57 [IQR 48-65] years and 21% had persistent AF. Epicardial fat was quantified by multidetector computed tomography using Syngo.via Frontier-Cardiac Risk Assessment software, measuring pericardial fat volume (PATV), EAT volume, and attenuation of EAT posterior to the left atrium. AF recurrence was defined as any documented episode of AF, atrial flutter, or atrial tachycardia more than 3 months after the procedure.**Results:** After a median follow-up of 34 [range, 12-57] months, 114 patients (33%) had AF recurrence. Univariable Cox regression showed that patients with an EAT volume ≥ 80 mL had an increased risk of AF recurrence (HR, 1.65; 95%CI, 1.14-2.39; $P = .007$). However, after multivariable adjustment, EAT volume did not remain an independent predictor of AF recurrence (HR, 1.24; 95%CI, 0.83-1.87; $P = .3$). Similar results were observed with PATV. Patients with lower attenuation of EAT did not have a higher risk of AF recurrence (log-rank test, $P = .75$).

Keywords:

Atrial fibrillation

Epicardial adipose tissue

Computed tomography

Catheter ablation

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fontes.carvalho@chvng.min-saude.pt (R. Fontes-Carvalho).

◇ Ambos autores han contribuido por igual al artículo.

Conclusions: EAT parameters including the evaluation of EAT volume, PATV and EAT attenuation were not independent predictors of AF recurrence after catheter ablation.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ATHOS: atención hospitalaria del síndrome coronario
IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST
ICP: intervención coronaria percutánea
TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble
TAPU: tratamiento antiagregante plaquetario único

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca mantenida más frecuente en adultos y conlleva una morbimortalidad considerable¹. Además, es un problema clínico importante debido a la predisposición a recidivar incluso después de la ablación de la FA¹.

Como es sabido, la obesidad es uno de los más importantes factores de riesgo de FA². Varios mecanismos fisiopatológicos pueden ser la causa de esta asociación, como un efecto sistémico, endocrino o paracrino (local)^{2,3}. El tejido adiposo epicárdico (TAE), definido como la grasa que se encuentra entre el miocardio y el pericardio, es un tejido metabólicamente activo que produce varias citocinas proinflamatorias que pueden tener efecto directo en el miocardio⁴.

Estudios previos han demostrado que el TAE se asocia de manera independiente con una mayor carga aterosclerótica coronaria^{5,6}, puede influir negativamente en la remodelación cardíaca y causar dilatación de la aurícula izquierda (AI), hipertrofia del ventrículo izquierdo y disfunción diastólica y aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada^{7–9}.

Sin embargo, pocos estudios grandes han evaluado la influencia del TAE en el riesgo de FA o su recurrencia^{10,11}. Además, hay varios métodos para cuantificar la cantidad de TAE, lo que podría afectar a los resultados. Por ejemplo, estudios previos han indicado que la cantidad de TAE posterior a la AI podría estar asociada con la carga y la recurrencia de FA, pero en esos estudios el grosor del TAE se midió como la distancia más corta entre la AI media y el esófago^{12,13}. La cuantificación del volumen total del TAE podría ser una medición más fiable del TAE porque la arritmogénesis puede tener su origen en vías compartidas⁴. La evaluación volumétrica es la medición más precisa del volumen del TAE, ya que el grosor varía entre las regiones cardíacas⁴.

Los estudios mecanistas indican que un proceso inflamatorio relacionado con el TAE puede contribuir a la arritmogénesis⁴. Estudios anteriores han demostrado que la atenuación de grasa medida por tomografía computarizada (TC) se correlaciona con la inflamación detectada por examen histológico y tomografía por emisión de positrones¹⁴, y es un marcador potencial de inflamación local del TAE. Esta medición se ha relacionado con el síndrome coronario agudo^{14,15}, y más recientemente algunos autores han explorado su papel en los resultados de la ablación de la FA^{16,17}.

El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre el TAE y el riesgo de FA. Específicamente, se propone evaluar si el volumen de TAE podría ser un predictor de recurrencia de FA después de la ablación de la FA con catéter y si la atenuación del TAE posterior a la AI (un posible biomarcador de inflamación local) podría estar involucrada en esta asociación.

MÉTODOS

Población de estudio

Entre enero de 2017 y diciembre de 2019, se incluyó en este estudio de cohortes retrospectivo a todos los pacientes consecutivos con FA sintomática a quienes se realizó una TC para la planificación de la intervención. Se excluyó a los pacientes que tuvieran una coronariopatía o una valvulopatía moderada o grave. Las características demográficas, los datos clínicos y los resultados iniciales se recopilaron a partir de las historias clínicas. La definición de las distintas variables se presenta en la [tabla 1 del material adicional](#).

El estudio se llevó a cabo según los principios enunciados en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética local (referencia interna: 191–21). Se obtuvo el consentimiento informado para el uso de datos clínicos antes de la realización de la TC.

Mediciones del tejido adiposo cardíaco

El día de la intervención se realizó a todos los pacientes una TC con multidetectores mediante tomógrafo con multidetectores de 384 cortes (2 × 192) (SOMATOM Force Siemens) de acuerdo con un protocolo normalizado (resumido en el material adicional). Todos los datos se procesaron utilizando una estación de trabajo especializada (Syngo.via Frontier-Cardiac Risk Assessment, Siemens Medical Solutions).

Las medidas del tejido adiposo cardíaco las determinaron investigadores que desconocían los criterios de valoración del paciente. Todas las mediciones se adquirieron sin contraste. El tejido adiposo se definió como el intervalo de –150 a –50 unidades Hounsfield (UH).

El tejido adiposo cardíaco se midió con 3 métodos, como se detalla en la [figura 1](#):

- *El volumen de tejido adiposo epicárdico (VTAE)* se definió como la grasa entre la pared externa del miocardio y el pericardio. Para su evaluación, el pericardio se perfiló manualmente cada 10 mm desde la bifurcación de la arteria pulmonar hasta el nivel de la válvula mitral y cada 20 mm desde allí hasta el diafragma, y luego se reconstruyó semiautomáticamente como la suma de todos los cortes, como se ilustra en las [figura 1A-C](#). Cuando fue necesario, se realizó el ajuste manual.
- *El volumen de tejido adiposo pericárdico (VTAP)* se definió como grasa interna y externa al pericardio⁴. Su valor se estimó automáticamente mediante el programa validado Syngo.via Frontier-Cardiac Risk Assessment (Siemens Medical Solutions).
- *La atenuación del TAE posterior a la AI* se midió con un solo corte, en eje corto, entre la AI media y el esófago. Los valores de atenuación de cada punto de esta área seleccionada se visualizaron en un gráfico y la atenuación se definió como el valor medio, como se ilustra en las [figura 1D-F](#).

La variabilidad entre observadores se evaluó en 20 pacientes seleccionados al azar. El coeficiente de correlación intraclase obtenido fue 0,991 ($p < 0,001$) en la medición del VTAE y 0,884 ($p < 0,001$) en la medición de la atenuación del TAE posterior a la AI.

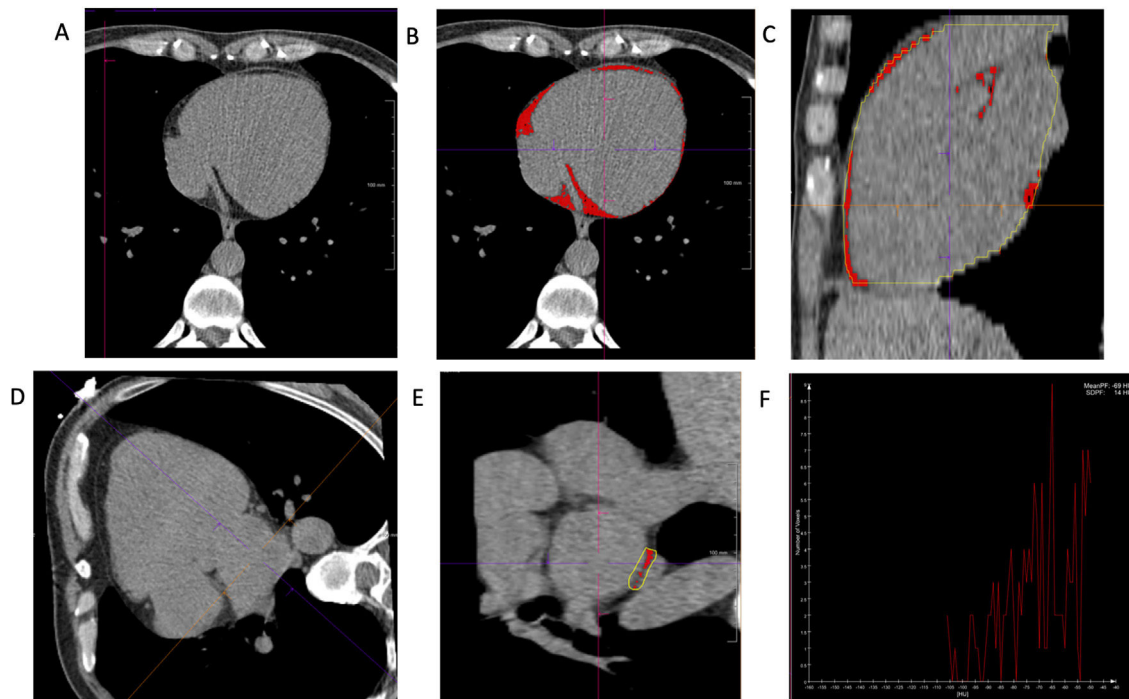


Figura 1. Ejemplo de medición del volumen de tejido adiposo epicárdico (VTAE) mediante tomografía computarizada. A: vista axial del contorno del pericardio; el pericardio se perfiló manualmente desde la bifurcación de la arteria pulmonar hasta el diafragma y el volumen final se calculó de manera semiautomática como la suma de todos los cortes. B y C: el color rojo indica el VTAE total desde las vistas axial y sagital respectivamente. Ejemplo de medición de la grasa posterior a la aurícula izquierda mediante tomografía computarizada, D: en una vista de 4 cámaras, se identificó la aurícula izquierda (AI) media. E: en el eje corto, en un solo corte, se perfiló un área entre la AI y el esófago. F: los valores de atenuación de cada punto del área seleccionada se mostraron en un gráfico. La atenuación se definió como el valor medio. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

Ablación con catéter

Todas las intervenciones se realizaron con sedación intravenosa y control de la presión arterial, de la saturación de oxígeno y electrocardiográfico, con asistencia anestesiológica. Se utilizó el acceso venoso femoral en todas las intervenciones. Se colocó un catéter decapolar en el seno coronario. La punción transeptal se realizó mediante control radioscópico.

Las ablaciones con catéter incluyeron el aislamiento de las venas pulmonares con ablación con radiofrecuencia punto a punto y crioablación de segunda generación. La ablación con radiofrecuencia punto a punto se realizó con un catéter de ablación irrigado de 3,5 mm (Thermocool SmartTouch o Thermocool SmartTouch SF) guiado por un sistema de mapeo electroanatómico 3 D (CARTO-3, Biosense Webster Inc., Estados Unidos).

Se realizó un aislamiento exhaustivo de la vena pulmonar circundante. Simultáneamente se realizó la ablación del istmo cavotricuspidé en pacientes seleccionados con aleteo auricular característico comprobado. Las ablaciones adicionales, como el aislamiento de la pared posterior, las lesiones lineales, los desencadenantes de la vena no pulmonar y la ablación de la zona de bajo voltaje, también se realizaron a criterio del cirujano.

Para la crioablación se utilizaron el sistema de catéter con crioablación cardiaca Arctic Front, el catéter de segunda generación Arctic Front Advance y el catéter orientable FlexCath (Medtronic, Estados Unidos). Se utilizó un balón de 28 mm en todos los pacientes.

El catéter de mapeo se colocó en el *ostium* de las venas pulmonares, donde se comprobaron las posibilidades iniciales. El balón se infló en la AI. Se inyectó contraste para evaluar la oclusión del balón y, cuando fue posible, se empleó energía criotérmica. Los ciclos de congelación se aplicaron en cada vena pulmonar durante un mínimo de 240 s. La estimulación diafragmática se llevó a cabo con un catéter decapolar para evitar la parálisis del nervio frénico.

Cada cirujano eligió el tipo de energía empleada. El criterio de valoración de la intervención fue el aislamiento eléctrico de todas las venas pulmonares de la AI. Se realizó cardioversión eléctrica si al final de la ablación se mantenía la FA.

Seguimiento

El protocolo de seguimiento estándar utilizado en nuestro centro incluye una primera evaluación clínica y un electrocardiograma de 12 derivaciones realizado 1 mes después del alta. Más adelante, el paciente es evaluado a los 3 y a los 6 meses con un electrocardiograma de 12 derivaciones y una consulta telefónica con un cardiólogo. Entre 9 y 12 meses después de la ablación, se realiza un control electrocardiográfico ambulatorio de 24 h, seguido de electrocardiograma y evaluación clínica a los 12, 18 y 24 meses y a continuación cada 12 meses. En cada visita, se pregunta a los pacientes por la recurrencia de arritmias con un cuestionario estandarizado sobre los síntomas relacionados con la arritmia (palpitaciones, molestias torácicas, astenia y mareos) y se les realiza una exploración física y un electrocardiograma de 12 derivaciones. Es posible que algunos pacientes necesiten más visitas según su estado clínico.

Criterios de valoración del estudio

El criterio de valoración principal se definió como la recurrencia de FA tras un periodo de recalibración (más de 3 meses después de la intervención). La recurrencia se definió como cualquier episodio registrado (electrocardiograma/Holter) de FA, aleteo o taquicardia auricular que durara más de 30 s¹⁸. La información sobre la recurrencia de FA se recopiló mediante la revisión de las historias clínicas y fue objeto de censura estadística en noviembre de 2021. También se

recopiló información sobre el nivel de recurrencia total (criterio de valoración secundario), definida como cualquier episodio registrado después de la ablación, incluido el periodo de recalibración.

Análisis estadísticos

Las variables cualitativas se expresan como valores absolutos y porcentajes. Las variables continuas de distribución normal se expresan como media \pm desviación estándar y las de distribución no normal, como mediana [intervalo intercuartílico]. Las características de los pacientes se compararon entre pacientes con y sin recurrencia mediante la prueba de la χ^2 o la prueba de la t de Student, la prueba exacta de Fisher o la prueba de la U de Mann-Whitney, según el caso.

La exploración de datos inicial incluyó la regresión logística con transformación polinómica cúbica restringida para tener en cuenta las relaciones no lineales entre la recurrencia de FA y las

mediciones del tejido adiposo (figuras 1A-C del material adicional). La revisión de las curvas de efectos parciales de la regresión logística indicó que los pacientes con riesgo de recurrencia podrían estratificarse mediante un valor de corte del volumen de TAE de 80 ml; del VTAP, de 150 ml, y de TAE -75 UH tras la atenuación de la AI (figuras 1A-C del material adicional). Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para estimar el efecto de las mediciones del TAE según 2 estrategias. Como una variable dicotómica definida por los valores de corte basados en datos predefinidos y como un valor continuo indexado por la superficie corporal total. Los 2 modelos se ajustaron a covariables clínicamente relevantes, como edad, sexo, hipertensión, diabetes, obesidad, subtipo de FA y AI dilatada. Las hipótesis de riesgos proporcionales se evaluaron con la prueba de residuos de Schoenfeld. Las *hazard ratio* (HR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) y los valores de p se comunican y se consideran estadísticamente significativos si $p < 0,05$.

Tabla 1

Características de los pacientes

	Población total n = 350	Sin recurrencia de la FA n = 236	Recurrencia de la FA n = 114	p
Mujeres	119 (34)	71 (30)	48 (42)	0,026
Edad (años)	57 [48-65]	55 [47-63,75]	61 [51,75-67]	0,001
IMC	27,4 \pm 3,83	27,3 \pm 3,82	27,5 \pm 3,87	0,599
ASC (m ²)	1,93 [1,80-2,05]	1,92 [1,81-2,05]	1,94 [1,79-2,07]	0,814
Comorbilidades				
Hipertensión	166 (47)	110 (47)	56 (49)	0,659
Diabetes mellitus	41 (12)	23 (10)	18 (16)	0,099
Dislipemia	153 (44)	99 (42)	54 (47)	0,338
Tabaquismo activo	40 (12)	27 (12)	13 (12)	0,994
Insuficiencia cardiaca	15 (6)	10 (6)	5 (7)	> 0,9
Enfermedad cerebrovascular	6 (2)	3 (1)	3 (3)	0,394
Disfunción tiroidea	66 (19)	36 (15)	30 (26)	0,013
Enfermedad renal crónica	34 (10)	22 (9)	12 (11)	0,721
Apnea obstructiva del sueño	35 (10)	26 (11)	9 (8)	0,362
Neumopatía	13 (4)	9 (4)	4 (4)	> 0,9
FA persistente	75 (21)	36 (15)	39 (34)	< 0,001
Duración de la FA (años)	3 [1-6]	2 [1-5]	3 [2-6,5]	0,031
CHA ₂ DS ₂ -VASc				0,043
0	98 (28)	74 (32)	24 (22)	
1	118 (34)	80 (34)	38 (34)	
2	79 (23)	55 (24)	24 (22)	
> 2	50 (15)	25 (11)	25 (23)	
Cardioversión previa	119 (36)	72 (32)	47 (44)	0,042
Aislamiento previo de las venas pulmonares	41 (12)	24 (10)	17 (15)	0,196
Anticoagulación	214 (65)	139 (61)	75 (73)	0,041
Antiarrítmicos	169 (59)	113 (57)	56 (62)	0,474
Bloqueadores beta	214 (61)	137 (58)	77 (68)	0,088
Parámetros ecocardiográficos				
Volumen de la AI (ml/m ²)	35 [30-40]	33 [30-39]	37 [30-42]	0,001
Diámetro de la AI (mm)	40 [36-43]	39 [36-42]	41 [37-45]	0,001
Dilatación de la AI	194 (60)	121 (55)	73 (72)	0,005
FEVI (%)	60 \pm 4,6	60 \pm 4,6	60 \pm 4,5	0,829
Características de la intervención				
Energía de la ablación: radiofrecuencia	254 (73)	169 (72)	85 (75)	0,562
Seguimiento				
Recurrencia precoz	43 (13)	9 (4)	34 (30)	< 0,001
Mortalidad	1 (0,3)	0	1 (0,9)	0,326

AI: aurícula izquierda; ASC: área de superficie corporal; FA: fibrilación auricular; IMC: índice de masa corporal; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los valores expresan n (%), media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

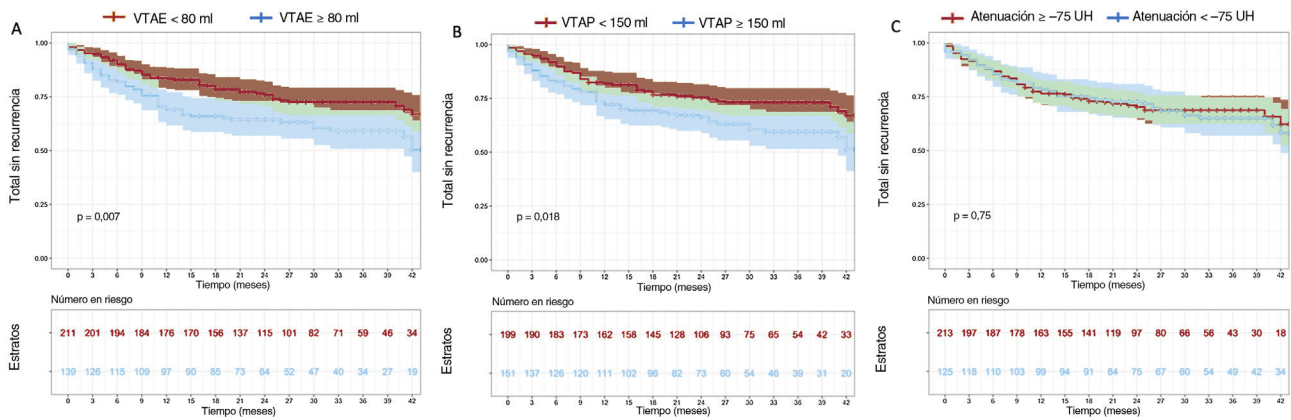


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recurrencias de la FA en pacientes con VTAE estratificado a 80 ml (A), VTAP estratificado a 150 ml (B) y atenuación del TAE posterior a la AI estratificado a -75 UH (C). El eje de tiempo comienza después del periodo de recalibración (el tiempo 0 corresponde a 3 meses después de la intervención). AI: aurícula izquierda; FA: fibrilación auricular; VTAE: volumen de tejido adiposo epicárdico; VTAP: volumen de tejido adiposo pericárdico.

La supervivencia libre de recurrencia acumulada en el caso del TAE dicotómico se estimó utilizando el método de Kaplan-Meier y se comparó con la prueba de rangos logarítmicos.

Todos los gráficos y pruebas estadísticas se realizaron con el software estadístico R, versión 4.1.2¹⁹, junto con los paquetes «rms»²⁰, «survival»²¹, «survminer»²² y «gtsummary»²³.

RESULTADOS

Características de la población

Durante el periodo de estudio, 531 pacientes se sometieron a ablación de la FA. De estos, se excluyó a 125 porque tenían coronariopatía o valvulopatía moderada o grave y a 56 por perderse para el seguimiento. Las características clínicas, ecocardiográficas y de la ablación de la población del estudio se enumeran en la tabla 1. El 34% de los 350 pacientes incluidos eran mujeres y la mediana de edad, 57 [48-65] años. Tenían FA persistente el 21% y el 12% ya se había sometido antes a ablación de la FA con catéter.

Durante el seguimiento, 43 pacientes (13%) presentaron recurrencia de la FA durante los primeros 3 meses. Después del periodo de recalibración de 3 meses, 114 pacientes (33%) presentaron recurrencia de la FA con una mediana de seguimiento de 34 meses dentro del intervalo de 12 a 57 meses. En comparación con aquellos sin recurrencia, los pacientes con recurrencia de la FA

eran mayores, con más frecuencia mujeres y tenían significativamente más disfunción tiroidea, FA persistente, mayor duración de la enfermedad y mayor volumen de la AI (tabla 1).

Relación entre el volumen de TAE y la recurrencia de la FA

Los pacientes con un VTAE ≥ 80 ml tuvieron mayor riesgo de recurrencia de la FA que los pacientes con menos VTAE (*log-rank test*, p = 0,007), como se muestra en las curvas de Kaplan-Meier (figura 2 A). Además, en la regresión de riesgos proporcionales de Cox univariante, los pacientes con VTAE ≥ 80 ml tenían mayor riesgo de recurrencias (HR = 1,65; IC95%, 1,14-2,39; p = 0,007), como se detalla en la tabla 2. Sin embargo, después del ajuste multivariante (edad, sexo, hipertensión, diabetes, obesidad, subtipo de FA y AI dilatada), el VTAE ≥ 80 ml dejó de ser un predictor independiente de recurrencia de la FA (HR = 1,24; IC95%, 0,83-1,87; p = 0,3).

También se evaluó la asociación entre VTAE y la recurrencia total de FA, incluido el periodo de recalibración. En este análisis, los pacientes con VTAE ≥ 80 ml también tuvieron mayor riesgo de recurrencia total (HR = 1,59; IC95%, 1,12-2,27; p = 0,01), pero después del ajuste multivariante el VTAE ≥ 80 ml no se mantuvo como predictor independiente (HR = 1,17; IC95%, 0,79-1,73; p = 0,4) (se detalla en la tabla 2 del material adicional).

Se observaron resultados similares después de indexar el VTAE a la superficie corporal total (tabla 2 y tabla 2 del material adicional).

Tabla 2

Regresión de Cox univariante y multivariante de las mediciones de tejido adiposo como variable dicotómica y como valor continuo indexado a la ASC de recurrencia de FA

Medición del tejido adiposo	N.º de eventos/n.º en riesgo	Modelo univariante		N.º de eventos/n.º en riesgo	Modelo multivariante*	
		HR (IC95%)	p		HR (IC95%)	p
VTAE ≥ 80 ml	114/350	1,65 (1,14-2,39)	0,007	102/317	1,24 (0,83-1,87)	0,3
VTAEI	90/280	1,02 (1,01-1,03)	0,001	86/267	1,01 (0,99-1,02)	0,4
VTAP ≥ 150 ml	114/350	1,55 (1,07-2,24)	0,019	102/317	1,10 (0,71-1,69)	0,17
VTAPI	90/280	1,01 (1,00-1,01)	0,004	86/267	1,00 (1,00-1,01)	0,6
Atenuación del TAE posterior a la AI < -75 UH	111/338	1,06 (0,73-1,56)	0,7			

AI: aurícula izquierda; FA: fibrilación auricular; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; VTAE: volumen de tejido adiposo epicárdico; VTAEI: volumen de tejido adiposo epicárdico indexado al área de superficie corporal; VTAP: volumen de tejido adiposo pericárdico; VTAPI: volumen de tejido adiposo pericárdico indexado al área de superficie corporal.

* Ajustado por edad, sexo, hipertensión, diabetes, obesidad, subtipo de FA y dilatación de la AI.

Faltaba información de la medición del área de superficie corporal de 70 pacientes, por lo que el número en riesgo del VTAEI y el VTAPI fue de 280 pacientes.

Relación entre el volumen de TAE y la recurrencia de FA

Se encontró que los pacientes con VTAP ≥ 150 ml tenían mayor riesgo de recurrencia de la FA que los pacientes con VTAP inferior (prueba de rangos logarítmicos, $p = 0,018$), como se muestra en las curvas de Kaplan-Meier (figura 2 B). Esta tendencia se observó en el modelo de riesgos proporcionales de Cox, que mostró que los pacientes con VTAP ≥ 150 ml tenían mayor riesgo de recurrencia (HR = 1,55; IC95%, 1,07-2,24; $p = 0,019$) (tabla 2). Después del ajuste multivariante, el VTAP dejó de ser un predictor independiente de recurrencia de la FA (HR = 1,10; IC95%, 0,71-1,69; $p = 0,17$).

En el análisis de recurrencia total, los pacientes con VTAP ≥ 150 ml tenían mayor riesgo de recurrencia total (HR = 1,51; IC95%, 1,06-2,15; $p = 0,023$), pero después del ajuste multivariante, el VTAP ≥ 150 ml no se mantuvo como predictor independiente (HR = 1,03; IC95%, 0,68-1,55; $p = 0,013$) (tabla 2 del material adicional).

Se observaron resultados parecidos tras indexar el VTAP a la superficie corporal total (tabla 2 y tabla 2 del material adicional).

Asociación entre la atenuación del TAE posterior a la AI y recurrencia de FA

No fue posible evaluar la atenuación del TAE posterior a la AI de 12 pacientes (de 350), ya que no había tejido en el intervalo de -150 a -50 UH entre la AI y el esfago.

No se observó ninguna diferencia significativa en la recurrencia de la FA entre pacientes con atenuación del TAE posterior a la AI por

encima o por debajo de -75 UH (figura 2 C) (prueba de rangos logarítmicos, $p = 0,75$). Lo mismo se observó en la regresión de riesgos proporcionales de Cox univariante (tabla 2) (HR = 1,06; IC95%, 0,73-1,56; $p = 0,7$).

Asociación entre el volumen de TAE y la recurrencia de FA según el subtipo de FA

En todos los modelos multivariantes de riesgos proporcionales de Cox, la FA persistente se identificó como el único predictor independiente de recurrencia de la FA (tabla 3 del material adicional); todas las HR oscilaron entre 1,89 y 2,19, con $p < 0,011$. Dado que el subtipo de FA podría haber influido en nuestros resultados, se realizó otro subanálisis para evaluar el efecto del subtipo de FA en el objetivo primario. En pacientes con FA paroxística, el VTAE ≥ 80 ml se asoció con mayor riesgo de recurrencia, pero no después de ajustar por otras covariables (HR = 1,31; IC95%, 0,79-2,16; $p = 0,3$) (tabla 4 del material adicional). En los pacientes con FA persistente, no se encontró asociación entre el VTAE ≥ 80 ml y la recurrencia de la FA (HR = 0,92; IC95%, 0,48-1,75; $p = 0,8$).

DISCUSIÓN

Este es el estudio más amplio que haya evaluado la relación entre varios parámetros del TAE y la recurrencia de la FA después de la ablación con catéter. Se encontró que los pacientes con un

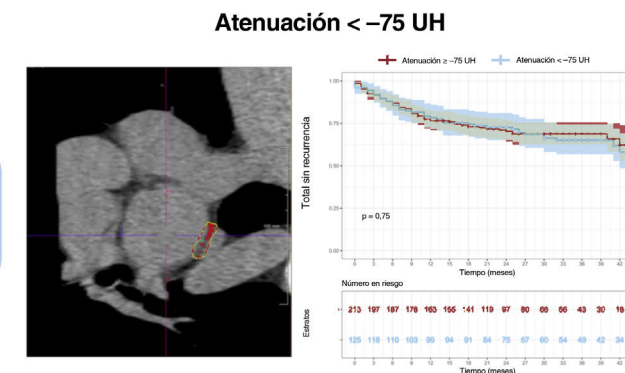
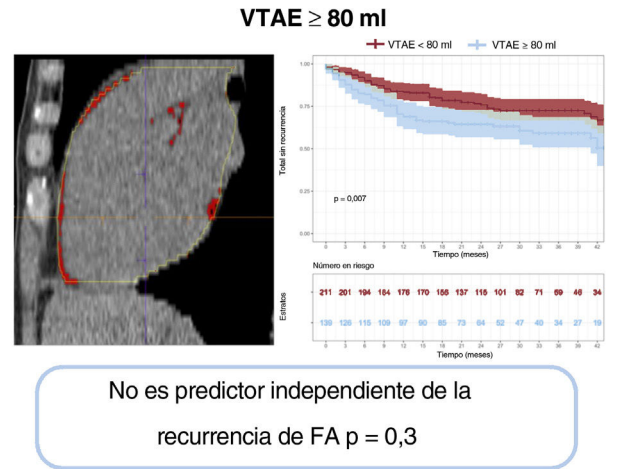
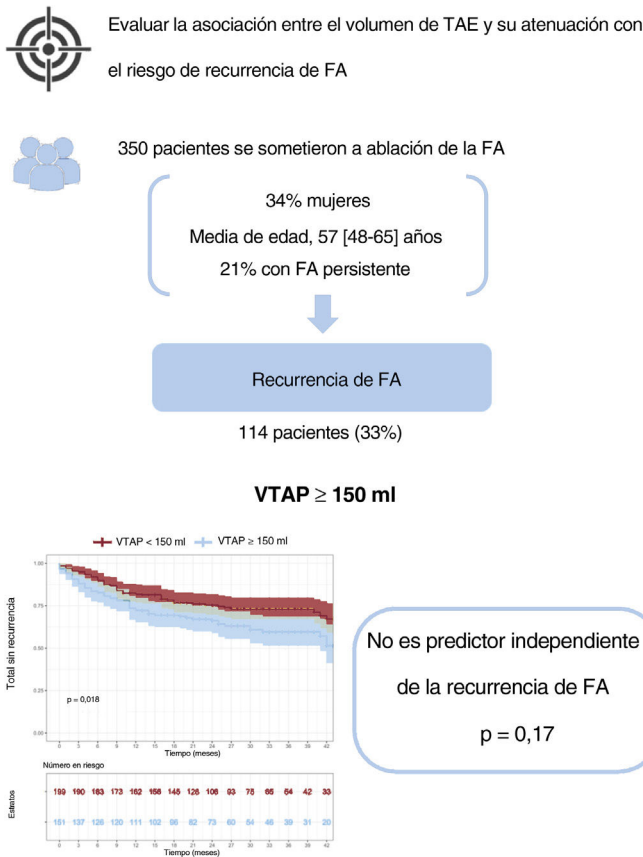


Figura 3. Figura central. Asociación entre los parámetros de TAE y el riesgo de recurrencia de la FA. De 350 pacientes incluidos, 114 sufrieron recurrencias de la FA. Los pacientes con un VTAE ≥ 80 ml tuvieron mayor riesgo de recurrencia de la FA; sin embargo, después del ajuste multivariante, el VTAE no fue un predictor independiente (HR = 1,24; IC95%, 0,83-1,87; $p = 0,3$). El patrón de atenuación del TAE posterior a la AI no se asoció con la recurrencia de la FA. AI: aurícula izquierda; HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; FA: fibrilación auricular; TAE: tejido adiposo epicárdico; VTAE: volumen de tejido adiposo epicárdico; VTAP: volumen de tejido adiposo pericárdico.

VTAE ≥ 80 ml tenían mayor riesgo de recurrencia de la FA. Los análisis de subgrupos según el subtipo de FA indican que esta asociación solo se observa en pacientes con FA paroxística. Sin embargo, después del ajuste multivariante, el VTAE no fue un predictor independiente de la recurrencia de la FA, lo que indica que esta asociación comunicada anteriormente se originó por factores de confusión. Además, el patrón de atenuación del TAE posterior a la AI (que podría ser un marcador de inflamación del TAE) no se asoció con la recurrencia de la FA en ningún análisis (figura 3).

Asociación entre el TAE y la recurrencia de la FA

Varios estudios han demostrado que la obesidad (evaluada por el índice de masa corporal) es un factor independiente de riesgo de FA². Sin embargo, se sabe que el índice de masa corporal es una forma inexacta de evaluar la existencia de exceso de adiposidad⁴ y que la distribución heterogénea del tejido adiposo explica en gran medida los diversos riesgos cardiometabólicos observados en individuos con grados similares de adiposidad general³, debido a la característica actividad metabólica y los mediadores proinflamatorios secretados por varios depósitos de grasa²⁴. Estudios previos han demostrado que el TAE, una forma de tejido adiposo visceral, se correlaciona con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular²⁵, con mayor riesgo de carga aterosclerótica coronaria^{5,6} e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada⁹. Además, también se sabe que el TAE puede inducir remodelado cardíaco, que se relaciona con dilatación de la AI, hipertrofia del ventrículo izquierdo y disfunción diastólica^{7,8}.

Varios mecanismos fisiopatológicos podrían contribuir a la asociación posterior entre el TAE y la FA. En primer lugar, se sabe que el TAE es una fuente local de varias adipocinas proinflamatorias (como la interleucina 1 β y el factor de necrosis tumoral alfa), que pueden tener un efecto paracrino en el miocardio y los vasos cardíacos^{3,4,26}. Además, la inflamación puede promover la fibrosis auricular y la aparición de FA²⁶. El efecto del TAE se ve facilitado por su proximidad a las estructuras cardíacas, la ausencia de barreras fasciales entre la grasa y el miocardio y por su suministro de sangre compartido^{3,4,26}. Además, la inflamación también podría afectar a la ablación, ya que el edema podría obstaculizar la formación adecuada de lesiones de ablación²⁷. En segundo lugar, varios estudios anatomopatológicos han demostrado que el TAE puede infiltrarse en el miocardio y producir circuitos de microentrada, que posiblemente contribuyan al inicio de la FA^{3,26}. Por último, la disfunción autonómica también puede estar implicada, ya que el plexo ganglionar se encuentra en la grasa epicárdica y su activación inflamatoria puede causar un acortamiento de los potenciales de acción^{4,28}.

Aunque el TAE se asoció con la recurrencia de FA en el análisis univariante, en nuestro estudio el TAE no fue un predictor independiente de este resultado, lo que apunta a la contribución de los factores de confusión. Un modelo de regresión de Cox que incluye el TAE más cada una de las variables utilizadas para el ajuste mostró que la dilatación de la AI tuvo el mayor impacto. También se evaluaron otros parámetros del TAE, como el VTAP, que muestran resultados similares. El primer estudio que comunicó una posible asociación entre VTAE y recurrencia de la FA mostró que un gran VTAE se asocia con recurrencia de la FA después de la ablación ($239,0 \pm 90,2$ frente a $153,5 \pm 42,7$ ml; $p = 0,0002$). Sin embargo, no hubo supervivencia sin recurrencias ni se realizó ningún análisis multivariante para evaluar si este era un predictor independiente²⁹. Existen otros estudios que respaldan^{30,31} o contradicen^{32,33} estos resultados sobre el VTAE. Nakatani et al.³⁰ no encontraron asociación entre el VTAE y las recurrencias

de la FA, pero evaluaron a una población muy pequeña ($n = 44$). Maeda et al.³² mostraron que, en 218 pacientes japoneses, el VTAE indexado a la superficie corporal fue un predictor de recurrencia de FA independientemente de otros factores de riesgo ($HR = 1,02$; $IC95\%$, $1,00-1,03$; $p = 0,012$). La discordancia entre nuestro estudio y el de Maeda et al.³² podría explicarse por diferencias raciales, ya que los asiáticos tienen más morbilidad cardiovascular con menos adiposidad general y los estudios han demostrado que las estimaciones del efecto del TAE son más fuertes en estas poblaciones que en las de Norteamérica o Europa³. Además, en nuestro modelo de ajuste multivariante se incluyeron predictores de recurrencia de la FA clínicamente relevantes, mientras que Maeda et al.³² solo ajustaron las variables que en el análisis univariante obtuvieron $p < 0,10$.

Relación entre el TAE y recurrencia de la FA según el subtipo de FA (FA paroxística frente a FA persistente)

Nuestro estudio indica que el VTAE tiene mayor impacto en la recurrencia de la FA en pacientes con FA paroxística que en aquellos con FA persistente. La FA persistente se asocia con una remodelación más estructural y eléctrica, lo que puede imponer un mayor riesgo de recurrencia³⁴. Es posible que en los casos de FA paroxística los mecanismos proarritmogénicos del VTAE influyan en el riesgo de recurrencia de la FA, aunque esta asociación podría estar mediada por factores de confusión.

Impacto de varios parámetros del TAE y riesgo de recurrencia de la FA

En teoría, se puede considerar que el volumen del TAE es el parámetro más fiable para medir la grasa epicárdica⁴. Sin embargo, se optó por evaluar también el efecto de otros parámetros (como el VTAP y la atenuación del TAE posterior a la AI, como se detalla en la figura 1) en la recurrencia de la FA. Se sabe que, mientras que el TAE está dentro del pericardio, el TAP corresponde a toda la grasa dentro y fuera del pericardio. La medición del TAP no requiere identificar el pericardio, lo que permite una evaluación más rápida y no requiere una excelente calidad de imagen⁴, lo que puede contribuir a una implementación clínica más fácil. Se encontró que las estimaciones del efecto eran más pequeñas que el VTAE, en consonancia con estudios previos³, ya que la proximidad anatómica al miocardio facilita los mecanismos fisiopatológicos en la arritmogénesis.

Dado que la inflamación del TAE podría participar en la recurrencia de la FA y la calidad del tejido adiposo, más que la cantidad, puede ser un predictor más relevante de la recurrencia de la FA, también se recopilaron datos sobre la medición de la atenuación del TAE posterior a la AI. Se sabe que la inflamación desplaza la atenuación del tejido adiposo hacia un valor más positivo¹⁷. Estudios previos han asociado la atenuación del TAE con lesiones coronarias culpables en el síndrome coronario agudo y la mortalidad cardíaca¹⁵. Ciuffo et al.¹⁶ encontraron que el aumento de la atenuación del tejido adiposo periauricular medida a partir de un solo corte de TC fue un predictor de recurrencia de la FA, mientras que otro estudio¹⁷ mostró que tras el ajuste el aumento de la atenuación del tejido adiposo posterior a la AI por evaluación volumétrica no era predictor ($HR = 1,26$; $IC95\%$, $0,90-1,76$; $p = 0,181$). En este estudio no se encontró ninguna asociación entre este parámetro y el riesgo de recurrencia de la FA. Por lo tanto, nuestros datos respaldan que la atenuación del tejido adiposo posterior a la AI no es útil en este entorno, aunque el grosor y las características del TAE pueden variar entre las diferentes regiones miocárdicas.

Puntos fuertes y limitaciones

Hasta donde sabemos, este es uno de los estudios más detallados sobre la asociación entre la recurrencia de la FA y varias mediciones del tejido adiposo cardíaco e incluye un seguimiento a largo plazo. El TAE se evaluó principalmente calculando el VTAE, que requiere un seguimiento manual individual y detallado del pericardio de cada paciente. El coeficiente de correlación intraclase de esta medición fue excelente. En el análisis multivariante, se ajustó por varios factores de riesgo clínico importantes implicados en la recurrencia de la FA para atenuar la confusión.

Hay algunas limitaciones que deben abordarse. En primer lugar, el seguimiento del paciente no incluyó seguimiento eléctrico continuo mediante registradores de eventos o bucles, por lo que este estudio no pudo evaluar la recurrencia subclínica de la FA o la carga de FA. En segundo lugar, este estudio excluyó a los pacientes con coronariopatía y valvulopatía; en consecuencia, las conclusiones no pueden extrapolarse a esas poblaciones. En tercer lugar, no se evaluó si el perímetro abdominal, el cociente cintura/cadera o los parámetros de la grasa abdominal derivados de la TC podrían haber aportado más información sobre los efectos de la adiposidad local frente a la general^{3,7}.

CONCLUSIONES

Los parámetros del TAE, como la evaluación del volumen del TAE, el volumen del TAP y la atenuación del TAE, no son predictores independientes de la recurrencia de la FA después de la ablación con catéter.

FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado por: a) fondos nacionales a través de la FCT Fundação para a Ciência e Tecnologia, I.P., en el ámbito del Centro de I + D Cardiovascular-UnIC (UIDB/00051/2020 y UIDP/00051/2020), y b) Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), a través del Programa Operativo Regional Norte en el marco del proyecto HEALTH-UNORTE: establecimiento de biobancos y estrategias de medicina regenerativa para impulsar la investigación en enfermedades cardiovasculares, musculoesqueléticas, neurológicas, oncológicas, inmunológicas e infecciosas (NORTE-01-0145-FEDER-000039).

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

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores cumplen los siguientes 4 criterios: a) contribuyeron sustancialmente a la concepción y el diseño, la obtención de datos o su análisis e interpretación; b) redactaron el artículo o realizaron una revisión crítica de este; c) dieron la aprobación final a la versión que se publicará, y d) acordaron asumir la responsabilidad de la exactitud y la integridad del original. I. Cruz y S. Lopes Fernandes contribuyeron por igual a este artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La obesidad es un conocido factor de riesgo de aparición de FA. Sin embargo, el índice de masa corporal es una forma inexacta de evaluar el exceso de adiposidad.
- Estudios previos han demostrado que el TAE, una forma de grasa visceral, se correlaciona con enfermedades cardiovasculares.
- Pocos grandes estudios han evaluado la influencia del TAE en el riesgo de recurrencia de la FA y se han centrado solo en un método para cuantificar el TAE.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este es uno de los estudios más grandes y detallados que investigan la asociación entre la recurrencia de la FA y varias mediciones de tejido adiposo cardíaco.
- Tanto el VTAE como el VTAP se asociaron con recurrencia de la FA en el análisis univariante; sin embargo, no se mantuvieron como predictores independientes tras ajustar por otros factores de riesgo clínico.
- El patrón de atenuación del TAE posterior a la AI (un posible biomarcador de inflamación local) no se asoció con la recurrencia de FA.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.11.006>

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 for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
2. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, Kalman JM. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1565-1572.
3. Wong CX, Sun MT, Odutayo A, et al. Associations of epicardial, abdominal, and overall adiposity with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e004378.
4. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J*. 2017;38:1294-1302.
5. Mahabadi AA, Reinsch N, Lehmann N, et al. Association of pericoronary fat volume with atherosclerotic plaque burden in the underlying coronary artery: a segment analysis. *Atherosclerosis*. 2010;211:195-199.
6. Bettencourt N, Toshcke AM, Leite D, et al. Epicardial adipose tissue is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden. *Int J Cardiol*. 2012;158:26-32.
7. Fontes-Carvalho R, Fontes-Oliveira M, Sampaio F, et al. Influence of Epicardial and Visceral Fat on Left Ventricular Diastolic and Systolic Functions in Patients After Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2014;114:1663-1669.
8. Mancio J, Azevedo D, Fragao-Marques M, et al. Meta-Analysis of Relation of Epicardial Adipose Tissue Volume to Left Atrial Dilatation and to Left Ventricular Hypertrophy and Functions. *Am J Cardiol*. 2019;123:523-531.
9. Kenchaiah S, Ding J, Carr JJ, et al. Pericardial Fat and the Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2638-2652.
10. Shamloo AS, Dagres N, Dinov B, et al. Is epicardial fat tissue associated with atrial fibrillation recurrence after ablation? A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:132-138.
11. Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *EP Europace*. 2017;19:747-752.

12. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:230–236.
13. Kocyigit D, Gurses KM, Yalcin MU, et al. Periatrial epicardial adipose tissue thickness is an independent predictor of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2015;9:295–302.
14. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med.* 2017;9:eal2658.
15. Goeller M, Achenbach S, Cadet S, et al. Pericoronary adipose tissue computed tomography attenuation and high-risk plaque characteristics in acute coronary syndrome compared with stable coronary artery disease. *JAMA Cardiology.* 2018;3:858–863.
16. Ciuffo L, Nguyen H, Marques MD, et al. Periatrial fat quality predicts atrial fibrillation ablation outcome. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12:e008764.
17. El Mahdiui M, Simon J, Smit JM, et al. Posterior left atrial adipose tissue attenuation assessed by computed tomography and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14:e009135.
18. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial. *Heart Rhythm.* 2017;14:e275–e444.
19. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2021. Disponible en: <https://www.r-project.org/>. Consultado 7 Nov 2022.
20. Harrell F. rms: Regression Modeling Strategies. R package version 6.2-0. 2021. Disponible en: <https://cran.r-project.org/package=rms>. Consultado 7 Nov 2022.
21. Therneau T. A package for survival analysis in S. R package version 32-13. 2021. Disponible en: <https://cran.r-project.org/package=survival>. Consultado 7 Nov 2022.
22. Kassambara A, Kosinski M, Biecek P. survminer: Drawing Survival Curves using ggplot2. R package version 0.4.9. 2021. Disponible en: <https://cran.r-project.org/package=survminer23>. Consultado 7 Nov 2022.
23. Sjoberg DD, Whiting K, Curry M, Lavery JA, Larmarange J. Reproducible Summary Tables with the gtsummary Package. *R Journal.* 2021;13:570–580.
24. Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, et al. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ Res.* 2009;104:541–549.
25. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:605–613.
26. Lau DH, Schotten U, Mahajan R, et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *Eur Heart J.* 2016;37:1573–1581.
27. Taclas JE, Nezafat R, Wylie JV, et al. Relationship between intended sites of RF ablation and post-procedural scar in AF patients, using late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance. *Heart Rhythm.* 2010;7:489–496.
28. Masuda M, Mizuno H, Enchi Y, et al. Abundant epicardial adipose tissue surrounding the left atrium predicts early rather than late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2015;44:31–37.
29. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Association between epicardial adipose tissue volumes on 3-dimensional reconstructed CT images and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ J.* 2011. 1108231382–1108231382.
30. Nakatani Y, Sakamoto T, Yamaguchi Y, Tsujino Y, Kinugawa K. Epicardial adipose tissue affects the efficacy of left atrial posterior wall isolation for persistent atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2020;36:652–659.
31. Wong CX, Abed HS, Molaee P, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1745–1751.
32. Maeda M, Oba K, Yamaguchi S, et al. Usefulness of epicardial adipose tissue volume to predict recurrent atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Am J Cardiol.* 2018;122:1694–1700.
33. Kim T-H, Park J, Park J-K, et al. Pericardial fat volume is associated with clinical recurrence after catheter ablation for persistent atrial fibrillation, but not paroxysmal atrial fibrillation: an analysis of over 600-patients. *Int J Cardiol.* 2014;176:841–846.
34. Kim YG, Choi J-I, Boo KY, et al. Clinical and echocardiographic risk factors predict late recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Sci Rep.* 2019;9:1–9.