

INDICE

FIBRILLAZIONE ATRIALE

1. Definizione.....	6
1.1 Caratteristiche elettrocardiografiche	
1.2 Classificazione	
2. Epidemiologia e Fattori di rischio.....	7
2.1 fattori di rischio	
3. Fisiopatologia.....	15
4. Clinica.....	20
5. Diagnosi.....	24
6. Trattamento e terapia.....	26
6.1 C – Comorbidity and risk factors management	
6.2 A – Avoid stroke and thromboembolism	
6.3 R – Reduce symptoms by rate and rhythm control	
6.4 E – Evaluation and dynamic assessment	

ABLAZIONE TRANSCATETERE

1. Indicazioni all'ablazione transcatetere.....	41
2. Metodiche di ablazione.....	42
3. Procedura.....	47
4. Complicanze.....	49

STUDIO CLINICO

1. Introduzione.....	51
2. Materiali e metodi.....	51
3. Risultati.....	58
4. Discussione.....	63

CONCLUSIONI.....	67
-------------------------	-----------

BIBLIOGRAFIA.....	68
--------------------------	-----------

ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI

FA: fibrillazione atriale
AV: nodo atrioventricolare
ECG: elettrocardiogramma
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterone
PA: pressione arteriosa
LV: ventricolo sinistro
LA: atrio sinistro
BMI: Body Mass Index
HF: insufficienza cardiaca
HFpEF: scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata
HFrEF: scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta
DM: diabete mellito
OGTT: curva di carico orale di glucosio
HbA1: emoglobina glicata
OMS: organizzazione mondiale della Sanità
ADA: American Diabetes Association
CKD: malattia renale cronica
OSAS: Sindrome delle apnee ostruttive del sonno
AHI: apnea-hypopnea index
ADP: potenziale d'azione
EADs: Early After-Depolarizations
DADs: Delayed After-Depolarizations
VPs: vene polmonari
PDGF: fattore di crescita piastrinico
ATII: angiotensina II
SGLT2: trasportatore del glucosio 2
CPAP: Continuous Positive Airway Pressure
NOACs: nuovi anticoagulanti orali
VKA: antagonisti della vitamina K
TTR: tempo nel range terapeutico
AAD: farmaci antiaritmici
TEE: ecografia transesofagea
RF: radiofrequenza
HPSD: High Power Short Duration
PFA: Pulse Field Ablation
ICE: ecografia intracardiaca
VLCC: catetere circolare a loop variabile
ACT: tempo di coagulazione attivato
TPI: tissue proximity indication
LAT: tempo di attivazione locale
EGM: elettrogramma

FIBRILLAZIONE ATRIALE

1. Definizione

La Fibrillazione atriale (FA) è definita come una tachiaritmia sopraventricolare, caratterizzata da un'attività atriale disorganizzata e rapida, cui conseguono un'inefficace contrazione atriale e un ridotto riempimento ventricolare.

Un elevato numero di impulsi raggiunge quindi il nodo atrioventricolare (AV), il quale li blocca in maniera variabile determinando un ritmo ventricolare irregolare: nella maggior parte dei pazienti il ritmo è rapido, fra 100 e 160 bpm, mentre in altri può essere irregolare e rallentato; ancora, nei pazienti affetti dalla sindrome di Wolff-Parkinson-White, il ritmo ventricolare può raggiungere frequenze di 250 bpm, per la presenza della via di conduzione accessoria.

1.1 Caratteristiche elettrocardiografiche

L'esecuzione di un elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni o una singola traccia di superficie per almeno 30 secondi è inoltre essenziale per la diagnosi di FA, sono rilevabili:

- intervalli R-R irregolari
- assenza di un'onda P distinta (1)
- onde di fibrillazione (dette onde *f*) di irregolare attivazione atriale fra 300 e 600 bpm, con forma e ampiezza variabili; quest'ultime, visualizzate in V1, possono apparire uniformi e andare in diagnosi differenziale con le onde di un altro disturbo del ritmo, il Flutter atriale, il quale si distingue per una morfologia e una distribuzione temporale costanti;
- in alcuni casi le onde *f* possono essere molto piccole e per riconoscere la FA bisogna osservare l'irregolarità del ritmo ventricolare e l'assenza dell'onda P. (2)

1.2 Classificazione

Le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia, pubblicate nel 2024, classificano la FA in base a quattro pattern temporali:

- FA di nuova insorgenza: prima diagnosi di FA, prescindendo da sintomi o durata;
- FA parossistica: termina spontaneamente entro 7 giorni, la maggior parte degli episodi si autolimita in 48h;
- FA persistente: la durata è superiore a 7 giorni e richiede cardioversione elettrica o farmacologica; questo pattern include anche la FA *long-standing persistent*, definita come una condizione perdurante da almeno 12 mesi in cui il controllo del ritmo è ancora una opzione terapeutica;
- FA permanente: questa condizione prevede che medico e paziente siano concordi nel non pianificare ulteriori tentativi di ripristino del ritmo sinusale, dal momento che l'obiettivo non sembra raggiungibile.

Le linee guida ESC/EHRA 2024 introducono la definizione clinica “*device-detected subclinical AF*” in riferimento alla FA asintomatica, i cui episodi sono registrati da device indossabili o impiantabili che consentono un monitoraggio continuo. (3)

2. Epidemiologia

La FA è un'aritmia estremamente frequente, la prevalenza nella popolazione generale è infatti stimata fra il 2 e il 4%, di cui si aspetta un aumento di 2.3 volte negli anni a venire (1); è associata ad un rischio più elevato di comorbidità, soprattutto per quanto riguarda l'ictus (stroke) e lo scompenso cardiaco, e di conseguenza di mortalità.

L'incidenza aumenta al crescere dell'età, a causa probabilmente del cambiamento nello stile di vita della popolazione, (4) del miglioramento del *lifespan* nonché per la maggiore accuratezza degli strumenti diagnostici.

Infine, si sottolinea l'importanza della spesa sanitaria per il trattamento della patologia e delle sue complicanze, di cui ci si aspetta un aumento parallelo alla crescita dell'incidenza. (5)

2.1 Fattori di rischio

Le condizioni predisponenti sono complesse, molteplici e si intersecano fra loro, per cui identificarli è fondamentale sia per la prevenzione della FA, che per il suo trattamento: numerosi studi hanno infatti dimostrato come la correzione di alcuni di questi portino ad un miglioramento (6) del *AF burden* (ovvero il tempo in cui il paziente avverte gli episodi di fibrillazione). (3).

Sono divisi in modificabili e non modificabili (1):

- Fattori di rischio non modificabili

- Età

Da numerosi studi condotti si evince come il rischio relativo di sviluppare FA è aumentato nelle fasce d'età più avanzate; ciò rende evidente come l'età sia fra i fattori di rischio più rilevanti. (7)

- Sesso

Per quanto riguarda la distribuzione fra i sessi, si può notare: un *lifetime risk* stimato al 30% per entrambi, e una differenza in termini di incidenza cumulativa, la quale aumenta di molto negli uomini dopo i 50 anni mentre nelle donne dopo i 60, per tornare simile attorno ai 90 anni; queste differenze sono in parte attribuibili alla diversa distribuzione dei fattori di rischio. (7,8)

- Etnia

Gli studi dell'ultima decade si sono focalizzati sulla ricerca delle differenze fra le varie popolazioni: si è visto come il rischio di FA sia minore nelle persone di etnia afroamericana, ispanica e asiatica rispetto agli europei. (7)

- Fattori genetici

Una parte dei pazienti presenta FA in assenza di anomalie strutturali cardiache o di fattori di rischio noti; si è quindi ricercato il ruolo della predisposizione genetica nell'insorgenza dell'aritmia, arrivando a classificare la FA in due gruppi: familiare e non familiare.

La prima è a trasmissione familiare, è spesso una malattia monogenica ed è stata studiata a partire dall'aggregazione familiare, in cui il contributo della mutazione genetica sembra avere un ruolo predominante nello sviluppo dell'aritmia. Fra i geni responsabili, la maggior parte codifica per i canali ionici, come il KCQN1 o il KCNE2 e mostra mutazioni con guadagno di funzione: il risultato è una riduzione della durata del potenziale d'azione atriale o del periodo refrattario, il che promuove l'insorgenza della FA.

Nella forma non familiare, i geni studiati codificano per i canali ionici, ma anche per le connessine (in particolar modo la connessina-40), il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), per i mediatori della flogosi e la sarcolipina.

Le mutazioni identificate sono minori e non determinano marcate alterazioni della funzione dei canali o delle proteine. Il loro ruolo è da vedersi in associazione ai fattori di rischio ambientali, contribuendo o favorendo la fibrosi atriale, l'infiammazione e i ritardi di conduzione. (9)

- Fattori di rischio modificabili

Per fattore di rischio ambientale si intendono tutti di quei fattori di origine non genetica, dei quali si è dimostrato un ruolo nell'aumento del rischio di FA.

▪ Ipertensione

Per ipertensione arteriosa si intende una pressione arteriosa (PA) sistolica superiore o uguale a 140 mmHg e/o una PA diastolica superiore o uguale a 90 mmHg. (10)

Data la sua elevata prevalenza nella popolazione, l'ipertensione arteriosa risulta essere fra i più comuni fattori di rischio cardiovascolari, nonché il più significativo (population-attributable) nella FA, responsabile del 14% dei casi e presente nella maggior parte dei pazienti negli studi epidemiologici.

Da un punto di vista patogenetico, i meccanismi descritti per spiegarne la relazione sono diversi e includono alterazioni emodinamiche, fattori neuroendocrini e alterazioni elettriche e strutturali. (11)

Fra questi, il più importante è l'ipertrofia del ventricolo sinistro (LV) indotta dall'ipertensione: ha come conseguenza un'alterata funzione diastolica e un aumento della pressione di riempimento dell'atrio sinistro (LA) che, nel tempo, portano a dilatazione e fibrosi dell'atrio stesso, formando un substrato per l'insorgenza della FA. (12)

Il sovraccarico meccanico, in conseguenza dell'elevata pressione, sembra condurre ad alterazione nella funzione dei canali ionici e dell'apparato giunzionale, base per una conduzione dell'impulso non omogenea e circuiti da rientro; l'attivazione anomala del SRAA, che promuove la fibrosi e la flogosi, contribuisce al rimodellamento sia strutturale che elettrico. (11)

▪ Obesità

In base al Body Mass Index (BMI), l'obesità viene definita a partire da valori superiori a 30Kg/m². (2)

È il secondo fattore di rischio più rilevante dopo l'ipertensione, va sottolineato da un lato che l'obesità contribuisce al rialzo pressorio, e dall'altro obesità e ipertensione possano agire sinergicamente nell'alterazione cardiaca. (12)

I meccanismi di azione sono complessi e non ancora del tutto chiariti. Sono stati inclusi l'infiltrazione fibroadiposa a livello del cuore, l'attività proflogistica, lo stress ossidativo e la disfunzione del sistema nervoso autonomo indotti dall'obesità.

Il fattore più importante sembra essere l'aumento di adipe pericardico: promuove la sintesi e secrezione di citochine pro-infiammatorie come l'interleuchina-6 e il TGF-beta, entrambe implicate nel favorire la fibrosi; l'adipe può inoltre infiltrare il miocardio, causando una riduzione della velocità di conduzione e alterando la comunicazione intercellulare. (13)

Ne risulta che, in relazione anche al grado di obesità, il rischio di sviluppo di FA aumenta fra il 10 e il 29%. (14)

- Valvulopatia cardiaca

Le valvulopatie maggiormente implicate sono relative alla valvola aortica, sia per quanto riguarda la stenosi che l'insufficienza, e alla valvola mitrale, anche in questo caso sia stenosi che insufficienza valvolari. Hanno un ruolo sia nella genesi che nel mantenimento della FA, in quanto contribuiscono al sovraccarico pressorio e al volumetrico e, in conseguenza, alla dilatazione dell'atrio di sinistra. (15)

- Insufficienza cardiaca

L'insufficienza cardiaca (HF) è una complessa sindrome clinica, definita dalla riduzione della capacità del cuore di dilatarsi o contrarsi in maniera adeguata. (2) La FA è frequentemente associata all'HF: nello scompenso cardiaco a frazione d'eiezione conservata (HFpEF) la prevalenza è fra il 25 e il 39%; nello scompenso a frazione d'eiezione ridotta (HFrEF) si osserva come al peggiorare della NYHA, si va dal 4.2% (class I) al 49.8% (classe IV).

Ciò è spiegabile sia dalla comunanza di molteplici fattori di rischio fra le due patologie, sia dal fatto che l'HF è un fattore di rischio indipendente per la FA. Lo scompenso cardiaco, infatti, promuove la dilatazione dell'atrio di sinistra, fattore favorente un substrato aritmogeno in associazione alla fibrosi, anch'essa promossa dall'HF. (16)

La fibrosi è infatti mediata dall'angiotensina II, costantemente elevata nello scompenso cardiaco, oltre che dagli altri fattori di rischio cardiovascolari quali l'ipertensione e l'obesità, ed è causa di alterazioni a carico delle *Gap Junction*, della formazione di circuiti da rientro e del rimodellamento elettrico atriale.

Infine, la FA e l'HF si influenzano e si mantengono reciprocamente. Lo scompenso causa l'aumento della pressione telediastolica del LV; questo incremento è causa di dilatazione del LA. Questa alterazione porta a stretch atriale e rimodellamento, substrato per l'insorgenza della FA.

D'altra parte, le alterazioni strutturali indotte dalla FA causano la perdita della sistole atriale, compromettendo il riempimento del LV e causando l'aumento della pressione telediastolica e lo sviluppo dell'HFpEF. (17)

▪ Diabete mellito

I criteri per la diagnosi di diabete mellito (DM) sono tre parametri laboratoristici:

- Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl
- Glicemia a 2 ore dopo 75 g di carico orale di glucosio (OGTT) ≥ 200 mg/dl;
- Emoglobina glicata (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

Per prediabete, invece, si intende:

- Valori glicemici a digiuno da 110 a 125 mg/dl per l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS); per l'American Diabetes Association (ADA) un intervallo di 100-125 mg/dl;
- Valori di glicemia dopo 2 ore dall'OGTT tra 140 e 199 mg/dl;
- HbA1c tra 6.0-6.4% per l'OMS, e 5.7-6.4% per l'ADA. (18)

Il diabete mellito incrementa il rischio di sviluppare FA del 28%, mentre il prediabete fino al 20%. (19)

La patogenesi che spiega l'associazione fra FA e DM è multifattoriale: include alterazioni strutturali, elettriche e a carico del sistema nervoso autonomo.

Da un punto di vista strutturale, il DM è causa di incrementato stress ossidativo e formazione di prodotti finali di glicazione, che portano alla fibrosi miocardica; da un punto di vista elettrico, comporta alterazioni del periodo refrattario atriale (*dispersione*) e del potenziale d'azione (*prolungamento*).

Sul sistema nervoso autonomo, il diabete altera l'attività dell'ortosimpatico e causa denervazione del parasimpatico. Clinicamente, si assiste ad un'alterazione della frequenza cardiaca, spesso associata alla FA asintomatica. (20)

▪ Disordini tiroidei

Fra le patologie della tiroide, sia l'ipertiroidismo che l'ipotiroidismo alterano la contrattilità cardiaca e il consumo miocardico di ossigeno, ma in particolare il primo è associato all'insorgenza della FA. L'aumento di ormone tiroideo circolante comporta un maggior carico emodinamico e quindi un incremento del lavoro

cardiaco cui consegue ipertrofia cardiaca. Attraverso meccanismi sia genomici che non-genomici, l'ormone tiroideo ha un'azione diretta sul nodo seno-atriale, conducendo a tachicardia sinusale (riscontrabile in quasi tutti i pazienti con ipertiroidismo).

L'esito è un aumento del rischio di FA, che risulta essere presente dal 2 al 20% dei pazienti in corso di tireotossicosi, e del 13,8% in pazienti con ipertiroidismo. (21)

- Malattia coronarica

La FA è associata ad un aumentato rischio di sviluppo di sindrome coronarica, soprattutto per quanto riguarda gli eventi NSTEMI; l'ipotesi patogenetica alla base vede implicati la formazione di trombi sub occlusivi, attraverso l'attivazione piastrinica sistemica, la disfunzione endoteliale e la flogosi.

Dato l'aumento della prevalenza della FA e pertanto delle sue complicanze, risulta importante stratificare i pazienti a maggior rischio di sviluppare sindrome coronarica, (22) sottolineando anche che la diagnosi tardiva di entrambe si associa ad aumentate morbidità e mortalità. (23)

- Malattia renale cronica

È definita malattia renale cronica (CKD) la presenza di anomalie a carico del rene, strutturali e/o funzionali, per almeno 3 mesi; considerate le molte funzioni renali, si attesta una compromissione dello stato di salute rilevante.

La prevalenza della CKD è del 10% nella popolazione adulta e arriva al 47% nella popolazione over 70. Nell'ambito della FA, i pazienti con CKD presentano un rischio incrementato di sviluppo dell'aritmia e la prevalenza va dal 7 al 27%; l'aumento della prevalenza è legato all'età e al grado di disfunzione renale.

Da un punto di vista patogenetico, la stretta associazione è spiegata dal fatto che l'asse cardio-renale è finemente regolato, per cui una sua alterazione porta a rimodellamento sia renale che cardiaco.

La CKD favorisce l'insorgenza dell'aritmia attraverso i seguenti meccanismi: le alterazioni renali portano a squilibri elettrolitici, ipertrofia e fibrosi del LV e iperattività del sistema ortosimpatico. (24)

- Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS)

L'OSAS è una comune sindrome clinica caratterizzata dal collasso delle vie aeree superiori durante il sonno interruzione del flusso aereo durante le ore notturne, dovuto al collasso, intermittente e reiterato, delle vie aeree superiori.

La sua prevalenza negli adulti è dal 2 al 4%.

Clinicamente questo comporta: frequenti risvegli notturni, russamento e sonno frammentato durante le ore notturne, sonnolenza durante le ore diurne; la diagnosi è confermata dalla polisonnografia, per la presenza di almeno 5 episodi ostruttivi. Quest'ultima consente anche la classificazione di gravità delle OSAS, in base al rapporto apnea-ipopnea (AHI). (25,26)

L'interruzione del flusso aereo ha come conseguenza: intermittenti episodi di ipossiemia e ipercapnia; stimolo al rialzo pressorio e attivazione del sistema ortosimpatico; promozione della flogosi. Questi fattori sono anche la base patogenetica della relazione fra le OSAS e la FA, in quanto contribuiscono all'insorgenza o al mantenimento del rimodellamento atriale.

A questi meccanismi, si aggiungono anche i fattori di rischio comuni alle due patologie, soprattutto per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa e l'obesità.

Da un punto di vista epidemiologico, i pazienti con OSAS hanno un rischio da 2 a 4 volte maggiore di sviluppare FA rispetto alla popolazione generale. (27, 28)

- Fumo di sigaretta

L'abitudine tabagica è associata ad un rischio di sviluppo della FA del 7%; oltre ai fumatori attivi, anche il fumo passivo, soprattutto durante l'infanzia, incrementa questo rischio. (29,30)

Le ipotesi patogenetiche sono da ricercarsi nello stimolo al tono simpatico da parte della nicotina, nell'alterazione della conduzione dei canali ionici e nella promozione della fibrosi atriale.

A queste si aggiunge il ruolo del fumo nel favorire l'insorgenza dell'ipertensione arteriosa, della malattia coronarica e dell'insufficienza cardiaca, noti fattori di rischio per la FA. (31)

▪ Alcol

Il consumo di alcol si associa ad un aumentato rischio di FA, sia quando moderato che elevato, ed è presente sia nei bevitori abituali che nei binge drinking (≥ 5 drink in una singola occasione). (32, 33)

Il rischio correla con la quantità di alcol assunto (correlazione lineare dose dipendente), tale per cui incrementa dell'8% per ogni drink/die (equivalente a 8 gr/giorno). (33, 34)

I meccanismi di danno atriale sono sia elettrofisiologici che strutturali.

Ha un'azione diretta sul rimodellamento elettrico, in quanto promuove la trascrizione di Kir3.1, una proteina canale che promuove la ripolarizzazione e riduce il potenziale d'azione; contestualmente, agisce sui canali del calcio tipo L e del sodio, riducendone la densità di corrente.

L'ipokaliemia è frequente nei bevitori cronici; è dovuta all'eccessiva escrezione di potassio tramite le urine, aggravata dagli episodi di vomito durante i binge. Questa alterazione elettrolitica comporta un aumento della contrattilità cardiaca e, pertanto, un incrementato rischio di FA.

L'alcol causa stress ossidativo, danno diretto alle proteine e perossidazione lipidica a livello miocardico; a livello sistemico ha un effetto diuretico e di attivazione del sistema SRAA, contribuendo all'insorgenza dell'ipertensione arteriosa. Si stima infatti che il 16% dei casi di ipertensione sia dovuto all'abuso alcolico.

Il consumo regolare, inoltre, è associato ad un aumento delle recidive di FA dopo la procedura di ablazione. (35, 36)

3. Fisiopatologia

La FA ha una fisiopatologia complessa, che si divide in tre fasi: insorgenza dell'aritmia, mantenimento e progressione verso forme sostenute, quali FA parossistica e FA persistente e permanente.

I meccanismi aritmogeni maggiormente implicati sono due: la presenza di foci di attività ectopica / triggers e di circuiti da rientro.

- Innesco

Durante il normale ritmo sinusale, il potenziale d'azione atriale è innescato dai canali voltaggio-dipendenti del sodio, responsabili della corrente di depolarizzazione. In questo contesto, si attivano i canali del calcio tipo L che, tramite la corrente entrante di calcio, mediano il rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico, che produce il transiente sistolico intracellulare. I canali tempo-dipendenti e i canali transienti del potassio regolano la ripolarizzazione e contribuiscono alla fine del potenziale d'azione (APD). Durante la diastole, il calcio fuoriesce dai cardiomiociti tramite il canale $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) tipo 1, per cui si portano dentro la cellula 3 ioni sodio e si estrudono nello spazio extracellulare 3 ioni calcio, risultando in una corrente depolarizzante. Il calcio rientra nel reticolo sarcoplasmatico attraverso il Ca^{2+} -ATPasi tipo 2. Questi due momenti ripristinano le basse concentrazioni di calcio intracellulare a riposo, mediando il rilasciamento dell'atrio durante la diastole.

In corso di FA, si verificano due tipologie di attività elettrica ectopica a scarica rapida: i fenomeni Early After-Depolarization (EADs) e i Delayed After-Depolarization (DADs).

Gli EADs si verificano per una prolungata durata dell'ADP, a causa della perdita delle correnti ripolarizzanti del potassio, oppure per correnti persistenti del sodio. (37)

I DADs sono il risultato di una perdita anomala di calcio dal reticolo sarcoplasmatico durante la diastole; questa corrente anomala viene gestita da NCX: scambia ogni ione calcio con uno ione sodio, ciò risulta in una corrente depolarizzante. Se la corrente raggiunge la soglia (*threshold*) si verifica l'ADP triggerato.

Queste attività elettriche ectopiche, su un substrato atriale alterato, determinano l'innescò dell'aritmia, all'interno di circuiti di rientro.

I circuiti di rientro richiedono infatti un atrio "vulnerabile", prodotto dalle alterazioni elettriche o dagli irreversibili cambiamenti strutturali associati alla

fibrosi. Si formano attorno ad un ostacolo, anatomico o funzionale, che non conduce l'impulso elettrico. Sono, inoltre, favoriti da periodi refrattari brevi e da una conduzione più lenta. I modelli teorici del meccanismo del rientro sono due: *leading circle* e *spiral wave*. (38, 39)

Le vene polmonari (VPs) svolgono un ruolo fondamentale nel rendere il LA la sede principale delle attività elettriche ectopiche.

Il loro potenziale aritmogeno si trova sia a livello strutturale che funzionale: a livello degli osti, presentano una disposizione delle fibre irregolare e con continui cambi di direzione, il che conferisce loro una minore resistenza alla conduzione dell'impulso elettrico (*carico elettrotonico*) e una facilitata attività ectopica.

Da un punto di vista funzionale, si osserva un periodo refrattario ridotto.

Un'altra componente è rappresentata dal rimodellamento del tono del sistema nervoso autonomo. I plessi gangliari cardiaci inducono un'attività elettrica ectopica a livello delle vene polmonari e dell'atrio sinistro, sia se stimolati artificialmente che da una tachiaritmia. La patogenesi si ricerca nella responsabilità del simpatico di ridurre la durata del PDA e di aumentare le correnti del calcio, e del parasimpatico di accorciare il periodo refrattario. (37,38)

Nelle procedure ablativo, infatti, l'isolamento delle vene polmonari riduce la recidiva di FA, soprattutto nella forma parossistica, fino al 75% dei casi. (40)

Nelle forme persistenti, invece, sono coinvolte più strutture atriali, quali l'auricola e la parete posteriore, a cui si rende necessario estendere l'ablazione; oltre a queste, sono coinvolte, e quindi incluse nelle procedure ablativo, anche strutture extra-atriali, ovvero: vena cava superiore, *cresta terminalis*, fasci muscolari adiacenti al legamento di Marshall e del seno coronarico. (41)

- **Mantenimento**

Il mantenimento della FA è favorito dalle modificazioni elettriche e/o strutturali, conseguenza di malattie cardiache o sistemiche, e dell'aritmia stessa.

L'eziologia delle alterazioni a livello del cuore e soprattutto a livello atriale vede numerose patologie, di cui le più frequenti sono l'ipertensione arteriosa, lo scompenso cardiaco e la stenosi mitralica; il danno in cui esitano è la dilatazione e fibrosi delle camere del cuore, spesso per l'aumento del carico emodinamico. (37,42)

La FA svolge un ruolo altrettanto importante nel suo mantenimento, tanto che si sostiene che “la FA genera FA”. L'aritmia stessa, in questo paradigma, induce le alterazioni patogenetiche per il suo mantenimento, ovvero la fibrosi e il rimodellamento elettrico-strutturale. (41,43)

Le alterazioni maggiormente responsabili sono: la dilatazione e lo stretching del LA, la fibrosi e l'ipertrofia e l'apoptosi dei cardiomiociti. (42)

Fra questi, l'alterazione più significativa è la fibrosi atriale; la deposizione di tessuto fibroso è mediata dall'angiotensina II e dal TGF β e, in misura minore, dal fattore di crescita piastrinico (PDGF). Questi fattori stimolano la proliferazione dei fibroblasti e la loro differenziazione in miofibroblasti, secernenti collagene. (37)

I suddetti mediatori pro-fibrotici sono secreti in risposta a diversi stimoli nell'ambito di diverse patologie come l'ipertensione arteriosa, l'infarto del miocardio e l'invecchiamento. (44)

È presente sia una fibrosi interstiziale, con aumento della matrice extracellulare, sia fibrosi riparativa, che sostituisce i miociti apoptotici. Queste aree di fibrosi rappresentano una vera e propria barriera alla conduzione degli impulsi. (45)

Un altro danno è a carico delle Gap Junction e dei canali ionici, contribuendo a causare una ridotta e alterata comunicazione intercellulare. (46)

Quindi, è causa di diverse anomalie di conduzione: la fibrosi rallenta la conduzione, la rende discontinua e anisotropica, con una propagazione “a zig zag”, che esita in un blocco di conduzione e in un substrato favorevole ai fenomeni di macro-rientro. (46,47)

Più la velocità è rallentata nel miocardio fibrotico, più si accorcia il circuito anatomico e, pertanto, più vengono mantenuti i fenomeni del rientro. (48)

Nel mantenimento intervengono anche lo stretching e la dilatazione atriale: il feedback elettromeccanico presente a livello atriale fa sì che un'alterazione strutturale abbia ripercussioni elettrofisiologiche; inoltre, la dilatazione atriale cronica stimola l'angiotensina II (ATII) e il TGF β , favorendo la fibrosi (46). Contribuisce al rimodellamento e quindi alla riduzione della velocità di conduzione atriale, decremento del periodo refrattario e dell'ADP. In aggiunta, più l'atrio si dilata, maggior è il numero e la dimensione dei circuiti da rientro che può ospitare. (44)

Per quanto riguarda le alterazioni elettriche, esse sono dovute a cambiamenti nella funzionalità dei canali ionici, in particolare:

- Riduzione della corrente I_{CaL}: la rimodulazione elettrica comporta una riduzione del periodo refrattario e una perdita dell'adattamento fisiologico alla frequenza. (49) È spiegata da una ridotta espressione del canale del calcio tipo L: limita il sovraccarico di calcio citosolico durante gli episodi di FA, ma avviene a spese di una riduzione del PDA e di una promozione del rientro. (37)
- Aumento della corrente I_{Ks}
- Aumento della corrente I_{K1}: corrente rettificante del potassio, media una ripolarizzazione più rapida (accorcia l'ADP);
- Ridotta espressione dei canali Kir3.1 e Kir 3.4: regolano le concentrazioni intracellulari del sodio e del potassio. La loro riduzione, a livello dell'atrio di destra, porta ad uno squilibrio in quanto dovrebbe essere maggiore rispetto al LA. (50)
- Attivazione della I_{K ACh}: contribuisce alla corrente rettificante del potassio, in concomitanza con la corrente I_{K1} e pertanto al perpetuarsi dell'aritmia. (51) È reso costitutivamente attivo da una anomala attività della proteina chinasi C (PKC). (50)
- Aumento dell'attività della calcio-modulina chinasi (Ca²⁺ M KIII): interviene nell'alterata omeostasi del calcio e nella promozione dello

stress ossidativo; è inoltre coinvolta anche nel rimodellamento strutturale, promuovendo la fibrosi attraverso la via del Nf-kB; (52)

- Aumento attività NCX con aumento dei leaks di calcio. (37)
- Anomalie nel numero, nella funzione e nella localizzazione delle connessine, soprattutto le connessine 43 e 40, alterano la propagazione elettrica e possono portare alla formazione o alla stabilizzazione dei fenomeni da rientro. (53)

- Progressione

La fase della progressione è dovuta sia al rimodellamento elettrico e strutturale indotto dall'aritmia, sia all'azione dei fattori di rischio.

I meccanismi alla base sono i seguenti:

- Ulteriori variazioni nelle correnti ioniche che promuovono il rientro attraverso la riduzione dell'ADP e del periodo refrattario;
- Alterazione nell'espressione delle connessine;
- Decremento delle correnti del sodio;
- Fibrosi;
- Alterazioni nelle correnti del calcio che porta a impulsi ectopici atriali.

Il risultato è un rallentamento della conduzione.

Da un punto di vista clinico, alcuni presentano una progressione limitata; la maggioranza dei pazienti procede verso la forma persistente.

Le ragioni alla base sono ancora oggetto di ricerca: un ruolo fondamentale è di certo svolto dalla fibrosi, ma anche infiltrazione adiposa, amiloidosi, edema e altri fattori non identificati. (37)

4. Clinica

I sintomi relativi alla FA sono variabili e non sempre presenti, tanto che una percentuale significativa di pazienti affetti risulta essere asintomatica, tra cui soprattutto pazienti anziani e con FA persistente (2); inoltre, anche fra i pazienti sintomatici possono occorrere episodi silenti.

Quando presenti comportano in una riduzione importante della qualità della vita.

Si possono riscontrare:

- Dispnea
- Dolore toracico
- Stanchezza / affaticamento
- Palpitazioni
- *Dizziness*
- Episodi di perdita di coscienza (sincope) (3)

Fra i più frequenti vi sono le palpitazioni e la dispnea, la quale è presente nel 66% dei pazienti e la percentuale sale se in presenza di comorbidità.

Come detto in precedenza, la FA si associa a comorbidità sia cardiovascolari che non, come lo scompenso cardiaco e la malattia coronarica, ma anche la broncopneumopatia cronica ostruttiva e l'obesità. Sono tutte patologie che causano o aggravano la dispnea e comportano una maggiore severità del sintomo, oltre che una maggiore complessità nel trattamento e nella risoluzione dello stesso.

Per quanto concerne la FA, l'insorgenza della dispnea è multifattoriale:

- Le alterazioni emodinamiche tipiche, come la perdita della normale contrattilità atriale, sono responsabili di un riempimento ventricolare ridotto e quindi di una ridotta gittata cardiaca. Quest'ultima è ulteriormente compromessa dall'aumento della frequenza ventricolare, dall'intervallo RR irregolare e dalle comorbidità spesso associate alla FA, come l'insufficienza valvolare.
- Meccanismi aggiuntivi (e aggravanti) sono da riferirsi ad una compromessa captazione di ossigeno in periferia. La FA è associata infatti ad una disfunzione endoteliale e, di conseguenza, vi è una ridotta disponibilità di ossido nitrico: ciò compromette il trasporto di ossigeno ai muscoli periferici.
- Aumento dell'attività del riflesso pressorio all'esercizio: è presente nella FA a causa di un incremento nel tono simpatico; la risposta ventilatoria tachipnoica che ne deriva viene avvertita come aumentato sforzo e affaticamento delle gambe;

- Il distress psicologico, comune nei pazienti con FA, può portare ad una percezione aumentata del sintomo. (54)

La sincope è un sintomo meno comune, che può verificarsi nei pazienti con sindrome del nodo del seno o nei pazienti con FA ad alta risposta ventricolare. Nel primo caso si verifica dopo un episodio di FA, a causa di una lunga pausa sinusale; nel secondo per ridotta gittata cardiaca, per tachicardia o grave caduta pressoria.

Una percentuale di casi si mantiene asintomatica o minimamente sintomatica e ha come prima manifestazione una delle complicanze più temibili della FA, lo stroke. (2)

Da un punto di vista eziologico, il 25% dei casi di ictus ha un'origine cardioembolica e di questi la FA rappresenta la causa più comune.

Il rischio di ictus nella FA è aumentato di 5 volte nella forma non valvolare, e 20 nella forma valvolare (55).

La sede dell'embolismo da FA può essere centrale o sistemico; in particolare in periferia la sede più colpita è l'arto inferiore (58%), seguito dall'asse mesenterico e dall'arto superiore. (56)

Sebbene la patogenesi non sia stata ancora del tutto chiarita, uno dei meccanismi proposti è la perdita o la compromissione della contrattilità atriale, che causa rallentamento e stasi del flusso sanguigno, con aumento del rischio di trombosi e di tromboembolismo.

Questa spiegazione, tuttavia, non è sufficiente da sola: se l'aritmia fosse l'unica responsabile dello stretto legame fra la FA e lo stroke, i pazienti in terapia solo per il controllo del ritmo, mostrerebbero una sopravvivenza o un rischio ridotto; ciò invece non si verifica. (57)

Questi studi hanno contribuito all'ipotesi che vi siano altri meccanismi, sia indotti dalla FA, come altre anomalie atriali quali la disfunzione miocardiocitaria, la dilatazione delle camere, la disfunzione endoteliale; sia non FA-correlati come l'ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete, scompenso cardiaco e malattia coronarica, frequenti comorbidità della FA, che svolgono un ruolo fondamentale

nella patogenesi, tanto che alcuni sono infatti riconosciuti come fattori di rischio indipendenti per lo stroke.

Si sottolinea inoltre che anche l'ictus può essere causa di FA. La FA può essere diagnosticata dopo lo stroke (AFDAS) fino al 7% nei primi 3-5 giorni e fino al 25% se il monitoraggio cardiaco è prolungato.

La patogenesi si ricerca in un'alterazione del sistema nervoso autonomo (causata dallo stroke) o in una stimolazione di una risposta infiammatoria; in questo contesto, lo stroke funge da trigger per la FA. (57,55)

Un'altra complicanza frequente della FA è lo scompenso cardiaco. (3)

HF e FA agiscono sinergicamente nella riduzione della qualità della vita del paziente, della sua performance fisica e nell'aumento il rischio di ospedalizzazione. La forma più comunemente associata è la HFpEF, fino al 40% dei pazienti ed è più frequente nelle forme permanenti, rispetto alle persistenti o alle parossistiche. (58)

L'insorgenza di HF nei pazienti affetti da FA aggrava i sintomi già presenti, come la dispnea, e peggiora il quadro clinico con edema periferico, ulteriore calo della gittata cardiaca e danno d'organo diffuso con disfunzione renale, ipertensione polmonare ed epatopatia congestizia, e conseguente aumento di morbidità e mortalità. (59)

In aggiunta alla ricerca dei sintomi e dei fattori di rischio, la valutazione del paziente con FA deve avvalersi dell'esame obiettivo. In quest'ultimo si rilevano:

- Irregolarità di polso: è il corrispettivo clinico dell'intervallo R-R irregolare; non consente un adeguato riempimento ventricolare, esitando in una bassa gittata sistolica e un polso periferico non palpabile;
- Variabile intensità del I tono cardiaco
- Irregolarità del polso venoso giugulare. (2)

5. Diagnosi

Secondo le linee guida ESC 2024, la diagnosi di FA prevede una documentazione del ritmo mediante un tracciato ECG a 12 derivazioni o a singola derivazione per almeno 30 secondi. (3)

Si evidenzia comunque che una valutazione prolungata tramite holter delle 24 ore o attraverso reti neurali profonde per rilevare la FA, possa garantire maggiore accuratezza diagnostica, in aggiunta all'ECG a 12 derivazioni. (60, 61, 62)

Al momento della diagnosi (nonché ogni qual volta c'è la necessità di un cambiamento importante nella terapia e prima e dopo un intervento), è fondamentale l'anamnesi, attraverso la quale si indagano la familiarità per la FA, eventuali comorbidità e fattori di rischio per tromboembolismo e sanguinamento.

È essenziale inoltre valutare l'entità della sintomatologia FA-correlata.

L'entità dei sintomi può essere classificata secondo la scala "mEHRA symptom classification", in cui si distinguono cinque classi di gravità crescente. I parametri presi in considerazione sono l'impatto dei sintomi sulla qualità di vita del paziente e la limitazione delle attività quotidiane.

Score	Symptoms Description
1	None AF does not cause any symptoms
2a	Mild Normal daily activity not affected by symptoms related to AF
2b	Moderate Normal daily activity not affected by symptoms related to AF, but patient troubled by symptoms
3	Severe Normal daily activity affected by symptoms related to AF
4	Disabling Normal daily activity discontinued

Tabella 1: mEHRA symptom classification

Per una valutazione globale di tutti i pazienti si raccomandano le seguenti indagini di laboratorio: emocromo, elettroliti, HbA1c, esami per la valutazione delle funzionalità tiroidea, epatica e renale.

Le linee guida, in seguito, sottolineano l'importanza dell'ecografia transtoracica, sempre raccomandata al fine di valutare dimensioni e funzionalità delle camere cardiache, la frazione di eiezione, la funzione diastolica e per la valutazione di eventuali altre comorbidità, come valvulopatie, ipertrofia LV o cardiopatie congenite.

Il work-up diagnostico per pazienti selezionati, oltre quanto già descritto, si avvale anche di:

- Monitoraggio ECG ambulatoriale per valutare *l'AF burden* e la frequenza ventricolare
- Ulteriori indagini di laboratorio necessarie per approfondire il rischio tromboembolico e/o di sanguinamento
- Ecografia trans esofagea (TEE) per valutare la presenza di trombi atriali prima della cardioversione, in particolare nei pazienti con FA di durata superiore alle 48 ore o dalla durata ignota; è raccomandata anche nella pianificazione dell'intervento di ablazione (63)
- TC coronarica, angiografia, o indagini radiodiagnostiche per la malattia coronarica
- RM cuore per la valutazione del miocardio e nella pianificazione di interventi
- Valutazione di malattia cerebrovascolare e della demenza attraverso indagini radiodiagnostiche e il *cognitive assessment*.

Come detto in precedenza, la FA è la più comune aritmia sostenuta al mondo, destinata ad un'incidenza crescente con l'aumento e l'invecchiamento della popolazione, e con l'incremento dell'incidenza dei fattori di rischio.

Se ne deduce l'importanza di trovare e applicare strumenti di screening per la diagnosi precoce di FA, che al momento sono:

- Palpazione del polso
- Software integrati con l'intelligenza artificiale per identificare i pazienti a rischio
- ECG-based device:
 - Convenzionali

- ECG a 12 derivazioni (metodica classica)
 - Monitoraggio holter da 24h a 7 giorni
 - Telemetria cardiaca durante il ricovero
 - Handheld devices (indossabili)
 - Patches indossabili fino a 14 giorni
 - Loop recorder impiantabili
 - Strumenti non ECG-based
- La scelta e la durata della metodica dovrebbe essere basata sulla tipologia e sul rischio del paziente; un esempio di pazienti a rischio che gioverebbe di uno screening invasivo o non invasivo sono coloro i quali hanno avuto uno stroke embolico dalla causa ignota.
- I pazienti con più di 65 anni o con un comprovato rischio di tromboembolismo dovrebbero essere valutati per la FA dal personale sanitario in maniera routinaria.
- (3)

6. Trattamento e terapia

La gestione terapeutica del paziente con FA vede un approccio centrato sul paziente, che ne rispetti le necessità e le preferenze, con un accento sulla relazione fra il paziente e il team multidisciplinare.

Per essere ottimale, deve inoltre integrare e trattare tutti gli aspetti della patologia: controllo della sintomatologia, raccomandazioni sullo stile di vita, supporto psicologico e trattamento delle complicanze, oltre al trattamento farmacologico, alla cardioversione o all'ablazione dell'aritmia.

La linea da seguire è stata sintetizzata in un nuovo algoritmo: AF-CARE, tagliato sulla classificazione temporale della FA (di prima diagnosi, parossistica, persistente e permanente).

AF-CARE è anche un acronimo, che indica:

- [AF] Fibrillazione atriale
- [C] Gestione delle comorbidità e dei fattori di rischio,
- [A] Prevenzione dell'ictus e del tromboembolismo,

- [R] Riduzione dei sintomi tramite controllo della frequenza e del ritmo,
- [E] Valutazione e rivalutazione dinamica (3)

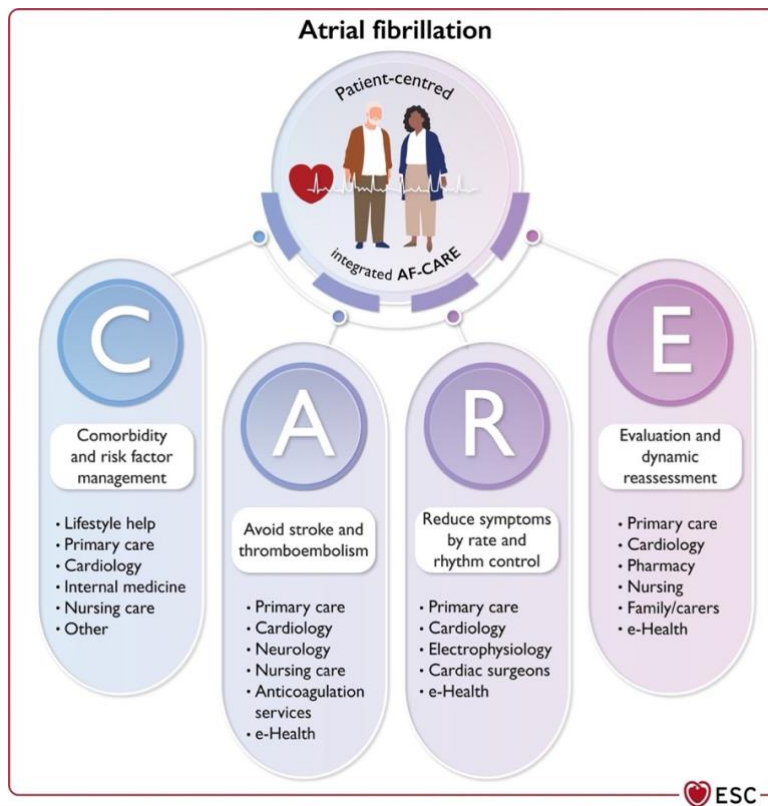


Figura 1: AF-CARE

[C] comorbidità e fattori di rischio

L'identificazione e il management delle comorbidità e dei fattori di rischio è una parte fondamentale della gestione della FA. Questi, infatti, sono associati alla recidiva e alla progressione della FA, impattando al contempo in maniera significativa sulla vita dei pazienti. (3)

- Ipertensione arteriosa

È fra le comorbidità più frequentemente associate alla Fa, con una prevalenza che va dal 49 al 90%. Inoltre, l'ipertensione arteriosa è il più comune fattore di rischio modificabile per l'ictus e il tromboembolismo.

Nei pazienti con FA, porta ad un aumento significativo del rischio di ictus e di sanguinamento intracranico, soprattutto quando l'ipertensione risulta non controllata farmacologicamente. (64, 65)

Nel contesto della procedura ablativa, i pazienti con ipertensione arteriosa non controllata necessitano di un'ablazione più estesa e mostrano un più alto rischio di recidiva. (65)

Alla luce di questi dati, si vede come un controllo ottimale della pressione arteriosa dovrebbe essere considerato essenziale nel trattamento della FA.

Il target pressorio negli adulti è 120-129 di PA sistolica e 70-79 di PA diastolica. Nei pazienti con più di 85 anni si ha un target più ampio, PAS<140, in quanto una riduzione eccessiva della PA potrebbe non essere ben tollerata.

Valori superiori si sono dimostrati associati ad un aumento del rischio di stroke e di sanguinamento. (3,10)

Nella terapia, si potrebbero associare gli inibitori del SRAA e gli inibitori del recettore dell'ATII per la prevenzione delle ricorrenze di FA. (3)

- Scompenso cardiaco

Lo sviluppo di HF nei pazienti con FA aumenta di 2 volte il rischio di ictus e tromboembolismo, oltre ad un incremento della mortalità. Quest'ultima risulta peggiore per lo HFrEF, mentre il tasso di ospedalizzazione e il rischio di ictus rimangono simili a prescindere dalla FE.

In questi pazienti il trattamento dell'HF è quindi fondamentale. Il primo step è il raggiungimento dell'euvolemia attraverso diuretici e si associa anche ad un miglior controllo della frequenza nel contesto della FA.

Per il trattamento dell'HFpEF e della FA, oltre ai diuretici, sono indicati gli inibitori del trasportatore del glucosio 2 (SGLT2), come l'empaglifozin e il dapaglifozin, che hanno dimostrato migliorare la prognosi di questi pazienti.

Il trattamento dei pazienti con HFmrEF segue, generalmente, le linee guida dell'HFrEF, in cui i cardini terapeutici sono rappresentati da diuretici, SGLT2 inibitori, inibitori del SRAA / inibitori del recettore dell'ATII e beta-bloccanti. (3, 66)

- Diabete mellito tipo 2

Il DM2 è presente nel 25% dei pazienti con FA e rappresenta un fattore importante nell'aumento del rischio di tromboembolismo.

Un adeguato trattamento del DM2 è associato ad un miglior controllo della sintomatologia ed a una riduzione dell'*AF burden* (3); un controllo glicemico, inoltre, valutato tramite il dosaggio periodico dell'HbA1c, si associa ad una riduzione delle recidive di FA dopo l'ablazione. (67)

- Obesità

Nei pazienti obesi ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e sovrappeso ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) si osserva un aumentato rischio di recidiva di FA dopo l'ablazione, mentre un calo ponderale del 10% vede un miglioramento della sintomatologia e dell'*AF burden*. Molti studi hanno infatti mostrato i benefici del calo ponderale in questi pazienti: un miglior mantenimento del ritmo sinusale e migliori risultati della procedura ablativa, in correlazione all'entità di peso perso e alla gestione dei concomitanti fattori di rischio. (3)

- OSAS

Le OSAs sono una sindrome estremamente diffusa, in particolar modo nei pazienti con FA. Si suggerisce di ricercare la loro presenza in tutti i pazienti con FA in cui si cerca di mantenere un ritmo adeguato, tramite polisonnografia o test domiciliari per la ricerca di apnee. (3)

Il cardine del trattamento delle OSAs è la Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) durante le ore notturne: non solo migliora i sintomi della sindrome stessa, ma si associa ad una miglior risposta anche ai trattamenti per la FA e ad una riduzione delle recidive di FA dopo l'ablazione. (3, 68)

- Inattività fisica

Un'adeguata attività fisica volta a migliorare la funzionalità cardiaca e la respiratoria ha dimostrato un'utilità significativa nel ridurre i sintomi FA-correlati, migliorare la qualità della vita e la resistenza all'esercizio.

Al contempo, si osserva che l'inattività fisica si associa a un più alto rischio di recidiva dopo l'ablazione.

○ Abuso alcolico

L'assunzione di alcol è un fattore che aumenta il rischio di ictus e tromboembolismo nel paziente con FA. Si associa, inoltre, ad un aumento del rischio di sanguinamento nei pazienti in trattamento con anticoagulanti, nonché ad un aumento del rischio di recidiva di FA dopo l'ablazione in maniera dose-dipendente. L'astinenza, o la riduzione, dall'alcol ha invece effetti benefici sul mantenimento del ritmo sinusale dopo la procedura ablativa. (3)

[A] prevenzione dello stroke e il tromboembolismo

La FA aumenta notevolmente il rischio tromboembolico, indipendentemente dal pattern temporale dell'aritmia.

In assenza di un trattamento idoneo, il rischio di ictus ischemico dei pazienti con FA è 5 volte superiore alla popolazione generale. Per questo motivo, è essenziale iniziare il trattamento con anticoagulanti in tutti i pazienti con un elevato rischio tromboembolico.

Le linee guida ESC/EATS 2024 raccomandano un approccio personalizzato alla valutazione del rischio tromboembolico, considerandone tutti i fattori di rischio. Introducono un nuovo score di rischio: il CHA2DS2-VA, in sostituzione del CHA2DS2-Vasc, per assistere i clinici nella scelta della terapia anticoagulante.

Criterio CHA2DS2-VA	definizione	Punti assegnati
C – scompenso cardiaco cronico	Segni e sintomi di HF (a prescindere dalla FE); presenza di LVEF< 40% asintomatica	1

H – Ipertensione	PA a riposo > 140/90 in almeno 2 occasioni, o trattamento per l'ipertensione in corso.	1
A – Età ≥ 75	Fattore di rischio indipendente per l'ictus ischemico	2
D – Diabete mellito	DM1 o DM2; trattamento ipoglicemizzante in corso	1
S – Precedenti stroke, episodi tromboembolici o TIA	Precedenti episodi di TE sono associati ad un elevato rischio di ripetersi dell'evento	2
V – patologia vascolare	Malattia coronarica, inclusi precedenti IMA, angina o interventi di rivascularizzazione; o arteriopatia obliterante periferica	1
A – Età compresa fra 65 e 74 anni		1

tabella 2: CHA2DS2-VA score

Stratificando i pazienti secondo questo score di rischio, si raccomanda l'inizio della terapia anticoagulante in tutti i pazienti con punteggio uguale o superiore a 2; dovrebbe inoltre essere considerata la terapia anche nei pazienti con punteggio pari a 1, ove valutato necessario.

L'inizio della terapia anticoagulante è poi raccomandato in tutti i pazienti in cui coesistono FA e cardiomiopatia ipertrofica o amiloidosi, a prescindere dal punteggio ottenuto mediante il CHA2DS2-VA. (3)

La stratificazione del rischio di ictus nel paziente con FA può essere valutata anche attraverso score più articolati, quali:

- GARFIELD-AF (*Global Anticoagulant Registry in the FIELD- Atrial Fibrillation*): è il più esteso registro prospettico internazionale

multicentrico che include i pazienti con FA di nuova insorgenza a rischio di ictus; (69,70)

- *ATRIA (Anticoagulant and Risk Factors in Atrial Fibrillation)*: integra i criteri del CHA₂DS₂VAsc (età, DM, eventi ischemici precedenti, sesso femminile, HF, ipertensione, vasculopatie) con la valutazione della funzionalità renale attraverso il calcolo della eGFR e la valutazione della proteinuria; (71,72)
- ABC score: si avvale del dosaggio di biomarcatori circolanti di danno o di disfunzione d'organo al fine di stimare al meglio il rischio di ictus e di sanguinamento. I markers dosati sono:
 - BNP, NT-proBNP e Troponina C in quanto marcatori di funzionalità e lesione cardiaca;
 - GFR, creatinina e cistatina C per la funzionalità renale;
 - Proteina C reattiva e IL-6 come marker di flogosi;
 - GDF-15 per la valutazione dello stress ossidativo;
 - Galectina-3 per la valutazione della fibrosi;
 - Fattore di Von Willebrand e D-dimeri come marcatori della coagulazione e della funzionalità endoteliale. (73)

Per quanto concerne il rischio di sanguinamento, le linee guida ne raccomandano sempre la valutazione prima di iniziare la terapia anticoagulante, pur non indicando uno score di riferimento. (3)

Fra i più utilizzati vi è l'HAS-BLED, soprattutto nei pazienti a basso rischio. Un alto rischio di sanguinamento deve far focalizzare l'attenzione dei clinici sui fattori di rischio emorragici al fine di gestirli e ottimizzarli. I criteri sono i seguenti: (1)

criterio	definizione	Punteggio
H	Ipertensione non controllata: PA sistolica > 160mmHg	1
A	Disfunzione epatica e/o renale	1 per ognuno
S	Precedenti stroke, sia ischemici che emorragici	1

B	Precedenti emorragie massive / anemia / severa trombocitopenia	1
L	INR labile	1
E	Età > 65 anni o estrema fragilità clinica del paziente	1
D	Abuso alcolico o uso di sostanze	1 per ognuno

Tabella 3: HAS-BLED score

Le controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante sono poche: neoplasie intracraniche, sanguinamento intracranico correlato ad angiopatia amiloidotica; quelle relative o temporanee, come sanguinamenti maggiori o emorragie gastrointestinali vanno gestite e la terapia anticoagulante andrebbe iniziata appena possibile. (3)

Secondo le linee guida ESC/EHRA 2024, le opzioni terapeutiche per la prevenzione dell'ictus e degli eventi tromboembolici sono:

- Nuovi anticoagulanti orali (NOACs)

I NOACs sono la prima linea di trattamento in tutti i pazienti candidabili alla terapia anticoagulante per la prevenzione dello stroke nel contesto della FA, fatta eccezione per i portatori di valvole cardiache meccaniche e stenosi mitralica da moderata a severa (in cui sono indicati gli antagonisti della vitamina K, VKA).

Hanno infatti dimostrato una riduzione nel rischio di ictus, di eventi tromboembolici sistemici e della mortalità, senza differenze nel rischio di sanguinamenti maggiori, rispetto al warfarin. (3)

Si distinguono gli inibitori diretti del fattore Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) e gli inibitori diretti del fattore IIa (dabigatran). (1)

Si sottolineano inoltre i criteri accreditati di riduzione delle dosi dei NOACs, per limitare le riduzioni inappropriate, che invece portano ad un aumento del rischio di stroke a parità di rischio di sanguinamento. (3)

- Antagonisti della vitamina K

I VKA hanno dimostrato di ridurre il rischio di stroke del 64% e la mortalità del 26% nei pazienti con FA ad alto rischio tromboembolico. Al momento rappresentano l'unica opzione terapeutica nei pazienti ad alto rischio con protesi meccaniche o stenosi mitralica moderata-severa. I limiti sono le numerose interazioni dei VKA con altri farmaci ed alimenti, nonché uno stretto range terapeutico, che richiede pertanto un periodico e frequente monitoraggio.

Se il tempo nel range terapeutico (TTR) è mantenuto per periodi sufficienti, sono efficaci nella prevenzione dal tromboembolismo con un profilo di sicurezza accettabile.

Per quanto riguarda l'associazione fra gli anticoagulanti e la terapia antiaggregante, le linee guida sottolineano che la terapia antiaggregante da sola non è sufficiente per prevenire gli eventi tromboembolici nel contesto della FA; invece, è da valutarsi laddove nel paziente vi sia FA e concomitante vasculopatia acuta. (3)

Vi è, comunque, fino ad un terzo dei pazienti che presenta episodi di TE anche durante l'assunzione della terapia anticoagulante. Le linee guida invitano a indagare in maniera adeguata tutte le altre cause di stroke (non FA-correlate), nonché l'aderenza alla terapia o un'inappropriata dose di anticoagulanti.

- Asportazione o chiusura dell'auricola atriale sinistra

Circa il 90% dei trombi atriali si forma in questa sede: la sua asportazione o chiusura ha dimostrato una significativa riduzione del rischio tromboembolico. (2)

Le linee guida ne raccomandano la rimozione nei pazienti in terapia anticoagulante che si sottopongono ad un intervento cardiocirurgico, mentre la rimozione percutanea potrebbe essere considerata nei pazienti con controindicazione a lungo termine per la terapia anticoagulante.

[R] riduzione della sintomatologia e controllo del ritmo

In questa sezione l'obiettivo è migliorare il controllo dei sintomi FA-correlati mediante un'adeguata gestione della frequenza e del ritmo cardiaco, avvalendosi delle opzioni terapeutiche farmacologiche e non a disposizione.

- **Controllo della frequenza**

La limitazione della tachicardia attraverso le terapie per il controllo della frequenza, come unico trattamento o in combinazione con terapie per il controllo del ritmo, è indicata per la riduzione della sintomatologia.

Il target ottimale dipende dall'entità della sintomatologia, dalla presenza di HF e dalla combinazione con la terapia per il controllo del ritmo. A riposo, si cerca di raggiungere una frequenza ventricolare inferiore a 110 b.p.m., (3) e fra 120 e 160 b.p.m. durante un'attività fisica intensa. Il range più adeguato andrebbe valutato durante un test da sforzo o a seguito di un monitoraggio Holter delle 24h. (2)

Regolando la frequenza ventricolare durante gli episodi di FA, si migliorano le alterazioni emodinamiche e si prevengono l'insufficienza cardiaca e il rischio di eventi cardiovascolari. La frequenza ventricolare in corso di FA è mediata dal sistema nervoso autonomo e dall'effetto dromotropo nel nodo AV. (74)

In questo contesto, i farmaci a disposizione sono:

- **B-bloccanti**: in particolare i β 1-selettivi sono spesso la prima linea di trattamento nel controllo della frequenza per il loro effetto cronotropo negativo. Esempi sono il metoprololo, bisoprololo, nebivololo; (3) un altro β -bloccante utilizzato è il carvedilolo, che ha una farmacodinamica differente in quanto blocca le correnti di calcio spontanee, caratteristiche dell'episodio di FA, attraverso il recettore della rianodina RyR2. Sono indicati anche per valori di LVEF < 40%. (75) sono invece controindicati nei pazienti asmatici o con storia clinica di broncospasmo severo.
- **Bloccanti non diidropiridinici dei canali del calcio (NDCC)**: verapamil e diltiazem migliorano i sintomi attraverso la riduzione della frequenza del nodo seno-atriale e rallentando la velocità di conduzione. (74) sono quindi indicati

nel controllo della frequenza e per la riduzione dei sintomi, ma esclusivamente per pazienti con una LVEF >40%. (3)

- Digossina: rallenta la conduzione AV ed è indicata nel controllo della frequenza e della sintomatologia anche nei pazienti con LVEF ≤40%. I limiti sono rappresentati dalla necessità di stretto monitoraggio per evitare la cardiotossicità, soprattutto nei pazienti ad alto rischio (in polifarmacoterapia, anziani o con funzione renale compromessa) (3), e nei pochi studi in relazione alla FA. Potrebbe essere consigliata come seconda linea di trattamento nei pazienti con FA permanente, non rispondenti ai βbloccanti o ai NDCC. (74)
- Amiodarone: è un antiaritmico di classe III e agisce prolungando il PDA e il periodo refrattario; (1) è l'ultima linea di trattamento, nei pazienti in cui non si raggiunge il controllo della frequenza neanche con terapie combinate, o che sono esclusi dal trattamento di ablazione del nodo AV e dall'impianto del pacemaker.

Laddove non vi sia risposta al trattamento farmacologico descritto, l'opzione terapeutica restante è l'ablazione del nodo AV e l'impianto del pacemaker (*pacing*) per ridurre e regolarizzare la frequenza. (3)

Il pacemaker dovrebbe essere impiantato qualche settimana prima della procedura ablativa, e settato ad una frequenza di 70-90 b.p.m.; rimane una procedura a basso tasso di complicanze e di mortalità, inoltre non vi sono alterazioni significative a carico della funzione ventricolare. (74)

- Controllo del ritmo

Si riferisce a tutte quelle terapie volte a ristabilire e mantenere un ritmo sinusale. Le opzioni terapeutiche sono: la cardioversione, i farmaci antiaritmici (AAD), l'ablazione transcatetere, l'ablazione ibrida e gli approcci chirurgici. (3)

Gli studi svolti hanno mostrato come il controllo del ritmo si associ a riduzione dei sintomi e miglioramento della qualità della vita dei pazienti con FA. Viene inoltre preferito nei pazienti giovani, in quelli con elevato rischio cardiovascolare e nei pazienti in cui la terapia per il controllo della frequenza è stata fallimentare. (76)

La cardioversione è raccomandata nei pazienti con FA in condizioni di instabilità emodinamica causata dalla FA: si valuta l'assunzione del paziente di anticoagulanti e, laddove non vi sia, si inizia la terapia con NOACs, in quanto la procedura presenta un intrinseco rischio tromboembolico.

Nei pazienti in cui la cardioversione può attendere, è raccomandato procedere con almeno 3 settimane di terapia anticoagulante prima della cardioversione.

Se invece non fosse posticipabile, è consigliato iniziare la terapia anticoagulante quanto prima ed eseguire una TEE per la valutazione di trombi intra-atriali.

Viene inoltre sottolineato che la cardioversione non è raccomandata se la FA presenta una durata superiore alle 24 ore e il paziente non stia assumendo la terapia anticoagulante (da almeno 3 settimane).

La maggior parte dei pazienti sottoposti alla cardioversione, inoltre, dovrebbero continuare la terapia anticoagulante per le 4 settimane successive. (3)

○ Cardioversione elettrica

È una procedura sicura sia in elezione che in urgenza. Si esegue somministrando al paziente midazolam o del propofol per via endovenosa al fine di sedarlo profondamente e si monitorano la saturazione dell'ossigeno e la PA. È importante che siano prontamente disponibili l'atropina o l'isoproterenolo nel caso di bradicardia post-cardioversione.

Si prosegue con il posizionamento degli elettrodi, antero-posteriori o antero-laterali, e si procede con una scarica alla massima energia, che si è dimostrata più efficace della metodica con scariche di crescente intensità.

Si raccomanda di pretrattare farmacologicamente il paziente con flecainide, propafenone o amiodarone, in quanto si è osservato un maggior successo della procedura e può favorire il mantenimento del ritmo sinusale.

○ Cardioversione farmacologica

La cardioversione farmacologica è una procedura in elezione indicata in pazienti emodinamicamente stabili. (3)

Ha il vantaggio di non richiede anestesia generale o sedazione profonda, ma, rispetto alla cardioversione elettrica, non è altrettanto efficace e presenta il rischio degli effetti collaterali dei farmaci utilizzati. (2)

La scelta del farmaco da utilizzare è presa in base al tipo e alla severità della patologia cardiaca coesistente. Sono infatti raccomandati flecainide e propafenone per pazienti con FA di recente insorgenza, escludendo i pazienti con severa ipertrofia del LV, HFrEF o malattia coronarica, in cui è raccomandato l'amiodarone.

○ Farmaci antiaritmici

I farmaci antiaritmici (AADs) rappresentano l'opzione terapeutica per il mantenimento del ritmo sinusale a lungo termine, migliorare la qualità della vita e rallentare la progressione della FA.

La terapia andrebbe iniziata dopo l'identificazione e il trattamento delle comorbidità sottostanti che abbiano potuto fungere da trigger.

I farmaci a disposizione più frequentemente utilizzati sono:

- Flecainide e propafenone: AAD di classe IC, sono raccomandati per il controllo del ritmo a lungo termine, per prevenire e ridurre recidive e progressione della FA, fatti salvi i pazienti con severa ipertrofia del LV, HFrEF o malattia coronarica. (2,3)
- Amiodarone: AAD classe III, è raccomandato in pazienti con FA e HFrEF; richiede controlli periodici degli effetti collaterali extra-cardiaci;
- Dronedarone: AAD classe III, è raccomandato in pazienti con FA e HFmrEF, HFpEF, valvulopatie.

La scelta viene fatta in base al pattern di FA, alla severità dei sintomi e al profilo di sicurezza. Gli AADs, infatti, presentano effetti collaterali sia cardiaci che extracardiaci. Possono avere un effetto pro aritmico, inotropo negativo o dare tossicità d'organo. (2,3)

L'impostazione di una terapia con un ADD deve quindi essere ben ponderata e presa in accordo con il paziente.

- Ablazione transcatetere

La procedura di ablazione transcatetere è una nota procedura interventistica per il controllo del ritmo sinusale e per il controllo dei sintomi.

Le recenti linee guida ESC/EHRA 2024 hanno portato l'ablazione come prima linea di trattamento per il controllo del ritmo in pazienti con FA parossistica, che non hanno mai assunto AADs.

È inoltre raccomandata nei pazienti con FA parossistica o persistente che non abbiano risposto alla terapia farmacologica per il controllo dei sintomi e delle recidive di FA.

Si sottolinea, inoltre, che l'isolamento delle vene polmonari rimane il cardine dell'ablazione, aggiungendo il ruolo emergente dell'elettroporazione, che in recenti studi ha dimostrato la non inferiorità rispetto alle tecniche tradizionali, quali la radiofrequenza e la crioablazione. (3, 77)

- Ablazione endoscopica o ibrida

Rappresentano un'opzione terapeutica nei pazienti con FA parossistica che potrebbe essere considerata dopo il fallimento di un'ablazione percutanea.

- Ablazione durante la cardiochirurgia

È raccomandata nei pazienti che necessitano di operazioni chirurgiche sulla valvola mitrale. La decisione deve essere presa in accordo con il paziente e nel contesto di un team multidisciplinare che comprenda elettrofisiologi ed esperti nella chirurgia per le aritmie.

[E] rivalutazione dinamica del paziente

L'ultimo punto include la rivalutazione dei pazienti nel tempo, sottolineando quanto la FA, e le comorbidità spesso associate, siano ragione di evolutività del quadro clinico e del profilo di rischio del paziente.

Alla luce di questa nozione, si richiedono periodiche revisioni della terapia e delle necessità del paziente. Si consiglia una rivalutazione a 6 mesi dalla diagnosi di FA,

seguita da almeno 1 valutazione all'anno da parte del professionista sanitario. È importante che le rivalutazioni si avvalgano di metodiche di imaging cardiaco, come l'ecografia transtoracica. Quest'ultima consente la ricerca e la valutazione di anomalie cardiache strutturali, disfunzioni ventricolari, dilatazione del LA e disfunzioni del cuore di destra.

Altre metodiche di imaging, come la RM cardiaca o la TEE, sono suggerite laddove la TTE non consenta una opportuna valutazione o nella pianificazione di procedure interventistiche.

ABLAZIONE TRANSCATETERE

L'ablazione è una procedura interventistica sicura ed efficace per il trattamento della FA. Gli obiettivi sono migliorare la qualità di vita del paziente e alleviare la sintomatologia, per i quali l'ablazione si è dimostrata più sicura ed efficace dei farmaci antiaritmici. (3,78)

Al momento non ci sono studi che dimostrino la superiorità dell'ablazione nel ridurre il rischio di ictus, per cui la scelta di questo trattamento è da valutarsi sulla base delle caratteristiche del paziente. (2,78)

1. Indicazioni all'ablazione

I pazienti candidabili all'esecuzione della procedura di ablazione transcateretere per la FA dovrebbero presentare i seguenti criteri di idoneità:

- Episodi sintomatici di FA parossistica o persistente
- Assenza di risposta o intolleranza alla terapia farmacologica per il controllo del ritmo
- Pazienti con FA ed HFrEF gravati dall'alto rischio di tachicardiomiopatia indotta dall'FA (3)

Il candidato ideale, inoltre, presenta nessuna o solo minime alterazioni strutturali cardiache e un LA non dilatato o lievemente dilatato. (2)

La decisione finale di procedere o meno con l'ablazione deve, inoltre, tener conto delle caratteristiche individuali del paziente, considerando i fattori che influenzano il risultato finale sul controllo del ritmo, come l'età, le comorbidità, la presenza di dilatazione o di fibrosi atriale e la durata degli episodi di FA. (78)

Secondo le linee guida ESC/EHRA 2024, l'ablazione è raccomandata:

- con classe IA nei pazienti con FA persistente o parossistica resistenti o intolleranti alla terapia;
- con classe IA come prima linea di terapia in pazienti con FA parossistica non in terapia con AADs;

- con classe IIB come prima linea di terapia per il controllo del ritmo in pazienti con FA persistente, per la riduzione dei sintomi e della progressione;
- con classe IIa per pazienti con bradicardia FA-indotta o pause sinusali per migliorare i sintomi ed evitare l'impianto del pacemaker;
- con classe IIa per pazienti con HFrEF ed FA: nello studio CASTLE-AF, l'ablazione si è dimostrata efficace al fine di ridurre l'ospedalizzazione e prolungare la sopravvivenza; (79)
- con classe IIa vi è anche il suggerimento di ripetere l'ablazione laddove vi sia stata una recidiva. (3)

Risulta essere controindicata in tutti i pazienti che presentino trombi nel LA, per il rischio di embolizzazione e ictus ischemico. I trombi atriali andrebbero ricercati in tutti i pazienti ad alto rischio tromboembolico prima della procedura ablativa, attraverso una TC cuore o un'ecografia trans esofagea.

I pazienti ad alto rischio tromboembolico dovrebbero seguire una terapia anticoagulante per almeno 3 settimane prima della procedura.

Inoltre, la terapia non andrebbe sospesa dopo la procedura, ma continuata per almeno 2 mesi dopo l'ablazione al fine di ridurre il rischio di ictus ischemico ed embolizzazione peri-procedurale, a prescindere dal punteggio del paziente al CHA2DS2-Va.

2. Metodiche di ablazione transcatetere

La procedura di ablazione può essere svolta mediante diverse fonti di energia, ovvero: radiofrequenza, crioablazione ed elettroporazione.

2.1 Radiofrequenza

L'ablazione con catetere a radiofrequenza (RF) è una metodica ormai consolidata per il trattamento di diverse tachiaritmie, fra cui la FA.

Il meccanismo d'azione prevede l'utilizzo di una corrente ad alta frequenza, da 500 a 750 Hz, che generi un danno termico da calore sulle strutture cardiache target. Il danno si esplica sia attraverso il riscaldamento resistivo, che danneggia il

tessuto cardiaco a contatto diretto con il catetere ablatore, sia per conduzione termica sui tessuti più profondi. La corrente trasmessa, infatti, potrebbe portare a lesioni termiche a carico di strutture non cardiache, coinvolgendo l'esofago, i gangli nervosi e il nervo frenico.

Per ottenere la necrosi del tessuto cardiaco è necessario che la temperatura raggiunta dall'interfaccia elettrodo-tessuto sia di almeno 50 C, senza però raggiungere temperature troppo elevate come i 100 C, responsabili invece di formazione di coaguli sulla punta del catetere; questo limita l'emissione della corrente e, contestualmente, aumenta il rischio di complicanze tromboemboliche. (80)

L'introduzione di cateteri ad irrigazione ha permesso di effettuare erogazioni prolungate senza l'aumento eccessivo di temperatura, riuscendo a mantenere costante la temperatura a livello dell'interfaccia. Questa novità ha contribuito alla riduzione della formazione dei coaguli e delle loro complicanze.

Un'altra miglioria è stata apportata nella tecnologia di rilevamento della forza di contatto: permette all'operatore di rilevare in tempo reale la pressione esercitata a livello dell'interfaccia catetere-endocardio, permettendo di quantificare le lesioni già ottenute, limitare i danni e le complicanze o indurre lesioni troppo superficiali e inefficaci.

Per quanto riguarda la durata e la potenza, il nuovo sistema introdotto di High Power e Very-High-Power(50-90W) Short Duration (<15s) ha preso piede rispetto alla tecnica di RF focale con standard power (20-40W) e standard duration (20-60s), al fine di limitare i lunghi tempi di procedura. (80,81)

Due cateteri di recente introduzione che sfruttano le nuove tecnologie sono:

- QDOT Micro: è provvisto di due modalità di ablazione: una è la modalità vHPSD, che eroga polsi di RF a 90W per 4 secondi e modula la potenza se viene raggiunto il limite massimo di temperatura; mentre l'altra modalità di controllo della temperatura a potenza convenzionale (HPSD, 50W AI guidata) regola il flusso di irrigazione e la potenza in base al feedback della temperatura, per mantenerla entro i limiti target.

Il monitoraggio della temperatura si ottiene in tempo reale sfruttando sei termocoppie incorporate nella punta del catetere, in grado di fornire un riscontro sull'interfaccia catetere-tessuto. Contestualmente, tre microelettrodi provvedono a fornire elettrogrammi ad alta risoluzione per una mappatura elettrica endocardiaca precisa. (81)

La sua introduzione e della modalità vHPSD ha permesso una significativa riduzione dei tempi di procedura, a parità di efficacia, nonché una riduzione dei tempi di utilizzo della fluoroscopia.

- TactiFlex: catetere da ablazione a RF con sensore della forza di contatto, dotato di una punta flessibile, erogante energia in modalità HPSD. (82)

2.3 Crioablazione

La crioablazione è una tecnica ablativa che sfrutta il danno termico da congelamento per danneggiare i tessuti target, sia attraverso meccanismi diretti (lesioni cellulari da freddo), che indiretti (danno al microambiente). Nel dettaglio, le lesioni sono determinate dalla formazione di cristalli di ghiaccio intracellulari che causano danno immediato alla membrana cellulare, portando la cellula a morte immediata; un altro meccanismo è la formazione di cristalli di ghiaccio extracellulari, che sequestrano l'acqua libera e inducono un aumento della tonicità dello spazio extracellulare rispetto allo spazio intercellulare, tali da portare la cellula a morte per disidratazione. Le lesioni indirette sono mediate anche dal danno ai vasi (cristalli di ghiaccio nelle cellule endoteliali) e dalla risposta infiammatoria indotta dal rapido congelamento, con morte cellulare per apoptosi. (83)

Il catetere utilizzato per questa procedura presenta una forma a palloncino (dal diametro di 23 o 28 mm), distalmente al quale si colloca un catetere mappante in grado di registrare i potenziali d'azione dell'atrio e delle vene polmonari. Il catetere criogenico viene posizionato a livello degli osti delle vene polmonari e gonfiato; la corretta adesione viene verificata attraverso l'iniezione di mezzo di contrasto e soluzione salina dalla punta del catetere. Il palloncino viene raffreddato fino ad una temperatura di -55°C per 180/240s. Dato il rischio di lesione esofagea,

la temperatura all'interno dell'organo viene costantemente monitorata con una sonda. (84)

Il confronto fra le due tecniche è stato condotto in diversi studi randomizzati, come il FIRE ed ICE e il CIRCA-DOSE, che hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia di entrambe, senza trovarne una superiore. (85)

2.3 Elettroporazione

L'elettroporazione è una tecnica ablativa di recente introduzione, basata sull'emissione di impulsi elettrici ad alto voltaggio dalla durata di pochi millisecondi. Ne consegue la formazione di micropori nanometrici a carico delle membrane plasmatiche dei miocardiociti e la successiva morte cellulare per apoptosi.

I meccanismi d'azione del danno sono diversi:

- Danno a carico delle membrane: avviene per formazione di pori sulla membrana, con conseguente squilibrio osmotico e necrosi cellulare;
- Danno al DNA e alle proteine: come conseguenza dell'attivazione di meccanismi di apoptosi cellulare;
- Ingresso di calcio ed esaurimento energetico: la formazione di pori sulla membrana plasmatica ha anche un'ulteriore conseguenza, ovvero l'entrata di calcio all'interno della cellula. Questo afflusso significativo di calcio porta ad attivazione delle Ca-ATPasi e inibizione della sintesi di ATP da parte dei mitocondri, il che esita in deplezione dell'ATP cellulare e necrosi cellulare; oppure, il calcio può fungere da mediatore per la morte cellulare programmata;
- Aumento dello stress ossidativo: avviene per produzione di ROS a partire dagli impulsi elettrici erogati dal catetere ablatore; i ROS alterano la permeabilità di membrana, sia plasmatica che delle membrane mitocondriali, innescando le vie di morte cellulare, sia per apoptosi che per necrosi o necroptosi. (86)

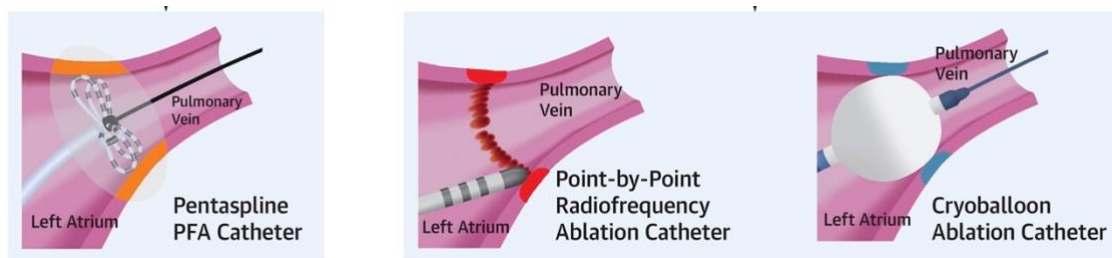


Figura 2: metodiche di ablazione

La Pulse Field Ablation (PFA) è una modalità di elettroporazione che consente la produzione di campi elettrici pulsati ad alto voltaggio, che eroga forme d'onda in continua evoluzione; attualmente si utilizzano la forma d'onda bifasica ottimizzata, che ha permesso un aumento del tasso di isolamento delle vene polmonari, riscontrato al follow up a tre mesi.

Inoltre, l'impulso erogato dal catetere ablatore è cardio-selettivo, per cui causa l'apoptosi esclusivamente dei cardiomiociti; genera un campo elettrico ad alto voltaggio e dalla durata di pochi millisecondi da cui deriva isolamento del tessuto senza variazioni di temperatura. Il vantaggio della temperatura costante si ritrova in una minor attivazione della flogosi, indotta dalla procedura, e in una minore incidenza di complicanze.

Sono in commercio diversi cateteri da PFA, ognuno con una propria morfologia e ognuno capace di erogare una specifica forma d'onda; i sistemi capaci di erogare questa nuova forma di energia sono il (I) FARAPULSE, con un catetere che può assumere una forma a "basket" e una forma a 'fiore' su guida, il (II) VARIPULSE e il PULSED-SELECT, con un catetere circolare variable-loop di cui il secondo mosso su guida, il (III) VOLT, con un catetere che assume una posizione a palloncino ricoperto da microelettrodi a 'basket' mosso su guida.

In studio e presenti sul mercato vi sono anche i cateteri dual-energy, in grado di erogare sia energia a radiofrequenza sia energia PFA.

Le indicazioni attuali della PFA comprendono: la prima linea di trattamento della FA parossistica e la metodica preferita in caso di pazienti con fragilità clinica o anziani, dato la sua più bassa incidenza di complicanze. (87, 88)

Numerosi studi hanno messo a confronto la PFA con le metodiche di ablazione ad energia termica (radiofrequenza e crioablazione, previamente descritte), trovando che la PFA non sia inferiore in termini di efficacia e sicurezza per il trattamento della FA parossistica; in alcuni studi, inoltre ha mostrato anche tempi di procedura più brevi. (89, 90, 91)

3. Procedura ablativa

Si può articolare, schematicamente, in tre fasi:

- **Fase pre-procedurale**

Prima della procedura ablativa è consigliata, se assunta, la sospensione della terapia antiaritmica, in quanto potrebbe impedire l'attivazione spontanea dell'aritmia.

La terapia anticoagulante, d'altro canto, è essenziale: la procedura ablativa comporta un rischio significativo di tromboembolismo sia durante l'ablazione stessa che nelle settimane successive. I farmaci idonei sono sia i NOACs che i VKA e devono essere assunti per almeno 3-4 settimane prima dell'intervento; la terapia deve inoltre protrarsi per un minimo di 2-3 mesi dopo l'ablazione; ciò è valido ed è raccomandato in tutti i pazienti, a prescindere dal loro punteggio al CHA₂DS₂ Vasc e dal ritmo cardiaco post procedurale. Il prolungamento ulteriore della terapia viene invece valutato sulla base del rischio tromboembolico del paziente. Prima dell'ablazione può essere importante l'esecuzione di un'ecografia transesofagea al fine di valutare la presenza di trombi intracardiaci.

- **Esecuzione dell'ablazione**

La procedura ablativa viene eseguita in sedazione cosciente se la tecnica scelta è la tecnologia a radiofrequenze o crioenergia, mentre l'elettroporazione richiede l'anestesia generale del paziente e, quindi, di un anestesista nella sala operatoria. Secondo il protocollo, l'erogazione dell'energia della PFA causerebbe un dolore non tollerabile dal paziente sedato e cosciente, per cui si necessita dell'anestesia generale; quest'ultima permette invece un controllo ottimale del dolore e, in aggiunta, delle vie aeree del paziente.

Gli accessi venosi femorali vengono reperiti, dopo anestesia locale e asepsi, mediante la tecnica di Saldinger sotto guida ecografica. Questa è preferibile all'approccio anatomico, in quanto presenta un minor rischio di complicanze legate all'inserzione del catetere.

Tramite gli accessi ottenuti, si inseriscono gli introduttori, i cateteri diagnostici e, dove necessaria, la sonda ICE (ecografia intracardiaca), per poi condurli e posizionarli nelle cavità cardiache. In particolare: un elettro-catetere decapolare deflettibile viene posizionato a livello del seno coronarico per il mappaggio dell'anulus mitralico e un introduttore in atrio destro, a livello della fossa ovale.

Attraverso quest'ultimo introduttore viene eseguita la puntura transettale con ago di Brockenbrough, sotto guida fluoroscopica o ecocardiografica intracardiaca. Una volta ottenuta, si introduce, attraverso la stessa puntura, il catetere ablatore o mappante nell'atrio sinistro. Il catetere registra in tempo reale i potenziali elettrici cardiaci con cui viene a contatto e, tramite software specifici, ricostruisce tridimensionalmente la camera cardiaca e le vene polmonari. I potenziali registrati vengono elaborati in una mappa di voltaggio con codice colorimetrico:

- Viola: potenziale sano, di elevata ampiezza;
- Giallo, verde e blu: valori intermedi di potenziale elettrico;
- Rosso: potenziale basso, anomalo e malato.

I sistemi maggiormente utilizzati per il mappaggio sono: il CARTO (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA), l'EnSiteNavX (St. Jude Medical, St. Paul, MN; USA) e il Rhythmia HDx (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA).

Una volta ottenuta la mappa di voltaggio, questa servirà a guidare la procedura ablativa. Si prosegue con l'introduzione nell'atrio sinistro del catetere ablatore, che viene posizionato all'ostio di ognuna delle vene polmonari. Viene quindi attivato, determinando l'isolamento elettrico di tutte le vene polmonari, mediante un encircling ostiale sequenziale.

Se si individuano potenziali elettrici frammentati anche a livello della parete posteriore, si esegue la deconnessione anche di quest'ultima. Terminata la fase ablativa, si valuta se l'isolamento delle vene polmonari e, se eseguita, della parete

posteriore, è adeguato e completo, attraverso un nuovo mappaggio e manovre di pacing differenziale in entrata/uscita.

- Fase post-procedurale

Terminata la procedura, si consiglia al paziente riposo a letto per 12-24 ore con monitoraggio elettrocardiografico. Si effettua un ecocardiogramma per valutare la presenza di versamento pericardico e si programmano i successivi controlli: vengono eseguiti visita clinica, Holter delle 24 ore ed ECG a 12 derivazioni periodicamente.

4. Complicanze

Il tasso di complicanze legate alla procedura di ablazione ha un range percentuale dal 2,9 al 7,2%, mentre la mortalità è bassissima, meno del 0,1%. (3)

Più frequentemente si verificano nelle prime 24 ore che seguono la procedura, più di rado nel primo o secondo mese.

Le complicanze maggiori sono tutte quelle che causano morte o lesioni permanenti del paziente, o quelle che richiedono un intervento per il loro trattamento o un ricovero ospedaliero per più di 48 ore.

Le complicanze che pongono a rischio la vita del paziente sono le seguenti:

- Decesso periprocedurale: estremamente raro, causata dal tamponamento cardiaco
- Fistola o perforazione atrio-esofagea
- Tamponamento cardiaco
- Attacco ischemico transitorio o ictus

Complicanze severe sono:

- Paralisi persistente del nervo frenico
- Stenosi della vena polmonare
- Pneumotorace
- Complicanze vascolari: fistola artero-venosa, ematoma, pseudoaneurisma grave. (80, 92)

Durante la procedura, invece, il paziente potrebbe avvertire dolore urente e manifestare risposte vagali al dolore, come bradicardia sinusale, asistolia, blocco AV e ipotensione, a causa del possibile danno ai gangli parasimpatici, anatomicamente prossimi alle strutture target della procedura. In genere sono reversibili e trattabili in breve tempo attraverso pacing temporanei, eseguiti con cateteri intracavitari.

STUDIO CLINICO

Introduzione

La tecnologia ad elettroporazione Pulse Field Ablation (PFA) è una tecnologia ad energia non termica, tessuto-specifica e di recente introduzione per l'ablazione della FA. (77)

La piattaforma VARIPULSE è un nuovo sistema per l'esecuzione della PFA, completamente integrata con il sistema di mappaggio elettro-anatomico CARTO; questo sistema utilizza impulsi bipolari bifasici ad alto voltaggio e di breve durata attraverso un catetere ablatore multi-elettrodo, grazie al quale si ottiene una ricostruzione 3D del LA prima della procedura di ablazione. (93) D'altra parte, è di recente introduzione un algoritmo di *deep learning* basato sull'ecografia intracardiaca (ICE), il CARTOSOUND FAM module, che permette la ricostruzione del LA attraverso il posizionamento della sonda ecografica nell'atrio destro e nel tratto di efflusso del ventricolo destro. Quest'ultimo sistema è stato valutato affidabile e sicuro nelle procedure di ablazione a radiofrequenze. (94)

L'obiettivo di questo studio è, invece, valutare l'utilità e l'accuratezza di questo nuovo algoritmo durante l'ablazione con elettroporazione, utilizzando il catetere circolare a loop variabile (VLCC) VARIPULSE (Biosense Webster, Inc. Irvine, CA, USA).

Materiali e metodi

Disegno dello studio

Lo studio è stato condotto secondo gli standard istituzionali, i requisiti legali internazionali e la Dichiarazione di Helsinki per gli standard etici. Ogni paziente ha fornito il proprio consenso informato.

Si tratta di un'analisi osservazionale, retrospettiva e multicentrica per valutare se l'utilizzo integrato dell'ecografia intracardiaca con il modulo CARTOSOUND

FAM permette di migliorare e di ottenere migliori performance nella procedura di ablazione della FA utilizzando il catetere VARIPULSE.

Sono stati inclusi i primi 134 pazienti che dovevano essere sottoposti ad ablazione per il trattamento della FA presso quattro centri aritmologici italiani: Ospedali Riuniti di Ancona, Ospedale San Donato di Milano, Centro Cardiologico Monzino di Milano e Ospedale di Acquaviva delle Fonti.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi: il gruppo 1, composto da 41 pazienti, in cui il mappaggio del LA è stato effettuato utilizzando l'ICE integrato con il modulo CARTOSOUND FAM, e il gruppo 2, costituito da 93 pazienti, in cui la ricostruzione dell'atrio sinistro è stata eseguita utilizzando il catetere VARIPULSE o un catetere mappante ad alta densità. I pazienti arruolati sono stati sottoposti a procedura ablativa da aprile ad ottobre 2024.

Seguendo le linee guida europee, tutti i pazienti coinvolti hanno ricevuto una visita clinica, un ECG standard a 12 derivazioni e, ove necessaria, un'ecografia transesofagea prima dell'ablazione. (3) I dati clinici raccolti per ognuno sono stati comprensivi di fattori di rischio cardiovascolari, anamnesi cardiaca, misure bio-impedenziometriche, la terapia d'ingresso e tutti i dati procedurali.

La piattaforma VARIPULSE

La piattaforma VARIPULSE comprende il VLCC per l'esecuzione della PFA e un generatore multicanale (Trupulse generator, Biosense Webster, Inc.; Irvine, CA, USA), compatibili con il sistema di mappaggio elettro-anatomico CARTO3 (Biosense Webster, Inc.; Irvine, CA, USA). Il generatore Trupulse può erogare impulsi bipolari bifasici ad alto voltaggio e breve durata tramite il VLCC.

Il VLCC rilascia energia attraverso gli elettrodi e senza necessità di patch esterni. Ogni impulso è composto da una propria forma d'onda con un'energia di 1800V e una durata di pochi e predefiniti millisecondi. Il VLCC è un catetere irrigato da 8.5 French, dotato di 10 elettrodi disposti ad anello; è bidirezionale, potendo attuare deflessioni di 180° da un lato e 90° dall'altro e, a livello del loop distale, presenta un diametro regolabile fra 25 e 35 mm. Queste caratteristiche permettono un contatto ottimale con un ampio range di dimensioni degli osti e degli antri delle

vene polmonari. Ogni elettrodo (da 3mm) è singolarmente irrigato tramite 10 fori di irrigazione da un flusso costante di 4ml/min sia durante il mappaggio che durante la procedura di ablazione. Il loop, inoltre, presenta tre sensori magnetici che ne permettono la visualizzazione nel sistema CARTO3 e, come ogni catetere con sensori magnetici 3D, permette di costruire una mappa elettro-anatomica tridimensionale per guidare la gestione del catetere nelle camere atriali.

Per le procedure dello studio è stato utilizzato il sistema CARTO3 versione 8. Questo sistema è provvisto di un software aggiornato per il TPI (*Tissue Proximity Indication*). Il TPI è una funzione che evidenzia sulla mappa CARTO3 se un elettrodo si trova in prossimità del tessuto del LA; monitora il contatto catetere-tessuto attraverso le misure dell'impedenza ottenute dagli elettrodi del VLCC per garantire un contatto adeguato. Quando un elettrodo entra in contatto con il tessuto, l'algoritmo TPI lo rileva attraverso l'identificazione di un cambiamento rapido dall'impedenza basale (impedenza nel sangue) all'impedenza dell'interfaccia catetere-tessuto. Le applicazioni PFA vengono erogate in una configurazione bipolare tra elettrodi adiacenti per ottenere lesioni contigue sotto il catetere; ogni impulso di energia viene erogato in maniera prossimo-distale (elettrodo 1# - elettrodo 10#). Quando impostato in maniera predefinita, tutti e 10 gli elettrodi sono attivi e pronti per l'ablazione, non appena si porta il generatore in modalità ablativa; tuttavia, l'operatore può manualmente deselezionare questa modalità fino ad un massimo di 4 elettrodi. Una volta che la modalità ablativa è in funzione, il generatore eroga una sequenza 3 applicazioni (250ms ciascuna), distanziate fra loro da 10 secondi di intervallo, per un tempo totale di PFA di circa 21 secondi.

Il modulo CARTOSOUNDFAM MAP

L'ecografia intracardiaca viene eseguita utilizzando una sonda 8F SoundStar (Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA), introdotta attraverso un accesso femorale percutaneo. Il catetere è dotato di un trasduttore lineare multifrequenza (da 5,5 a 10 MHz) e di un sensore magnetico 3D compatibile con il sistema di mappaggio CARTO; in questo modo il piano ecografico è visualizzabile e sincronizzato con il sistema di mappaggio, consentendo di acquisire le immagini

intracardiache e ricostruire una mappa anatomica dell'atrio sinistro (sistema CARTOSOUND FAM).

Il sistema CARTOSOUND FAM è un algoritmo di deep learning progettato per ricostruire automaticamente una mappa anatomica dettagliata e tridimensionale del LA. Utilizza le clip ecografiche bidimensionali acquisite con il catetere SoundStar localizzato nell'atrio destro e/o nel tratto di efflusso del VD. L'algoritmo deep learning è stato “allenato” durante la fase di sviluppo, e viene utilizzato in modalità bloccata, durante la quale non può apprendere durante l'uso. Il processo di mappaggio con il sistema CARTOSOUND FAM è descritto nei paragrafi successivi.

La procedura ablativa

La procedura viene eseguita da un aritmologo, con il sostegno di un'equipe medico-infermieristica e ingegneri biomedici e prevede, come primo step, l'anestesia del paziente. Viene scelta l'anestesia generale o la sedazione profonda in base al consulto anestesilogico o alla preferenza dell'operatore.

Una volta sedato il paziente, si prosegue con l'asepsi e l'anestesia locale delle regioni inguinali destra e sinistra per poi ottenere gli accessi vascolari. Questi ultimi sono eseguiti sotto guida ecografica al fine di minimizzare le complicanze vascolari. Un accesso vascolare destro è deputato all'inserimento del catetere diagnostico posizionato nel seno coronarico. Nel gruppo 1, l'accesso vascolare di sinistra è utilizzato per l'inserimento del catetere SoundStar, fatto avanzare fino all'atrio destro. Nel gruppo 2, l'inserimento del catetere per l'ecografia intracardiaca è stato eseguito a discrezione dell'operatore.

Nel gruppo 1, la fase di mappaggio viene effettuata attraverso l'ecografia intracardiaca ed è stata completata prima della puntura transettale per minimizzare il tempo di permanenza nel LA. Nel gruppo 2, la fase di mappaggio viene eseguita utilizzando il VLCC o un catetere mappante ad alta intensità, dopo la puntura transettale. La puntura transettale viene effettuata sotto guida ecografica e/o fluoroscopica. Viene utilizzato un introduttore non deflettibile (SL0) per accedere al LA, che viene successivamente sostituito over-the-wire con un introduttore

deflettibile VIRGIZO da 8.5 Fr (Biosense Webster, Inc.; Irvine, CA, USA). L'introdotto VIRGIZO è dotato di 4 elettrodi incorporati a livello dell'estremità distale che ne permettono la visualizzazione nelle mappe CARTO. Per mantenere un tempo di coagulazione attivato (ACT) $\geq 350\text{ms}$ viene somministrata al paziente una dose di 10,000UI di eparina per via endovenosa, immediatamente prima della puntura transettale, seguita da infusione continua.

- Ricostruzione dell'anatomia atriale sinistra: Gruppo 1

Nel gruppo 1, prima della puntura transettale, attraverso il catetere SoundStar e il modulo CARTOSOUNDFAM si è proceduto alla ricostruzione tridimensionale del LA; posizionando la sonda ICE in atrio destro e partendo dalla finestra iniziale (on-view), la sonda viene gradualmente ruotata in senso orario verso il LA per individuare inizialmente la vena polmonare superiore sinistra e successivamente fotogrammi della VP inferiore sinistra; continuando a ruotare la sonda in senso orario si acquisiscono i limiti anatomici della parete posteriore del LA fino a raggiungere le vene polmonari destre. Per una miglior visualizzazione dell'auricola atriale sinistra e del *ridge* fra l'auricola atriale e la VP superiore sinistra, la sonda è stata deflessa anteriormente e la punta è stata posizionata a livello del tratto di efflusso del ventricolo destro e infine ruotata in senso orario.

Alla fine dell'acquisizione sono state ottenute circa 30 immagini: 4 per ogni vena, 10 per la parete posteriore del LA e 4 per l'auricola sinistra. Si è prestata notevole attenzione ad ottenere sezioni adiacenti fra loro: se le immagini di due sezioni erano visivamente troppo distanti fra loro, si è proceduto all'acquisizione di fotogrammi intermedi.

Una volta completata l'acquisizione dei margini anatomici, il sistema ha generato le ricostruzioni 3D del LA e delle strutture anatomiche adiacenti, quali l'auricola atriale sinistra, le VPs sinistre e le VPs destre, utilizzando l'algoritmo di *deep learning*. Conclusa la fase di mappaggio, il VLCC è stato inserito nell'introdotto e introdotto nel LA. Raggiunto il LA, è stato chiuso al minimo diametro possibile (25mm) e ruotato leggermente all'interno della camera atriale affinché fosse ben calibrato durante la fase di apprendimento del TPI.

- Ricostruzione dell'anatomia atriale sinistra: Gruppo 2

Seguendo le stesse precauzioni precedentemente descritte per l'introduzione e l'avanzamento del VLCC, il sistema di mappaggio è stato avviato una volta conclusasi la fase di apprendimento del TPI. Per migliorare la manovrabilità del catetere il loop del catetere viene chiuso a 25mm prima di farlo procedere dentro ognuna delle quattro VPs e per la ricostruzione dell'anatomia dell'atrio sinistro.

- Ablazione transcatetere

In ciascuna vena sono state effettuate 4 ablazioni, di cui due con loop chiuso a 25 mm e due con loop aperto a 35 mm; la prima è stata eseguita posizionando il catetere all'ostio della vena, la seconda ruotando leggermente il catetere per coprire il divario fra l'elettrodo #1 e il #10; le due successive hanno seguito lo stesso approccio ma con il loop aperto, in modo da creare lesioni più antrali.

Nei pazienti con FA persistente, in base alle preferenze dell'operatore sono state selezionate sedi aggiuntive di ablazione, quali la parete posteriore del LA, la vena cava superiore, l'istmo cavo tricuspidalico e la parete anteriore. Quando selezionate, sia lungo la parete anteriore che posteriore, si sono eseguite ablazioni contigue adiacenti in modo da omogeneizzare le regioni.

Conclusa la fase di ablazione, l'eliminazione dei potenziali delle VPs è stata confermata tramite mappaggio effettuato con il VLCC. Qualora necessario, si sono effettuate ablazioni aggiuntive per colmare gap di conduzione residui. L'isolamento della parete posteriore e il blocco di conduzione lungo le linee di ablazione aggiuntive sono stati verificati usando una mappa che verificasse il tempo di attivazione locale (LAT) durante il pacing del seno coronarico.

Al termine sono stati estratti i cateteri e gli introduttori e l'equipe medico-infermieristica ha proceduto alla medicazione, tramite compressione, degli accessi venosi.

Study endpoints

Questo studio si propone, come obiettivo primario, di valutare la possibilità di utilizzare l'ecografia intracardiaca per ricostruire l'anatomia del LA, prima di proseguire con l'ablazione tramite il sistema VARIPULSE, mirando a determinare se le mappe anatomiche generate con l'ICE sono accurate per guidare la procedura ablativa.

L'obiettivo secondario è rappresentato dalla valutazione della sicurezza del mappaggio del LA utilizzando l'ICE per il mappaggio pre-ablazione, assicurandosi che la tecnica non aumenti il rischio di complicanze procedura-correlate.

Il tempo di mappaggio è stato calcolato per il gruppo 1 dal primo fotogramma, ottenuto tramite ICE, alla completa ricostruzione tridimensionale del LA da parte del sistema; per il gruppo 2, dall'introduzione del catetere VARIPULSE nel LA fino al completamento del mappaggio corrispondente.

Gli obiettivi secondari aggiuntivi sono stati: il tempo totale della procedura, il tempo di permanenza nel LA e il tempo di fluoroscopia.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata con la valutazione della normalità delle variabili continue con il test di Shapiro-Wilk. Le variabili distribuite in modo normale (Gaussiano) sono state presentate come media +/- deviazione standard (DS), mentre le variabili non normalmente distribuite sono state valutate come mediana e range interquartile (IQR: 25° – 75° percentile). Le variabili categoriali sono state espresse in conteggi e percentuali.

Le comparazioni delle caratteristiche procedurali fra i due gruppi in studio sono state condotte utilizzando:

- Il test del χ^2 per le variabili categoriche;
- Il test t di Student per le variabili continue normalmente distribuite;
- Il test di Mann-Whitney U per le variabili continue non normalmente distribuite.

Per controllare eventuali squilibri fra le caratteristiche di base dei due gruppi, è stato eseguito il propensity matching score (PSM), il metodo del nearest-neighbour

senza sostituzione e la larghezza del calibro è stata impostata a 0,20, considerando quattro variabili: età, sesso, ablazione PW e FA parossistica.

Il bilanciamento delle covariate dopo il PSM è stato valutato stimando le differenze standardizzate tra i gruppi con una differenza standardizzata $> 10\%$, indicativa di uno squilibrio significativo fra i gruppi.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il pacchetto statistico per le scienze sociali (SPSS®, IBM Corp., Armonk, NY, USA) e il software statistico R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria); i valori di $P < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

RISULTATI

Caratteristiche dei pazienti

Le caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche dei pazienti sono riassunte nella tabella n°4.

Le caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche al basale erano simili fra i due gruppi, eccezion fatta per il pattern di FA alla presentazione in quanto la FA parossistica era significativamente più frequente nel gruppo 1 (l'81% dei pazienti, rispetto al gruppo 2 con il 55%, $p=0,006$). Di conseguenza, anche l'ablazione della parete posteriore è stata meno frequentemente eseguita nel gruppo 1 (il 24% dei pazienti gruppo 1, vs il 42% del gruppo 2, $p=0,055$).

Il PMS ha abbinato un totale di 78 pazienti (39 per gruppo). Dopo il PMS, le caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche erano ben bilanciate fra i due gruppi.

Lo studio ha incluso 134 pazienti, di cui:

- Mediana dell'età: 62 anni
- 68% uomini
- 62% FA parossistica
- 23% sottoposti ad una prima ablazione per FA

Di questi, 93 pazienti hanno effettuato il mappaggio non eco (tramite catetere mappante), mentre 41 hanno effettuato il mappaggio con l'ICE e il modulo CARTOSOUNDFAM.

Per quanto riguarda il trattamento anticoagulante si può notare che in entrambi i gruppi la percentuale di pazienti assunti NAOcs era simile (86 – 85%); allo stesso modo, per quanto riguarda la terapia antiaritmica, gli antiaritmici di gruppo IC sono assunti nel 41% nel gruppo 1 e nel 34% il gruppo 2; la terapia con amiodarone o dronedarone è assunta nel 17% dei pazienti nel gruppo 1 e nel 28% del gruppo 2. Infine, il 56% dei pazienti del gruppo 1 e il 48% del gruppo 2 era in terapia con β bloccanti. Nessuna di queste differenze risulta statisticamente significativa.

	NON-eco patients (N=93)	Eco Patients (N=41)	P Value	Matched NON-eco patients (N=39)	Matched Eco Patients (N=39)	P Value
AGE – MEDIAN [IQR]	62 [58 -67]	62 [60 – 68,3]	P= 0,598	62 [59 – 67]	62 [59 – 68]	P=0,585
MALE SEX- N (%)	62 (67)	30 (78)	P= 0,585	29 (74)	29 (74)	P=1
PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION – N (%)	51 (55)	33 (81)	P= 0,006	32 (82)	32 (82)	P=1
FIRST THERAPY AF ABLATION – N (%)	18 (19)	13 (31)	P= 0,126	5 (13)	12 (31)	P= 0,098
MONTHS OF AAD – MEDIAN [IQR]	12 [6 – 36]	12 [6 – 36]	P= 0,412	12 [6,25 – 36]	12 [6 – 36]	P= 0,379
CHA2DS2VA – MEDIAN [IQR]	1 [0 – 2]	1 [1 – 2]	P= 0,910	1 [0 – 2]	1 [0,5 – 2]	P= 0,496
HYPERTENSION – N (%)	55 (59)	24 (59)	P= 1	19 (49)	22 (56)	P= 0,650
DYSLIPIDAEMIA – N (%)	42 (45)	25 (60)	P= 0,133	15 (38)	25 (64)	P= 0,041
DIABETES MELLITUS – N (%)	4 (4)	4 (10)	P= 0,248	0 (0)	4 (10)	P= 0,115
EGFR < 45 ML/MIN/M ² – N (%)	5 (5)	1 (2)	P= 0,666	1 (2,5)	1 (2,5)	P=1
SMOKE- N (%)	16 (17)	3 (7)	P= 0,181	6 (15)	3 (8)	P= 0,481
BPCO – N (%)	6 (7)	1 (2)	P= 0,675	1 (2,5)	1 (2,5)	P=1
VASCULAR DISEASE/CAD – N (%)	9 (10)	5 (12)	P= 0,761	4 (10)	5 (13)	P= 1
OSAS – N (%)	13 (14)	5 (12)	P= 1	4 (10)	4 (10)	P=0 (?)
STROKE/TIA – N (%)	3 (3)	0 (0)	P= 0,553	2 (5)	0 (0)	P= 0,494
TACHYCARDIO – N (%)	1 (1)	2 (5)	P= 0,222	0 (0)	2 (5)	P= 0,494
BMI – MEDIAN [IQR]	28 [24,6 – 31,6]	26 [25 – 28,6]	P= 0,154	27 [24 – 30]	26 [25 – 28,7]	P= 0,924
LVEF % – MEDIAN [IQR]	60 [56 – 63]	60 [60 – 63]	P= 0,339	60 [55,5 – 64,5]	60 [60 – 63]	P= 0,530
SEVERE IM – N (%)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
ILAV (ML/M ²) – MEAN (ST)	34,8 (9,4)	36,6 (10,8)	P= 0,347	33 (10,2)	36,4 (10,9)	P= 0,166
TAPSE (MM) – MEDIAN [IQR]	22 [20 – 24]	22 [21 – 24]	P= 0,154	22 [21 – 25]	22 [21 – 24,5]	P = 0,798
PRE-ABLATION AAD THERAPY:						
BETA-BLOCKER – N (%)	44 (48)	23 (56)	P= 0,454	21(54)	22 (56)	P=1
IC AAD – N (%)	32 (34)	17 (41)	P= 0,344	18 (46)	17 (43)	P=1
AMIODARONE – N (%)	26 (28)	7 (17)	P= 0,199	11 (28)	9 (23)	P= 0,795
NOACS – N (%)	80 (86)	35 (85)	P=1	32 (82)	33 (84)	P=1

Tabella 4: caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche dei pazienti

Fattibilità e Sicurezza

Nel gruppo 1 la ricostruzione 3D del LA con il modulo CARTOSOUND è stata possibile in tutti i pazienti.

Nessuna complicanza maggiore si è verificata durante la procedura o nel primo mese di follow up. Non ci sono stati casi di tamponamento cardiaco, fistola atrio-esofagea, stenosi della VP o versamento pericardico.

Si è verificata una sola complicanza vascolare minore (una fistola artero-venosa), che è stata gestita con trattamento conservativo compressivo.

Dati procedurali

I dati delle procedure sono riassunti nella tabella 5. Tutte le procedure sono state svolte da operatori con almeno 10 anni di esperienza nel campo dell'ablazione transcatetere della FA.

Sebbene i tempi procedurali skin-to-skin fossero comparabili fra i due gruppi (65 minuti [60 – 75,5] per il gruppo 1; 60 [60 – 75] per il gruppo 2, $p<0,423$), nei pazienti del gruppo 1, sia per la popolazione complessiva che nei pazienti abbinati per propensity score, sono stati osservati:

- tempi per l'esecuzione del mappaggio del LA significativamente più brevi: 5 min [4 – 5] per il gruppo 1, mentre 7 min [6 – 11] per il gruppo 2 con $P<0,001$;
- tempi di permanenza nel LA significativamente più brevi: 30 minuti [25 – 35,2] per il gruppo 1, 39 minuti [30 – 47,7] per il gruppo 2, ovvero con mappaggio elettro-anatomico con VARIPULSE, $p<0,001$
- tempi di fluoroscopia significativamente ridotti: 8 minuti [7 – 10] per il gruppo 1, rispetto a 14 minuti [9,2 – 18,3] per il gruppo 2, $p<0,001$
- il numero totale di applicazioni di PFA fra i due gruppi era comparabile: 60 [57 – 96] per il gruppo 1 e 60 [54 – 132] per il gruppo 2, $p<0,737$

	NON-ECO PATIENTS (N=93)	ECO PATIENTS (N= 41)	P VALUE	Matched non- eco patients (N=39)	Matched eco- patients (N=39)	P VALUE
PREVIOUS ATC – N (%)	24 (26)	6 (15)	$P= 0,228$	7 (18)	6 (15)	$P= 1$
ICE – N (%)	12 (13)	41 (100)	$P< 0,001$	8 (20)	39 (100)	$P<0,001$
3D ANATOMICAL MAPPING						
VARIPULSE - N(%)	84 (90)	0 (0)	$P< 0,001$	35 (90)	0 (0)	$P<0,001$
PENTARAY – N(%)	4 (4)	0 (0)	$P= 0,315$	3 (8)	0 (0)	$P= 0,240$
OCTARAY – N(%)	5 (5)	0 (0)	$P= 0,322$	1 (2,5)	0 (0)	$P=1$
ICE SOUNDFAM – N(%)	0 (0)	41 (100)	$P< 0,001$	0 (0)	39 (100)	$P<0,001$

PRE-ABLATION POINT – MEDIANA [IQR]	2012 [1174 – 2731]	246 [160 – 600]	P< 0,001	1847 [1139 – 2481]	246 [167 – 579]	P< 0,001
LEFTCOMMON – N(%)	7 (7)	17 (41)	P< 0,001	3 (8)	16 (41)	P< 0,001
RIGHTCOMMON – N(%)	2 (2)	0 (0)	P=1	2 (5)	0 (0)	P=0,494
PW ABLATION – N (%)	39 (42)	10 (24)	P= 0,055	8 (20)	8 (20)	P=1
EXTRA PV/PW ABLATION						
MI – N(%)	0 (0)	1 (3)	P= 0,306	0 (0)	0 (0)	P=1
CTI – N(%)	0 (0)	1 (3)	P= 0,306	0 (0)	1 (2,5)	P= 0,012
AW – N(%)	31 (33)	0 (0)	P<0,001	7 (18)	0 (0)	P=0,034
SVC – N(%)	3 (3)	0 (0)	P=0,554	0 (0)	0 (0)	P=1
APPLICATIONS						
LSPV- MEDIANA [IQR]	12 [12 – 18]	14,5 [12 – 18]	P = 0,279	15 [12 – 18]	14 [12 – 16,5]	P=0,897
LIPV – MEDIANA [IQR]	13,5 [12 – 17,5]	13 [12 – 15]	P = 0,882	15 [12 – 16,5]	13 [12 – 15]	P=0,663
LCPV – MEDIANA [IQR]	24 [21 – 27]	27 [25 – 30]	P = 0,144	24 [19,5 – 25,5]	27 [25 – 30]	P=0,137
RSPV – MEDIANA [IQR]	12 [12 – 15]	15 [13 – 15]	P = 0,009	12 [12 – 15]	15 [12,5 – 15]	P=0,036
RIPV – MEDIANA [IQR]	12 [12 – 15]	15 [12 – 18]	P = 0,069	12 [12 – 15]	14 [12 – 14,5]	P=0,296
PW – MEDIANA [IQR]	24 [18 – 31,5]	30 [27 – 36]	P = 0,058	24 [18 – 34,5]	36 [27 – 36]	P=0,211
TOTAL – MEDIANA [IQR]	60 [54 – 132]	60 [57 – 96]	P = 0,737	57 [53 – 72]	60 [56,5 – 81]	P=0,227
COMPLETE PV ISOLATION DURING REMAP – N (%)	93 (100)	40 (98)	P=0,306	39 (100)	38 (97)	P=1
TOUCH-UP – N(%)	7 (7)	6 (15)	P=0,539	3 (8)	5 (13)	P=1
MAPPING TIME – MEDIANA [IQR]	7 [6 – 11]	5 [4 – 5]	P<0,001	7 [6 – 11,5]	5 [4 – 5]	P<0,001
TIME IN LEFT ATRIUM (MIN) – MEDIANA [IQR]	39 [30 – 47,7]	30 [25 – 35,2]	P=0,001	41 [32,5 – 48]	28 [25 – 35]	P<0,001
PROCEDURE TIME (MIN) – MEDIANA [IQR]	60 [60 – 75]	65 [60 – 75,5]	P=0,423	60 [60 – 77,5]	65 [60 – 72,5]	P=0,840
FLUOROSCOPY TIME (MIN) – MEDIANA [IQR]	14 [9,2 – 18,3]	8 [7 – 10]	P<0,001	12 [6,7 – 17,8]	8 [7 – 10]	P= 0,006
DAYS OF HOSPITALIZATION – MEDIANA [IQR]	3 [3 – 4]	4 [4 – 4]	P<0,001	3 [3 – 4]	4 [4 – 4,75]	P< 0,001
AF RECURRENCE DURING HOSPITALIZATION – N (%)	6 (6)	1 (2)	P=0,675	5 (13)	1 (2,5)	P=0,200
MINOR COMPLICATIONS – N (%)	1 (1)	0 (0)	P=1	0 (0)	0 (0)	P=1
MAJOR COMPL. – N (%)	0 (0)	0 (0)	P=1	0 (0)	0 (0)	P=1

Tabella 5: dettagli procedurali

DISCUSSIONE

Per quanto ne sappiamo, questo è il primo studio presente in letteratura sul confronto dell'efficacia e della sicurezza di due tecniche per la ricostruzione tridimensionale del LA atte a guidare la procedura ablativa con PFA: il nuovo modulo CARTOSOUND™ FAM con ecografia intracardiaca e il catetere VARIPULSE.

I principali risultati possono essere riassunti come segue:

- In entrambi i casi, il sistema di ricostruzione tridimensionale dell'atrio sinistro scelto ha fornito mappe elettro-anatomiche adeguate a guidare l'ablazione; sia il modulo CARTOSOUNDFAM che il catetere VARIPULSE si sono dimostrati efficaci e performanti nel creare mappe anatomiche affidabili.
- Anche se entrambe le tecniche di ricostruzione 3D del LA hanno dimostrato brevi tempi di permanenza nell'atrio sinistro, il tempo di permanenza è stato significativamente minore nel gruppo 1. Inoltre, il gruppo 1 ha visto un'esposizione alle radiazioni di circa la metà rispetto al gruppo 2. I risultati sono stati confermati anche dopo un appropriato propensity matching score, adottato per controllare la potenziale eterogeneità nelle caratteristiche cliniche di base tra i due gruppi in studio.
- Entrambe le tecniche hanno mostrato un profilo di sicurezza ottimale, presentando un tasso dello 0% per le complicanze maggiori e un tasso inferiore all'1% per le complicanze minori (una singola complicanza vascolare non chirurgica), nonostante fossero stati i primi casi effettuati con questa nuova metodologia.

Come anticipato, i pazienti analizzati in questo studio sono tra i primi ad essere stati trattati con questa nuova tecnica di PFA; ciò non ha impedito che vi fossero un tempo totale per la procedura, un tempo di fluoroscopia, un tempo di mappaggio

e un tempo di permanenza nel LA notevolmente brevi. I risultati sono confrontabili con quelli riportati in letteratura per la stessa tecnica ed in alcuni casi anche più incoraggianti.

Confrontando la PFA con gli studi in cui l'ablazione viene eseguita utilizzando altre fonti di energia, quali la radiofrequenza o la crioenergia, i tempi procedurali sono simili o inferiori; anche rispetto ad altre tecnologie di PFA ampiamente impiegate, come quelle con catetere a cinque spline, i risultati sono coerenti con quelli recentemente riportati in letteratura.

La piattaforma VARIPULSE offre l'opportunità di ridurre il tempo di fluoroscopia, grazie alla sua perfetta integrazione con il sistema di mappaggio elettro-anatomico. (93) Si ottiene un vantaggio aggiuntivo con l'impiego del sistema CARTOSOUNDFAM Map per la ricostruzione del LA, che consente una riduzione ulteriore del tempo di fluoroscopia, del tempo necessario per il mappaggio e del tempo di permanenza nell'atrio sinistro. Si noti, inoltre, che in letteratura sono stati descritti protocolli di esecuzione dell'ablazione della FA con questa tecnica interamente senza l'utilizzo della fluoroscopia. (95) Con l'aumento del numero delle procedure effettuate e dell'esperienza degli operatori, si prevede che questi risultati migliorino ulteriormente.

Oltre all'efficacia, i dati mostrano un buon profilo di sicurezza, con basso rischio di complicanze maggiori (0% in questo studio) e anche di complicanze minori (1% in questo studio) procedura-correlate; i risultati confermano anche la sicurezza, già precedentemente documentata, della PFA per l'ablazione della FA.

L'uso di un sistema di mappaggio elettro-anatomico integrato può semplificare le procedure di ablazione della FA: consente, infatti, di evitare emissioni di energia superflue, identifica le regioni in cui l'energia non è stata erogata e valuta l'interfaccia catetere-tessuto attraverso il modulo TPI, assicurandosi che l'emissione di energia venga rilasciata in modo circonferenziale attorno all'ostio

venoso, senza gap. Inoltre, facilita l'identificazione e la lesione dei trigger extrapolmonari e, in seguito, la conferma delle avvenute lesioni.

Alcuni studi hanno dimostrato che anche minimi gap fra il catetere e il tessuto possono risultare in una importante attenuazione dell'elettrogramma (EGM), cui può seguire la ripresa dell'attivazione del tessuto. Di conseguenza, è essenziale garantire il massimo contatto catetere-tessuto, prima dell'emissione dell'energia. I parametri tradizionali dell'EGM, come ampiezza e frequenza, correlano con il contatto con l'elettrodo (96, 97, 98). Le funzioni avanzate dei sistemi di mappaggio, come un algoritmo che valuti il contatto elettrodo-tessuto, possono aiutare nella valutazione della geometria e della vicinanza al tessuto quando si utilizza il VLCC. (98) Anche in questo contesto, l'ICE fornisce un vantaggio significativo nella valutazione del suddetto contatto.

I risultati di questo studio clinico sono coerenti con i recenti dati in letteratura riguardo il nuovo VLCC, che hanno dimostrato come la PFA crei lesioni transmurali senza danni collaterali alle strutture adiacenti. Alcuni studi hanno dimostrato che la nuova piattaforma VARIPULSE e il VLCC sono cardio-selettivi, in grado pertanto di evitare complicanze maggiori come la fistola atrio-esofagea, la stenosi delle vene polmonari o la paralisi del nervo frenico. Questi risultati sono stati precedentemente dimostrati in modelli animali, in cui le lesioni si sono provate sia efficaci che durature nel tempo, raggiungendo una profondità notevole senza effetti avversi sul nervo frenico, sull'esofago o sulle vene polmonari. (96-100)

Il profilo di sicurezza si conferma anche per sedi di ablazione extrapolmonari quali la parete posteriore, il tetto e la parete anteriore del LA, l'istmo mitralico e cavo-tricuspidalico e la VCS, seppur nei limiti della dimensione del campione di popolazione di questo studio. Durante l'erogazione di energia all'istmo mitralico o all'istmo cavo-tricuspidalico, non è stata impiegata la profilassi con nitrati per via endovenosa e non si sono rilevate anomalie elettrocardiografiche indicative di spasmi coronarici.

Inoltre, nonostante l'elevato numero di applicazioni di impulsi nel LA (con una mediana di 60 [IQR 45-132] per il gruppo 1 e di 60 [57-96] per il gruppo 2), non sono stati riportati casi di insufficienza renale acuta dovuta ad emolisi con necessità di trattamento.

Lo studio inspIRE ha dimostrato che qualsiasi valore inferiore a 16 ablazioni raddoppia il tasso di recidiva di FA. (101) Gli ultimi risultati dello studio AdmIRE indicano che l'efficacia massima è stata raggiunta con le 48 applicazioni raccomandate e, ove necessario chiudere eventuali gap, integrate con applicazioni aggiuntive. (93)

Inoltre, una dose eccessiva di ablazioni può causare stordimento del tessuto periferico; come mostra uno studio preclinico dose-risposta basato su valutazioni istopatologiche, anche con alte dosi l'estensione della lesione si riduce già nell'arco di 30 giorni se si effettuano lesioni non con buon contatto. (100)

Da questi dati riportati in letteratura, si evince come siano necessari ulteriori studi per perfezionare la quantità ottimale di energia da rilasciare.

Sebbene i risultati complessivi sulla sicurezza siano incoraggianti, questo studio rappresenta una delle prime indagini su questa nuova modalità di PFA. Pertanto, è fondamentale continuare a condurre studi in merito, per perfezionare i dettagli della procedura e per minimizzare il rischio di complicanze.

CONCLUSIONI

L'elettroporazione con PFA rappresenta una delle più recenti tecnologie messe a punto per l'ablazione della fibrillazione atriale. La rappresentazione tridimensionale dell'atrio sinistro mediante cateteri multi-elettrodo su sistemi di mappaggio 3D è considerata lo standard per guidare l'ablazione transcatetere della fibrillazione atriale.

Da questo studio si evince che l'uso integrato del nuovo modulo CARTOSOUNDFAM MAP si è dimostrato in grado di poter fornire ricostruzioni atriali tridimensionali adeguate a guidare un'efficace ablazione mediante elettroporazione, con un buon successo in termini di realizzazione della procedura ablativa e di sicurezza.

Nonostante questi siano i primi casi trattati con questa metodologia, i tempi procedurali con ricostruzione atriale mediante il modulo CARTOSOUND FAM hanno una durata paragonabile a quella descritta in letteratura, con tempi di permanenza in atrio sinistro, tempi di fluoroscopia e tempi di ricostruzione dell'anatomia atriale sinistra inferiori rispetto alla ricostruzione atriale con cateteri mappanti ad alta densità o con il catetere VARIPULSE. Dato comunque il contenuto numero di pazienti in questa coorte, sono necessari ulteriori studi per approfondire l'applicabilità, così come la sicurezza e l'efficacia, di questa tecnica.

BIBLIOGRAFIA

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, *Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. *European Heart Journal*. 2020;41(5):0–0. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
2. Braunwald, E., Zipes, D. P., & Libby, P. (Eds.). (2019). *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (11^a ed., 1 vol.).
3. Van Gelder, et al. & ESC Scientific Document Group. (2024). *2024 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. European Society of Cardiology.
4. Chugh, et al. (2014). *Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study*. *The Lancet*, 383(9915), 988-998. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-6)
5. Krijthe, et al. (2013). *Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060*. *European Heart Journal*, 34(35), 2746–2751. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd280>
6. Wang, N., et al. (2023). *Acquired risk factors and incident atrial fibrillation according to age and genetic predisposition*. *European Heart Journal*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad738>
7. Staerk, L., et al. (2017). *Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes*. *Circulation Research*, 120(9), 1501–1517. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732>
8. Magnussen, et al. (2020). *Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors and mortality in community cohorts: Results from the BiomarcCaRE Consortium*. *Circulation*, 141(7), 530–548. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043794>
9. Tsai, C. T., et al. (2008). *Molecular genetics of atrial fibrillation*. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(4), 241–250. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.02.072>
10. McEvoy, et al. (2024). *2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension*. Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE)

and the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>

11. Lip, G. Y. H., et al. (2017). *Hypertension and cardiac arrhythmias: A consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE)*. *Europace*, 19(6), 891–943. <https://doi.org/10.1093/europace/eux091>
12. Kim, Y. G., et al. (2019). *Impact of the duration and degree of hypertension and body weight on new-onset atrial fibrillation: A nationwide population-based study*. *Hypertension*, 74(6), e45–e51. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13672>
13. Sha, R., et al. (2024). *Impact of obesity on atrial fibrillation pathogenesis and treatment options*. *Journal of the American Heart Association*, 13(e032277). <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.032277>
14. Wong, C. X., et al. (Year). *Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: A meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies*. *Journal Name*, Volume (Issue), Page Range.
15. Van der Does, L. J. M. E., et al. (2020). *The effects of valvular heart disease on atrial conduction during sinus rhythm*. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 13(6), 632-639. <https://doi.org/10.1007/s12265-019-09936-8>
16. Gopinathannair, R., et al. (2021). *Managing atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 14(e000078). <https://doi.org/10.1161/HAE.0000000000000078>
17. Ariyaratnam, J. P., et al. (2021). *Heart failure with preserved ejection fraction: An alternative paradigm to explain the clinical implications of atrial fibrillation*. *Heart Rhythm* O2, 2(6), 771-783. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2021.09.015>
18. Marx, N., et al. (2023). *2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes*. *European Heart Journal*, 44, 4043–4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
19. Aune, D., et al. (2018). *Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies*. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 32(5), 501-511. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004>
20. Wang, A., et al. (2019). *Atrial fibrillation and diabetes mellitus*. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(8), 1107-1115. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.020>

21. Klein, I., & Danzi, S. (2007). *Thyroid disease and the heart*. *Circulation*, 116(15), 1725-1735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326>
22. Soliman, E. Z., et al. (2015). *Atrial fibrillation and risk of ST-segment elevation versus non-ST segment elevation myocardial infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. *Circulation*, 131(21), 1843-1850. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014145>
23. Camen, S., et al. (2022). *Risk factors, subsequent disease onset, and prognostic impact of myocardial infarction and atrial fibrillation*. *Journal of the American Heart Association*, 11, e024299. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024299>
24. Boriani, G., et al (2015). *Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: Clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society*. *Europace*, 17(8), 1169-1196. <https://doi.org/10.1093/europace/euv202>
25. Patil SP, et al. *Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment*. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):301–334
26. Epstein LJ, et al. *Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults*. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-276
27. Miller JD, et al. *Obesity, exercise, obstructive sleep apnea, and modifiable atherosclerotic cardiovascular disease risk factors in atrial fibrillation*. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2899-2906.
28. Anter E, et al. *Atrial substrate and triggers of paroxysmal atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Nov;10(11):e005407. doi:10.1161/CIRCEP.117.005407
29. Chamberlain, A. M. (2019). *Secondhand smoke and atrial fibrillation: Importance of managing modifiable risk factors*. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(13), 1658-1664. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.015>
30. Groh, C. A., et al. (2019). *Childhood tobacco smoke exposure and risk of atrial fibrillation in adulthood*. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(13), 1658-1664. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.060>
31. Aune, D., Schlesinger, S., Norat, T., & Riboli, E. (2018). *Tobacco smoking and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of prospective studies*. *European Journal of Preventive Cardiology*, 25(13), 1437-1451. <https://doi.org/10.1177/2047487318780435>

32. Csengeri, D., et al (2021). *Alcohol consumption, cardiac biomarkers, and risk of atrial fibrillation and adverse outcomes*. European Heart Journal, 42(12), 1170-1177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa953>
33. Larsson, S. C., Drca, N., & Wolk, A. (2014). *Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: A prospective study and dose-response meta-analysis*. Journal of the American College of Cardiology, 64(3), 281-289. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.048>
34. Conen, D., & Albert, C. M. (2014). *Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: How much is too much?* Journal of the American College of Cardiology, 64(3), 290-292. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.038>
35. Voskoboinik, A., et al. (2020). *Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation*. New England Journal of Medicine, 382(1), 20-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817591>
36. Voskoboinik, A., et al. (2016). *Alcohol and atrial fibrillation: A sobering review*. Journal of the American College of Cardiology, 68(23), 2567-2576. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.074>
37. Heijman, J., Voigt, N., Nattel, S., & Dobrev, D. (2014). *Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression*. Circulation Research, 114(9), 1483-1499. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303466>
38. Wakili, R., Voigt, N., Kääb, S., Dobrev, D., & Nattel, S. (2011). *Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation*. Journal of Clinical Investigation, 121(8), 2955-2968. <https://doi.org/10.1172/JCI46315>
39. Andrade, J., Khairy, P., Dobrev, D., & Nattel, S. (2014). *The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: Relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms*. Circulation Research, 114(6), 1453-1468. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303211>
40. Li, et al. (2011). *Additional ablation of complex fractionated atrial electrograms after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis*. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, 4(2), 143-148. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.958405>
41. Wijesurendra, R. S., & Casadei, B. (2019). *Mechanisms of atrial fibrillation*. Heart, 0(1), 1-8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314267>
42. De Jong, A. M., et al. (2010). *Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation*. Cardiovascular Research, 89(4), 754-765. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq357>
43. Wijffels, M. C. E. F., Kirchhof, C. J. H. J., Dorland, R., & Allessie, M. A. (1995). *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically*

- instrumented goats.* Circulation, 92(7), 1954-1968.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.7.1954>
44. Nattel, S., Burstein, B., & Dobrev, D. (2008). *Atrial remodeling and atrial fibrillation: Mechanisms and implications.* Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, 1(1), 62-73. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.754564>
45. Nattel, S. (2017). *Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation.* JACC: Clinical Electrophysiology, 3(5), 425-435. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.03.002>
46. Burstein, B., & Nattel, S. (2008). *Atrial fibrosis: Mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation.* Journal of the American College of Cardiology, 51(8), 802-809. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.064>
47. Zlochiver, S., et al. (2008). *Electrotonic myofibroblast-to-myocyte coupling increases propensity to reentrant arrhythmias in two-dimensional cardiac monolayers.* Biophysical Journal, 95(11), 4469-4480. <https://doi.org/10.1529/biophysj.108.136473>
48. Nattel, S., Li, D., & Yue, L. (2000). *Basic mechanisms of atrial fibrillation—very new insights into very old ideas.* Annual Review of Physiology, 62(1), 51-77. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.62.1.51>
49. Christ, T., et al. (2004). *L-Type Ca²⁺ current downregulation in chronic human atrial fibrillation is associated with increased activity of protein phosphatases.* Circulation, 110(17), 2651-2657.
50. Schotten, U., Verheule, S., Kirchhof, P., & Goette, A. (2011). *Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: A translational appraisal.* Physiological Reviews, 91(1), 265–325. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2009>
51. Dobrev, D., et al. (2005). *The G protein–gated potassium current IK, ACh is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation.* Circulation, 112(24), 3697-3706. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.575332>
52. Mesubi, O. O., & Anderson, M. E. (2016). *Atrial remodelling in atrial fibrillation: CaMKII as a nodal proarrhythmic signal.* Cardiovascular Research, 109(4), 542–557. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw002>
53. Nattel, S., et al. (2020). *Molecular basis of atrial fibrillation: Pathophysiology and therapy.* Circulation Research, 127(1), 51–72. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316363>
54. van der Velden, R. M. J., et al. (2022). *Dyspnea in patients with atrial fibrillation: Mechanisms, assessment and an interdisciplinary and integrated care approach.* IJC Heart & Vasculture, 42, 101086. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101086>
55. Elsheikh, S., Hill, A., Irving, G., Lip, G. Y. H., & Abdul-Rahim, A. H. (2024). *Atrial fibrillation and stroke: State-of-the-art and future directions.* Current

56. Bekwelem, W., et al. (2015). *Extracranial systemic embolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and outcomes*. *Circulation*, 132(8), 796-803. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013243>
57. Kamel, H., Okin, P. M., Elkind, M. S. V., & Iadecola, C. (2016). *Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: Time for a new model*. *Stroke*, 47(3), 895-900. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012004>
58. Carlisle, M. A., Fudim, M., DeVore, A. D., & Piccini, J. P. (2019). *Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury*. *JACC: Heart Failure*, 7(6), 447-456. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.03.005>
59. Gruber, M., Iglesias, M., Khanna, R., Zhang, D., & Karim, S. (2023). *Heart failure risk in patients with atrial fibrillation treated with catheter ablation vs antiarrhythmic drugs*. *Heart Rhythm* O2, 4(6), 681-691. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2023.09.009>
60. Nishimura, T., et al. (2023). *Prediction model for the new onset of atrial fibrillation combining features of 24-hour Holter electrocardiogram with 12-lead electrocardiogram*. *International Journal of Cardiology: Heart & Vasculture*, 41, 101245. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2023.101245>
61. Melzi, P., et al. (2023). *Prediction of atrial fibrillation from sinus-rhythm electrocardiograms based on deep neural networks: Analysis of time intervals and longitudinal study*. *IRBM*, 44, 100811. <https://doi.org/10.1016/j.irbm.2023.100811>
62. Habineza, T., et al. (2023). *End-to-end risk prediction of atrial fibrillation from the 12-lead ECG by deep neural networks*. *Journal of Electrocardiology*, 44, 100811. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2023.09.011>
63. Quintana, R. A., et al. (2022). *Preprocedural multimodality imaging in atrial fibrillation*. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 15, e014386. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.122.014386>
64. Harskamp, R. E., et al. (2022). *Risk of stroke and bleeding in relation to hypertension in anticoagulated patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised controlled trials*. *Acta Cardiologica*, 77(3), 191-195. <https://doi.org/10.1080/00015385.2021.1882111>
65. Gawałko, M., & Linz, D. (2023). *Atrial fibrillation detection and management in hypertension*. *Hypertension*, 80(3), 523-533. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19459>
66. McDonagh, T. A., et al. (2021). *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. *European Heart Journal*, 42(36), 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

67. Donnellan, E., et al. (2019). *Association between pre-ablation glycemic control and outcomes among patients with diabetes undergoing atrial fibrillation ablation.* JACC: Clinical Electrophysiology, 5(8), 897-903. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.05.018>
68. Shukla, A., Aizer, A., et al. (2015). *Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence: A meta-analysis.* JACC: Clinical Electrophysiology, 1(1-2), 41-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacep.2015.02.014>
69. Verheugt, F. W. A., et al. (2023). *Outcomes of oral anticoagulation in atrial fibrillation patients with or without comorbid vascular disease: Insights from the GARFIELD-AF registry.* The American Journal of Medicine, 136(11), 1187-1195. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.08.019>
70. Knudsen Pope, M., et al. (2023). *Rhythm versus rate control in patients with newly diagnosed atrial fibrillation – Observations from the GARFIELD-AF registry.* IJC Heart & Vasculture, 49, 101302. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2023.101302>
71. Singer, D. E., et al. (2013). *A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: The ATRIA study stroke risk score.* Journal of the American Heart Association, 2(e000250). <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000250>
72. van den Ham, et al. (2015). *Comparative performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc risk scores predicting stroke in patients with atrial fibrillation: Results from a national primary care database.* Journal of the American College of Cardiology, 66(17), 1851-1859. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.033>
73. Hijazi, Z., Oldgren, J., Siegbahn, A., & Wallentin, L. (2017). *Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation.* Clinical Chemistry, 63(1), 152-164. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255182>
74. Alobaida, M., & Alrumayh, A. (2021). *Rate control strategies for atrial fibrillation.* Annals of Medicine, 53(1), 682-692. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1930137>
75. Jiménez-Sábado, V., et al. (2022). *Beta-blocker treatment of patients with atrial fibrillation attenuates spontaneous calcium release-induced electrical activity.* Biomedicine & Pharmacotherapy, 156, 114169. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114169>
76. Deshpande, R., Albast, N., Al Khadra, Y., Labedi, M., & Al-Tamimi, R. (2022). *Atrial fibrillation: Rate control or rhythm control?* Cleveland Clinic Journal of Medicine, 89(10), 567-571. <https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21093>
77. Reddy, V. Y., et al. (2023). *Pulsed field or conventional thermal ablation for paroxysmal atrial fibrillation.* The New England Journal of Medicine, 389(18), 1660-1671. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307291>

78. Tzeis, S., et al (2024). *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*. HeartRhythm. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.03.017>
79. Marrouche, N. F., et al. (2018). *Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure*. The New England Journal of Medicine, 378(5), 417-427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>
80. El Baba, M., Sabayon, D., & Refaat, M. M. (2020). *Radiofrequency catheter ablation: How to manage and prevent collateral damage?* Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management, 11(9), 4234-4240. <https://doi.org/10.19102/icrm.2020.110901>
81. Osorio, J., et al. (2023). *Very high-power short-duration, temperature-controlled radiofrequency ablation in paroxysmal atrial fibrillation: The prospective multicenter Q-EFFICIENCY trial*. JACC: Clinical Electrophysiology, 9(4), 468-480. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.10.019>
82. Nair, D., et al. (2023). *Safety and effectiveness of the first contact force ablation catheter with a flexible tip*. Heart Rhythm O2, 4(784-793). <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2023.10.006>
83. Erinjeri, J. P., & Clark, T. W. I. (2010). *Cryoablation: Mechanism of action and devices*. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 21(8S), S187-S191. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.12.403>
84. Yacoub, M. & Sheppard, R. .C *Cryoballoon Pulmonary Veni Catheter Ablation of Atrial Fibrillation*. Stat Pearls
85. Penela, D., & Cappato, R. (2021). *How effective is cryoablation in the treatment of atrial fibrillation?* European Heart Journal Supplements, 23(Supplement E), E51–E54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab089>
86. Napotnik, T. B., Polajžer, T., & Miklavčič, D. (2021). *Cell death due to electroporation – A review*. Bioelectrochemistry, 141, 107871. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2021.107871>
87. Reddy, V. Y., et al. (2019). *Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in atrial fibrillation*. Journal of the American College of Cardiology, 74(3), 315-326. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.021>
88. Reddy, V. Y., et al. (2021). *Pulsed field ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 1-year outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II*. JACC: Clinical Electrophysiology, 7(5), 614-627. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.02.014>
89. Reddy, V. Y., et al. (2023). *Pulsed field or conventional thermal ablation for paroxysmal atrial fibrillation*. New England Journal of Medicine, 389(18), 1660-1671. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307291>

90. Calvert, P., et al. (2024). *Cost, efficiency, and outcomes of pulsed field ablation vs thermal ablation for atrial fibrillation: A real-world study*. Heart Rhythm, 21(9), 1537-1544. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.05.032>
91. Verma, A., et al. (2023). *Pulsed field ablation for the treatment of atrial fibrillation: PULSED AF pivotal trial*. Circulation, 147(18), 1422-1432. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063988>
92. Bisbal, F., et al. (2022). *Personalized assessment of the cumulative complication risk of the atrial fibrillation ablation track: The AF-TRACK calculator*. Heart Rhythm O2, 3(6), 656-664. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2022.07.013>
93. Reddy, V. Y., et al. (2024). *Pulsed field ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: Safety and effectiveness in the AdmIRE pivotal trial*. Circulation, 150(1174-1186). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.070333>
94. Hanumanthu, B. K. J., et al. (2024). *Accuracy of deep learning based CARTOSOUND FAM of the left atrium compared to electroanatomical mapping*. Heart Rhythm, 21(5S), S624. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.01.112>
95. Lurie, A., Amit, G., Divakaramenon, S., Acosta, J. G., Healey, J. S., & Wong, J. A. (2021). *Outcomes and safety of fluorless catheter ablation for atrial fibrillation*. CJC Open, 3(4), 303-310. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.11.002>
96. Di Biase, L., et al. (2023). *Feasibility of three-dimensional artificial intelligence algorithm integration with intracardiac echocardiography for left atrial imaging during atrial fibrillation catheter ablation*. Europace, 25(1), 1-7. <https://doi.org/10.1093/europace/euad211>
97. Okumura, Y., et al. (2024). *In vivo assessment of catheter-tissue contact using tissue proximity indication and its impact on cardiac lesion formation in pulsed field ablation*. Heart Rhythm, 2024(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.09.061>
98. Di Biase, L., et al. (2024). *Application repetition and electrode-tissue contact result in deeper lesions using a pulsed-field ablation circular variable loop catheter*. Europace, 26(9), euae220. <https://doi.org/10.1093/europace/euae220>
99. Yavin, H., et al. (2021). *Circular multielectrode pulsed field ablation catheter lasso pulsed field ablation: Lesion characteristics, durability, and effect on neighboring structures*. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, 14(2), e009229. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.009229>
100. Hsu, J. C., et al. (2022). *In vivo porcine characterization of atrial lesion safety and efficacy utilizing a circular pulsed-field ablation catheter including assessment of collateral damage to adjacent tissue in suprathreshold ablation applications*. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 33(12), 1480-1488. <https://doi.org/10.1111/jce.15522>

101. Duytschaever, M., et al. (2023). *Paroxysmal atrial fibrillation ablation using a novel variable-loop biphasic pulsed field ablation catheter integrated with a 3-dimensional mapping system: 1-year outcomes of the multicenter inspIRE study*. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 16(3), e011780. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.122.011780>