

Efecto del estiramiento miocárdico sobre las frecuencias de activación determinadas mediante análisis espectral durante la fibrilación ventricular

Francisco J. Chorro, José Millet^a, Ángel Ferrero, Antonio Cebrián^a, Joaquín Cánoves, Álvaro Martínez^a, Luis Mainar, Juan Carlos Porres, Juan Sanchis, Vicente López Merino y Luis Such^b

Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. ^aDepartamento de Ingeniería Electrónica de la Universidad Politécnica de Valencia. ^bDepartamento de Fisiología. Universidad de Valencia. Valencia. España.

Introducción y objetivos. Analizar mediante técnicas espectrales los efectos del estiramiento miocárdico sobre las frecuencias de activación durante la fibrilación ventricular (FV).

Métodos. En 12 preparaciones de corazón aislado de conejo se ha registrado la activación durante la fibrilación ventricular utilizando un electrodo múltiple antes, durante y después de la dilatación ventricular producida con un balón intraventricular y se ha determinado (análisis espectral) la frecuencia dominante de las señales obtenidas.

Resultados. Durante el control, la frecuencia dominante media, mínima y máxima ha sido de $14,3 \pm 1,7$; $12,5 \pm 1,7$ y $16,2 \pm 1,4$ Hz, y el promedio de las diferencias entre la máxima y la mínima ha sido de $3,6 \pm 2,1$ Hz. Esta diferencia ha sido superior a 4 Hz en 4 casos y en ningún caso ha sido superior a 8 Hz. Durante la dilatación ventricular, la frecuencia dominante media ha aumentado significativamente ($21,1 \pm 6,1$ Hz; $p < 0,0001$), así como los valores mínimos ($14 \pm 2,6$ Hz; $p < 0,05$) y en mayor medida los máximos ($26,6 \pm 7,7$ Hz; $p < 0,0001$) y la diferencia entre máximos y mínimos ($12,6 \pm 6,4$ Hz; $p < 0,001$) que ha sido superior a 4 Hz en todos los casos excepto en uno y superior a 8 Hz en 9 casos. Los valores máximos se han distribuido de manera heterogénea durante la dilatación y, al suprimirla, los valores de la frecuencia dominante no han presentado diferencias con respecto al control.

Conclusiones. Los mapas de frecuencias durante la fibrilación ventricular ponen de manifiesto variaciones limitadas en la frecuencia dominante de las señales registradas en la pared lateral del ventrículo izquierdo. Durante la dilatación, los patrones observados se caracterizan por su heterogeneidad debido, fundamentalmente, al aumentado incremento de las frecuencias máximas. En el modelo utilizado, los efectos del estiramiento revierten una vez suprimida la dilatación.

Palabras clave: *Electrofisiología. Fibrilación ventricular. Investigación básica. Mapeo. Análisis de Fourier.*

Correspondencia: Dr. F.J. Chorro Gascó.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: francisco.j.chorro@uv.es

Recibido el 31 de enero de 2002.
Aceptado para su publicación el 25 de junio de 2002.

Effects of Myocardial Stretching on Excitation Frequencies Determined by Spectral Analysis During Ventricular Fibrillation

Introduction and objectives. The aim of this study was to analyze the effects of myocardial stretching on excitation frequencies, as determined by spectral analysis, during ventricular fibrillation.

Methods. In 12 isolated rabbit heart preparations, ventricular activation during ventricular fibrillation was recorded with multiple electrodes. Recordings were obtained before, during and after ventricular dilatation produced with an intraventricular balloon. The dominant frequency of the signals obtained with each of the electrodes was determined by spectral analysis.

Results. During the control phase, the mean, minimum and maximum dominant frequencies were, respectively, 14.3 ± 1.7 , 12.5 ± 1.7 , and 16.2 ± 1.4 Hz, and the average difference between the maximum and minimum frequencies was 3.6 ± 2.1 Hz. This difference was over 4 Hz in four cases, and in no case did it exceed 8 Hz. During ventricular stretching, the mean dominant frequency increased significantly (21.1 ± 6.1 Hz; $p < 0.0001$), as did the minimum values (14 ± 2.6 Hz; $p < 0.05$) and especially the maximum values (26.6 ± 7.7 Hz; $p < 0.0001$). The difference between the maximum and minimum frequencies (12.6 ± 6.4 Hz; $p < 0.001$) was over 4 Hz in all cases except one, and over 8 Hz in 9 cases. The maximum values were distributed heterogeneously during ventricular stretching. Upon suppressing ventricular stretching, the dominant frequency did not differ from controls.

Conclusions. Myocardial frequency maps during ventricular fibrillation show limited variations in the dominant frequency of the signals recorded in the lateral wall of the left ventricle. During stretching, the patterns were heterogeneous, due mainly to the marked increase in the maximum dominant frequency. In the experimental model used, the effects of stretching remitted after suppressing ventricular dilatation.

Key words: *Electrophysiology. Ventricular fibrillation. Basic research. Mapping. Fourier analysis.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

FrD: frecuencia dominante.
 FV: fibrilación ventricular.
 Hz: hercio.

INTRODUCCIÓN

Entre los procesos que alteran las propiedades electrofisiológicas cardíacas se encuentra el estiramiento que mediante la retroalimentación mecanoeléctrica da lugar a una modificación de las corrientes iónicas transmembrana en respuesta a estímulos mecánicos¹⁻⁴. Las modificaciones electrofisiológicas originadas por el estiramiento consisten fundamentalmente en un acortamiento de la duración del potencial de acción, de la refractariedad y de la longitud de onda del proceso de activación^{2,5-14}. El estiramiento de las fibras miocárdicas puede estar presente en diversas situaciones clínicas, entre ellas la dilatación auricular o ventricular por sobrecargas de presión o de volumen o las alteraciones regionales de la contractilidad^{1,2,15}, y se ha asociado a una mayor vulnerabilidad para el desencadenamiento y perpetuación de diversos trastornos del ritmo, entre ellos los procesos fibrilatorios^{9,11-13,16-18}. Se han descrito modificaciones del patrón fibrilatorio ventricular por efecto del estiramiento, que consisten fundamentalmente en una aceleración del mismo y un incremento de su complejidad^{18,19}, cuyo análisis ha aportado información complementaria sobre los mecanismos que rigen la perpetuación de esta arritmia. El presente trabajo se efectuó utilizando un modelo experimental con corazones aislados y perfundidos de conejo, según la técnica de Langendorff, con el objetivo de estudiar las modificaciones del patrón fibrilatorio ventricular obtenidos tras alterar las propiedades electrofisiológicas miocárdicas mediante la dilatación ventricular, empleando para ello técnicas de análisis en el dominio de la frecuencia²⁰⁻²⁷.

MÉTODOS**Preparación experimental**

Se han estudiado 12 preparaciones de corazón aislado y perfundido de conejos de raza California (peso medio, $4,1 \pm 0,4$ kg). Tras anestesia con ketamina (25 mg/kg, i.m.) y heparinización se ha extraído el corazón sumergiéndolo a continuación en Tyrode frío (4 °C). Una vez aislada la aorta, se ha conectado a un sistema de Langendorff perfundiendo solución de Tyrode a una presión de 60 mmHg y una temperatura de $37 \pm 0,5$ °C. La composición milimolar de la solución

perfundida ha sido: ClNa 130; CO₃HNa 24,2; ClK 4,7; Cl₂Ca 2,2; PO₄H₂Na; 1,2; Cl₂Mg, 0,6, y glucosa, 12. La oxigenación se ha efectuado con una mezcla del 95% de O₂ y 5% de CO₂. A través de la aurícula izquierda se ha introducido un catéter-balón en la cavidad ventricular izquierda, cuyo extremo distal se ha exteriorizado a través del ápex ventricular y se ha suturado para evitar su desplazamiento. Se han registrado los electrogramas del epicardio del ventrículo izquierdo utilizando una placa con 121 electrodos unipolares (diámetro de 0,125 mm; distancia interelectrodos de 1 mm) situada en la superficie de la pared lateral del ventrículo izquierdo y se ha utilizado como electrodo indiferente una placa de Ag/AgCl de 4 × 6 mm situada sobre la aorta. La estimulación ventricular se ha efectuado utilizando electrodos bipolares (diámetro de 0,125 mm, distancia interelectrodo de 1 mm) localizados en la parte superior o central del electrodo múltiple y un estimulador GRASS S88 provisto de una unidad de aislamiento de estímulos. Los estímulos han sido rectangulares, con una duración de 2 ms e intensidad doble del umbral diastólico. Los registros se han obtenido con un sistema de cartografía de la actividad eléctrica cardíaca (MAPTECH). Los electrogramas se han amplificado con una ganancia de 50-300 y se han filtrado eliminando las frecuencias situadas fuera de la banda comprendida entre 1 y 400 Hz. La frecuencia de muestreo en cada canal ha sido de 1 kHz.

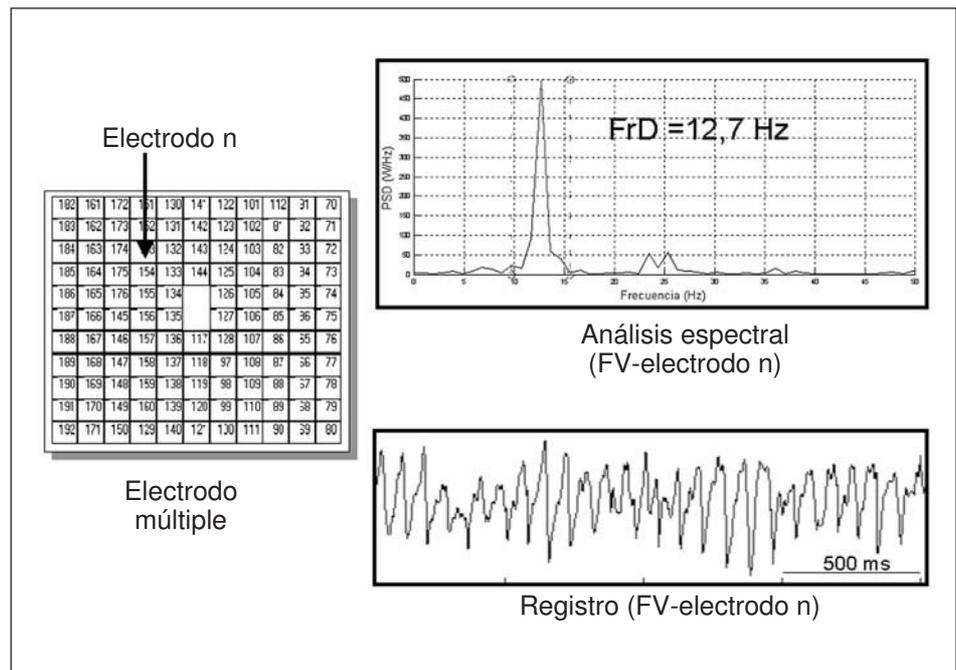
Protocolo experimental

Treinta minutos después de situar los electrodos se indujo la FV mediante estimulación a frecuencias crecientes de 4 a 20 Hz, manteniendo la perfusión coronaria durante la arritmia. A los 5 min del inicio de la FV se ha hinchado el balón intraventricular con 2 ml de suero fisiológico a 37 °C y se ha mantenido la dilatación durante 5 min. A continuación se ha suprimido la dilatación ventricular manteniendo los registros de la FV durante otros 5 min, de modo que se han obtenido las señales fibrilatorias durante los 3 períodos: a) control o basal; b) dilatación, y c) posdilatación. Basalmente y durante la dilatación se ha determinado la distancia entre dos puntos fijos, tanto en el eje vertical como en el horizontal de la pared ventricular izquierda, con el objeto de determinar los incrementos longitudinales producidos por la dilatación en ambas direcciones, que han sido un $10,3 \pm 3,9\%$ en el eje vertical y un $10,8 \pm 2,4\%$ en el eje horizontal.

Datos analizados

Se han analizado los registros correspondientes a 3 intervalos de 2 s obtenidos a los 5 min del inicio de la arritmia (inmediatamente antes de efectuar la dilatación ventricular), al final del período de tiempo durante el que se ha mantenido la dilatación y a los 5 min de des-

Fig. 1. Esquema del electrodo múltiple utilizado para efectuar los registros de la señal fibrilatoria. Se observa también el registro de la fibrilación ventricular (FV) obtenido con uno de los electrodos y el espectro de frecuencias correspondiente a dicha señal, en el que se aprecia el agrupamiento de frecuencias en torno al valor máximo, que corresponde a la frecuencia dominante (FrD).



hinchar el balón intraventricular. Se ha utilizado la transformada rápida de Fourier (ventana de Hanning) para efectuar el análisis espectral de los tres bloques de 2.048 puntos seleccionados (frecuencia de muestreo de 1 kHz), utilizando para ello el método de Welch. Se han analizado las señales registradas con cada uno de los 121 electrodos del electrodo múltiple y, tras determinar la frecuencia dominante (FrD) de cada señal (fig. 1), se han construido los mapas de isofrecuencias. El proceso de los datos se ha efectuado con programación Matlab en una plataforma Hewlett-Packard 712/80.

Cálculos estadísticos

Se han calculado los parámetros estadísticos básicos de las variables cuantitativas analizadas: media, desviación estándar, valores máximos y mínimos y diferencia entre ellos. La significación estadística de las diferencias se ha analizado mediante el cálculo de la t de Student para muestras apareadas, efectuando la corrección de Bonferroni cuando se han realizado comparaciones múltiples. Se ha considerado como nivel de significación estadística un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En todos los casos estudiados, la FV inducida mediante sobreestimulación ha persistido durante la realización del protocolo experimental. En la figura 2 se exponen los valores medios de la FrD máxima, la mínima y las diferencias entre ellas correspondientes a los mapas de isofrecuencias obtenidos antes de efectuar la dilatación ventricular (control), después de hin-

char el balón intraventricular y tras suprimir la dilatación. Durante el control, la FrD media obtenida en los mapas de frecuencias ha sido de $14,3 \pm 1,7$ Hz, la FrD mínima ha sido de $12,5 \pm 1,7$ Hz, la FrD máxima ha sido de $16,2 \pm 1,4$ Hz y el promedio de las diferencias entre los valores máximo y mínimo ha sido de $3,6 \pm 2,1$ Hz. Esta diferencia ha sido superior a 4 Hz en 4 casos y en ninguno ha sido superior a 8 Hz. Durante la dilatación ventricular se ha producido un incremento significativo de la FrD media ($21,1 \pm 6,1$ Hz; $p < 0,0001$), de la FrD mínima ($14 \pm 2,6$ Hz; $p < 0,05$) y especialmente de la FrD máxima ($26,6 \pm 7,7$ Hz; $p < 0,0001$), de modo que han aumentado las diferencias entre los valores máximo y mínimo obtenidos en cada uno de los mapas de frecuencias ($12,6 \pm 6,4$ Hz; $p < 0,001$). Durante la dilatación, la diferencia entre los valores de FrD máxima y mínima ha sido superior a 4 Hz en todos los casos excepto en uno y superior a 8 Hz en 9 casos. La máxima diferencia ha correspondido a 22,2 Hz y los valores máximos de FrD se han distribuido de manera heterogénea en los mapas de isofrecuencias obtenidos durante la dilatación. Una vez suprimida la dilatación, los valores de la FrD media ($13,6 \pm 1,6$ Hz), la FrD máxima ($14,9 \pm 1,7$ Hz), la FrD mínima ($12,2 \pm 1,1$ Hz) y las diferencias entre los valores máximos y mínimos ($2,5 \pm 1,4$ Hz) han sido similares a los obtenidos durante el control, sin significación estadística. Las diferencias entre la FrD máxima y la mínima han sido superiores a 4 Hz en 2 casos y en ninguno de ellos ha sido mayor de 8 Hz.

En la figura 3 (parte superior) se observan los espectros de frecuencias correspondientes a los registros obtenidos con dos electrodos en uno de los experimen-

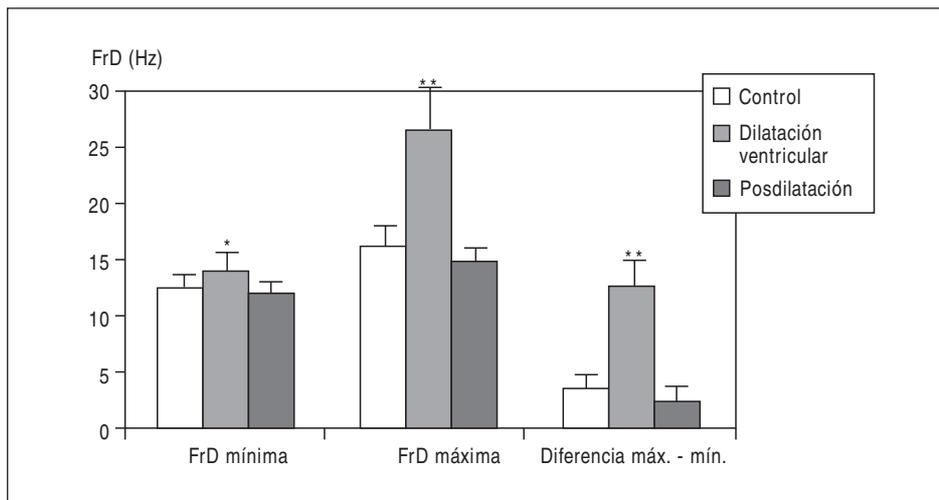


Fig. 2. Valores medios \pm DE de las frecuencias dominantes (FrD) máxima y mínima y de las diferencias entre ellas obtenidas durante el control, durante la dilatación ventricular y tras suprimir la dilatación. * $p < 0,05$ respecto al control; ** $p < 0,001$ respecto al control.

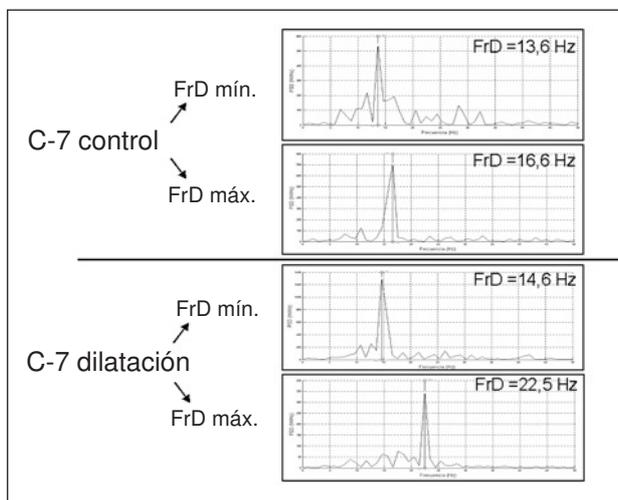


Fig. 3. Espectros de frecuencias obtenidos en uno de los experimentos durante el control y durante la dilatación ventricular. En ambas situaciones se han representado los espectros correspondientes a los valores mínimos y máximos de la frecuencia dominante. Durante la dilatación se observa el incremento de ambos valores, especialmente del valor máximo.

tos durante el control. Se han recogido los valores mínimo (13,6 Hz) y máximo (16,6 Hz) de FrD. En este mismo experimento, tras la dilatación ventricular (parte inferior de la figura) se produce un aumento del valor mínimo (14,6 Hz) y en mayor medida del valor máximo de FrD (22,5 Hz).

En la figura 4 se exponen los mapas de frecuencias correspondientes a uno de los experimentos, en el que durante el control se observa una distribución limitada de los valores de FrD entre los mínimos situados en la zona central y los máximos en las zonas inferior y laterosuperior izquierda. Durante la dilatación, los valores mínimos se registran en la zona central del lado inferior y en la zona media e inferior del lado derecho, y los máximos en las zonas centrales e inferiores, con

gradientes de frecuencias acusados al encontrarse cercanos los valores mínimos y máximos, como indica la densidad de las líneas de isofrecuencias. En la figura 5, durante el control el valor mínimo de FrD se registra en el extremo derecho del lado superior y en el cuadrante inferior izquierdo y el valor máximo en el lado derecho inferior y medio. Durante la dilatación, el valor mínimo se registra en la zona media del lado superior y los valores máximos en la zona derecha del lado superior, en la zona media del lado derecho y en la zona central. La densidad de las líneas de isofrecuencias también es alta debido a las acusadas variaciones de FrD y el mapa de frecuencias se caracteriza por la heterogeneidad de las frecuencias de activación.

DISCUSIÓN

El análisis del proceso de activación durante la FV basado en la construcción de mapas de activación con las correspondientes isocronas es complejo y requiere tiempos prolongados, dado que es necesaria la identificación y verificación de los tiempos de activación local durante una ventana de tiempo determinada en cada uno de los puntos explorados^{19,28-33}. Los procedimientos de análisis basados en técnicas espectrales no requieren la identificación de los tiempos de activación local y permiten obtener con rapidez parámetros relacionados con la activación ventricular a partir de los espectros de frecuencias de las señales fibrilatorias^{20-27,32,34}. Este tipo de análisis facilita la obtención de datos sobre los procesos fibrilatorios, tanto a lo largo de períodos de tiempo prolongados como en zonas amplias del miocardio ventricular. En el primer caso se obtiene información sobre la evolución temporal de los cambios producidos en la activación ventricular^{20-23,27}, en el segundo caso sobre la distribución espacial de las frecuencias de activación en la zona explorada mediante la obtención de mapas de isofrecuencias²⁴⁻²⁶ que han permitido obtener datos de in-

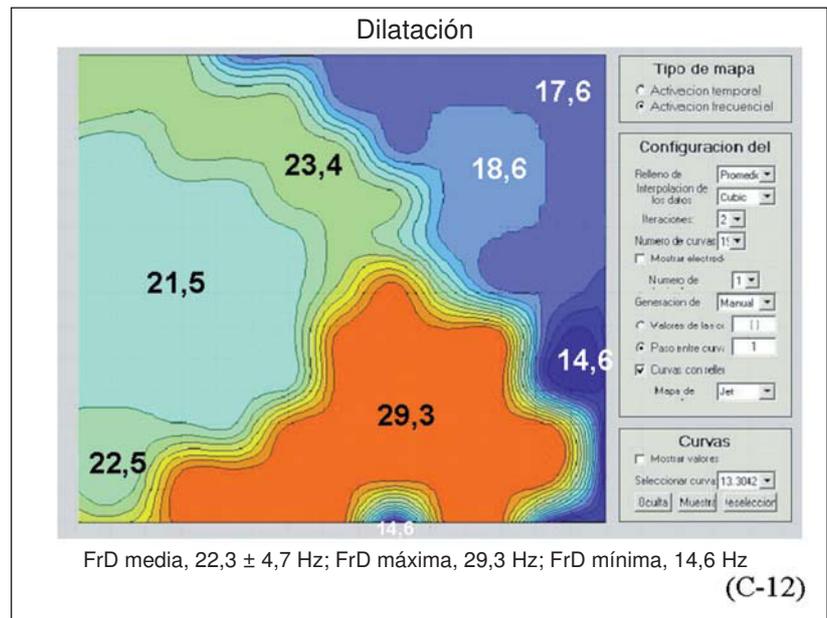
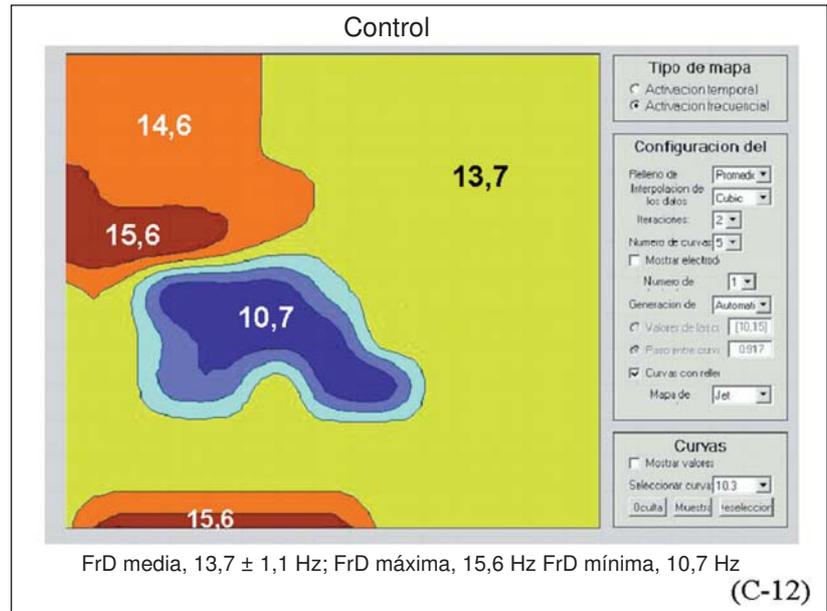


Fig. 4. Mapas de frecuencias obtenidos durante el control (A) y durante la dilatación ventricular (B) (explicación en el texto). En el mapa, obtenido durante el control, las líneas de isofrecuencias se han construido con incrementos de 1 Hz aplicando el color azul para el valor mínimo y el rojo para el máximo. Durante la dilatación ventricular, las líneas de isofrecuencias se han construido también con incrementos de 1 Hz y se ha aplicado el color azul para el valor mínimo y el rojo para el máximo.

terés sobre los mecanismos que rigen el mantenimiento de la FV^{25,26}. Así, básicamente se han descrito gradientes de frecuencias durante el proceso de activación ventricular en cuya existencia se han apoyado algunos autores para basar la hipótesis de que el proceso fibrilatorio se sustenta debido a la existencia de conducción fibrilatoria desde zonas de activación rápida^{25,26}, aunque la interpretación del significado de las características y variaciones de los espectros de frecuencias está sujeta a debate^{34,35}. La existencia de zonas localizadas del miocardio ventricular en las que se observan frecuencias dominantes elevadas podría indicar la presencia de fuentes de actividad periódica rápida originada por mecanismos reentrantes. Sin embargo, no se

puede descartar la implicación de otros fenómenos, como la presencia de patrones de activación complejos con múltiples zonas de bloqueo y colisión de frentes de activación que, al dar lugar a potenciales dobles y múltiples, pueden originar transitoriamente frecuencias dominantes elevadas en dichas zonas.

En el presente estudio hemos observado que la construcción de mapas de frecuencias durante la FV permite objetivar variaciones limitadas de la FrD de las señales registradas en la pared lateral del ventrículo izquierdo, y que durante la dilatación ventricular los patrones observados se caracterizan por su heterogeneidad debido al acentuado incremento de los valores máximos. En trabajos previos se ha descrito que el es-

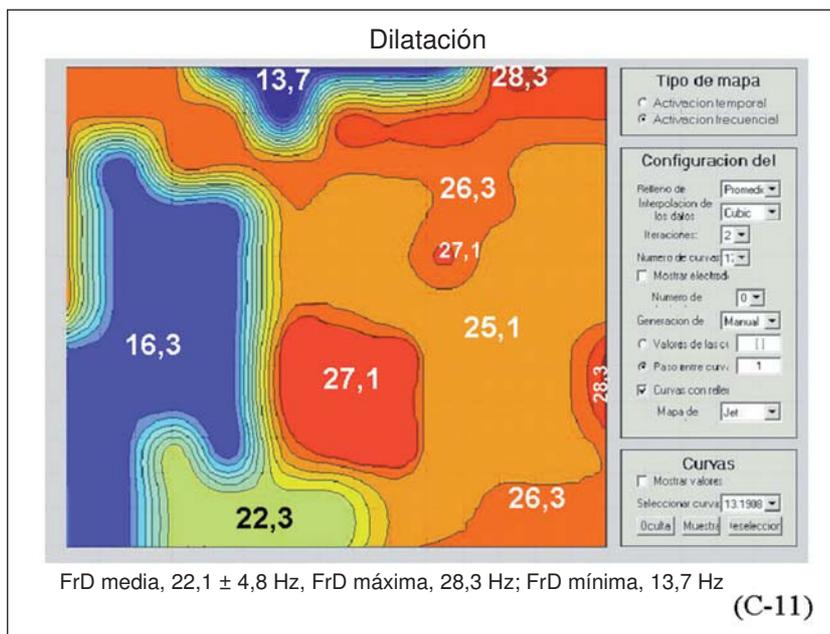
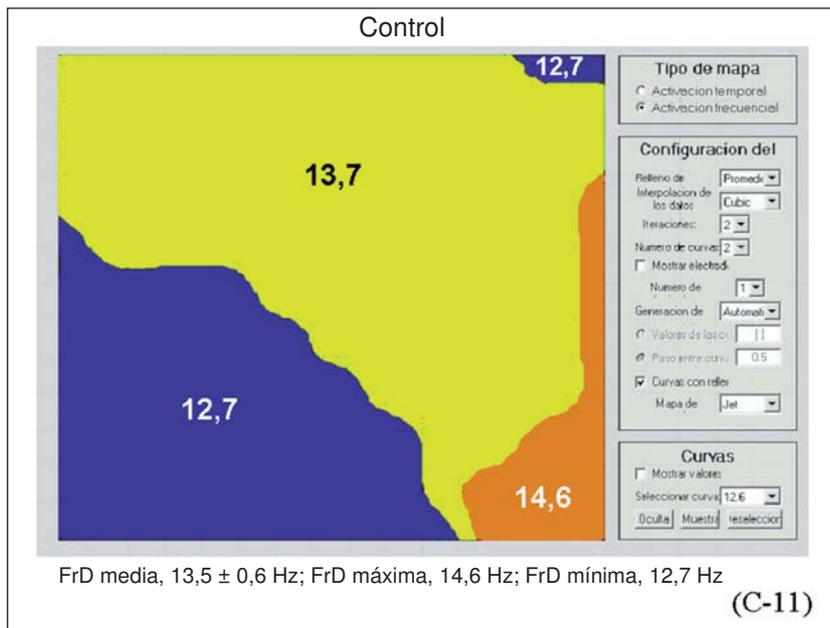


Fig. 5. Mapas de frecuencias obtenidos durante el control (A) y durante la dilatación ventricular (B) (explicación en el texto). En el mapa obtenido durante el control las líneas de isofrecuencias se han construido con incrementos de 1 Hz aplicando el color azul para el valor mínimo y el naranja para el valor máximo. Durante la dilatación ventricular, las líneas de isofrecuencias se han construido también con incrementos de 1 Hz y se ha aplicado el color azul para el valor mínimo y el rojo para el máximo.

tiramiento miocárdico modifica el patrón fibrilatorio ventricular, dando lugar a una aceleración del proceso y también a un aumento de la complejidad de la activación, basándose en el análisis de los mapas de activación epicárdicos^{18,19}. Burton y Cobbe¹⁸ observaron que el estiramiento miocárdico daba lugar a un acortamiento de los ciclos ventriculares durante la FV y a un incremento de la dispersión de dichos intervalos. Este último hecho fue atribuido a un aumento de la heterogeneidad de los períodos refractarios debido a que el efecto modificador del estiramiento no era uniforme. Se ha descrito que el estiramiento acorta la refractariedad y la longitud de onda del proceso de activación

miocárdico^{2,5-14}, y también que aumenta la pendiente de la fase inicial de la curva de restitución eléctrica³⁶. Dicha curva se obtiene al relacionar la duración del potencial de acción (ordenada) con el intervalo diastólico precedente (abscisa) y, cuando su pendiente es mayor o igual a la unidad, aparece el fenómeno de la alternancia de la duración de los potenciales de acción y por lo tanto se ve favorecida la desestabilización de los frentes de activación reentrantes. La fase inicial de la curva corresponde a los intervalos diastólicos cortos, es decir, a las frecuencias de activación más rápidas. Las modificaciones de la curva de restitución eléctrica se han relacionado con variaciones en la re-

gularidad y estabilidad de los patrones de activación durante la FV³⁷⁻³⁹, de modo que el aumento de la pendiente, al incrementar la alternancia de la duración de los potenciales de acción, favorece la interrupción de los frentes de activación y aumenta la complejidad de los patrones fibrilatorios. Tanto la desigual distribución de los efectos electrofisiológicos del estiramiento en el miocardio ventricular como las consecuencias de un aumento de la pendiente de la curva de restitución eléctrica podrían estar implicados en la mayor complejidad de la FV y en el incremento de la heterogeneidad de los mapas de frecuencias obtenidos durante la arritmia. Por otra parte, los parámetros utilizados para objetivar los efectos del estiramiento no han demostrado diferencias significativas con respecto a los obtenidos basalmente una vez se ha suprimido la dilatación ventricular, hechos que indican la reversibilidad de los cambios inducidos por el estiramiento miocárdico en el modelo experimental utilizado, como se ha demostrado en trabajos previos^{18,19}.

Limitaciones

El estiramiento producido con el balón intraventricular, al modificar la tensión de la pared ventricular, puede producir cambios en la perfusión miocárdica. En trabajos previos en los que se ha aplicado una metodología y un grado de dilatación similares no se observaron modificaciones significativas del flujo coronario al aplicar el estiramiento durante la fibrilación ventricular¹⁹. No obstante, se debe tener presente que los cambios en el balance metabólico pueden dar lugar a modificaciones adicionales en las propiedades electrofisiológicas del miocardio. Por otra parte, el desencadenamiento de la fibrilación ventricular *in vivo* implica la abolición de la perfusión coronaria, la aparición de isquemia y el deterioro metabólico del miocardio, que por sí mismos modifican las características del patrón de activación miocárdico^{22,23,27}. El mantenimiento de la perfusión coronaria durante la arritmia permite obtener condiciones experimentales estables y reproducibles que hacen posible analizar separadamente, sin que interfiera la isquemia, los efectos de distintas variables sobre el patrón fibrilatorio ventricular. Por este motivo, en diversos trabajos experimentales se mantiene la perfusión coronaria durante la fibrilación ventricular para estudiar fenómenos relacionados con la arritmia^{18,25,26,31,32,39}, metodología que se ha aplicado también en el presente trabajo.

Implicaciones clínicas

El análisis del proceso de activación durante la FV mediante la construcción de mapas de frecuencias ha permitido objetivar el efecto del estiramiento, que consiste en una aceleración y un aumento de la complejidad del proceso fibrilatorio. Las técnicas de análisis

aplicadas permiten plantear el estudio de fármacos o maniobras que limiten las consecuencias del estiramiento y sus efectos arritmogénicos, ya que el estiramiento miocárdico favorece el desencadenamiento y la perpetuación de los procesos fibrilatorios. El análisis de las acciones de estos fármacos o maniobras puede aportar información útil para el control de diversas situaciones clínicas en las que está presente el estiramiento miocárdico, y en las que se ha postulado su efecto arritmógeno (dilatación, sobrecargas de presión o de volumen o alteraciones segmentarias de la movilidad). Los efectos de fármacos que actúan sobre los canales activados por el estiramiento, como el gadolinio, la estreptomina o los fármacos bloqueadores beta, pueden ser objetivados mediante el análisis de los cambios observados sobre el patrón fibrilatorio ventricular durante la dilatación ventricular. Por otra parte, la reversibilidad de los efectos observados implica que, ante situaciones agudas de estiramiento, la supresión del mismo puede restablecer las condiciones electrofisiológicas menos favorables para el desencadenamiento de arritmias cardíacas.

CONCLUSIONES

La construcción de mapas de frecuencias durante la FV permite observar variaciones limitadas en la frecuencia dominante de las señales registradas en la pared lateral del ventrículo izquierdo. Durante la dilatación ventricular, los patrones observados se caracterizan por su heterogeneidad, debido fundamentalmente al acentuado incremento de las frecuencias máximas. En el modelo experimental utilizado, los efectos del estiramiento revierten una vez suprimida la dilatación ventricular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lab MJ. Contraction-excitation feedback in myocardium: physiological basis and clinical relevance. *Circ Res* 1982;50:757-66.
2. Lab MJ. Mechanoelectric feedback (transduction) in heart: Concepts and implications. *Cardiovasc Res* 1996;32:3-14.
3. Franz MR. Mechano-electrical feedback in ventricular myocardium. *Cardiovasc Res* 1996;32:15-24.
4. Sackin H. Mechanosensitive channels. *Annu Rev Physiol* 1995; 57:333-53.
5. Benditt DG, Kriett JM, Tobler HG, Gornick CC, Detloff BL, Anderson RW. Electrophysiological effects of transient aortic occlusion in intact canine heart. *Am J Physiol* 1985;249:1017-23.
6. Kaufmann RL, Lab MJ, Hennekes R, Krause H. Feedback interaction of mechanical and electrical events in the isolated mammalian ventricular myocardium (cat papillary muscle). *Pfluegers Arch* 1971;324:100-23.
7. Dean JW, Lab MJ. Effect of changes in load on monophasic action potential and segment length of pig heart *in situ*. *Cardiovasc Res* 1989;23:887-96.
8. Coulshed DS, Hainsworth R, Cowan JC. The influence of myocardial systolic shortening on action potential duration following

- changes in left ventricular end-diastolic pressure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:919-32.
9. Reiter MJ, Synhorst DP, Mann DE. Electrophysiological effects of acute ventricular dilatation in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 1988;62:554-62.
 10. Reiter MJ, Landers M, Zetelaki Z, Kirchhof CJ, Allesie MA. Electrophysiological effects of acute dilatation in the isolated rabbit heart. Cycle length-dependent effects on ventricular refractoriness and conduction velocity. *Circulation* 1997;96:4050-6.
 11. Chorro FJ, Egea S, Mainar L, Cánoves J, Sanchis J, Llavador E, et al. Modificaciones agudas de la longitud de onda del proceso de activación auricular inducidas por la dilatación. Estudio experimental. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:874-83.
 12. Chorro FJ, Egea S, Mainar L, Cánoves J, Llavador E, Sanchis J, et al. Reduction of atrial fibrillation inducibility by radiofrequency ablation: an experimental study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:421-36.
 13. Ravelli F, Allesie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation* 1997;96:1686-95.
 14. Lerman BB, Engelstein ED, Burkhoff D. Mechanoelectrical feedback. Role of beta-adrenergic receptor activation in mediating load-dependent shortening of ventricular action potential and refractoriness. *Circulation* 2001;104:486-90.
 15. Dean JW, Lab MJ. Arrhythmia in heart failure: role of mechanically induced changes in electrophysiology. *Lancet* 1989;10:1309-11.
 16. Solti F, Vecsey T, Kékesi V, Juhasz-Nagy A. The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1989;23:882-6.
 17. Jalal S, Williams GR, Mann DE, Reiter MJ. Effect of acute ventricular dilatation on fibrillation thresholds in the isolated rabbit heart. *Am J Physiol* 1992;263:H1306-H10.
 18. Burton FL, Cobbe SM. Effect of sustained stretch on dispersion of ventricular fibrillation intervals in normal rabbit hearts. *Cardiovasc Res* 1998;39:351-9.
 19. Chorro FJ, Cánoves J, Guerrero J, Mainar L, Sanchis J, Soria E, et al. Opposite effects of myocardial stretch and verapamil on the complexity of the ventricular fibrillatory pattern: An experimental study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1594-603.
 20. Carlisle EJF, Allen JD, Kernohan G, Leahey W, Adgey AA. Pharmacological analysis of established ventricular fibrillation. *Br J Pharmacol* 1990;100:530-4.
 21. Stewart AJ, Allen JD, Devine AB, Adgey AA. Effects of blockade of fast and slow inward current channels on ventricular fibrillation in the pig heart. *Heart* 1996;76:513-9.
 22. Chorro FJ, Sánchez-Muñoz JJ, Sanchis J, Cortina J, Bataller M, Guerrero J, et al. Modifications in the evolution of the dominant frequency in ventricular fibrillation induced by amiodarone, diltiazem, and flecainide. *J Electrocardiol* 1996;29:319-26.
 23. Chorro FJ, Guerrero J, Cánoves J, Martínez-Sober M, Mainar L, Sanchis J, et al. Quantification of the modifications in the dominant frequency of ventricular fibrillation under conditions of ischemia and reperfusion: An experimental study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1716-23.
 24. Berenfeld O, Mandapati R, Dixit S, Skanes AC, Chen J, Mansour M, et al. Spatially distributed dominant excitation frequencies reveal hidden organization in atrial fibrillation in the Langendorff-perfused sheep heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:869-79.
 25. Zaitsev AV, Berenfeld O, Mironov SF, Jalife J, Pertsov AM. Distribution of excitation frequencies on the epicardial and endocardial surfaces of fibrillating ventricular wall of the sheep heart. *Circ Res* 2000;86:408-17.
 26. Chen J, Mandapati R, Berenfeld O, Skanes AC, Jalife J. High-frequency periodic sources underlie ventricular fibrillation in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 2000;86:86-93.
 27. Baykal A, Ranjan R, Thakor NV. Estimation of the ventricular fibrillation duration by autoregressive modeling. *IEEE Trans Biomed Eng* 1997;44:349-56.
 28. Lee JJ, Kamjoo K, Hough D, Hwang C, Fan W, Fishbein MC, et al. Reentrant wave fronts in Wiggers' stage II ventricular fibrillation. Characteristics and mechanisms of termination and spontaneous regeneration. *Circ Res* 1996;78:660-75.
 29. Cha YM, Birgersdotter-Green U, Wolf PL, Peters BB, Chen PS. The mechanism of termination of reentrant activity in ventricular fibrillation. *Circ Res* 1994;74:495-506.
 30. Rogers JM, Huang J, Smith WM, Ideker RE. Incidence, evolution, and spatial distribution of functional reentry during ventricular fibrillation in pigs. *Circ Res* 1999;84:945-54.
 31. Chorro FJ, Cánoves J, Guerrero J, Mainar L, Sanchis J, Llavador E, et al. Cartografía epicárdica de la activación reentrante durante la fibrilación ventricular. Estudio experimental. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1356-64.
 32. Chorro FJ, Cánoves J, Guerrero J, Mainar L, Sanchis J, Such L, et al. Alteration of ventricular fibrillation by flecainide, verapamil and sotalol. An experimental study. *Circulation* 2000;101:1606-15.
 33. Rankovic V, Patel N, Jain S, Robinson N, Goldberger J, Horvath G, et al. Characteristics of ischemia and peri-ischemic regions during ventricular fibrillation in the canine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1090-100.
 34. Choi BR, Liu T, Salama G. The distribution of refractory periods influences the dynamics of ventricular fibrillation. *Circ Res* 2001;88:E49-E58.
 35. Valderrábano M, Yang J, Omichi C, Kil J, Lamp ST, Qu Z, et al. Frequency analysis of ventricular fibrillation in swine ventricles. *Circ Res* 2002;90:213-22.
 36. Horner SM, Dick DJ, Murphy CF, Lab MJ. Cycle length dependence of the electrophysiological effects of increased load on the myocardium. *Circulation* 1996;94:1131-6.
 37. Riccio ML, Koller ML, Gilmour RF. Electrical restitution and spatiotemporal organization during ventricular fibrillation. *Circ Res* 1999;84:955-63.
 38. Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS, Qu Z, Chen PS. Chaos and the transition to ventricular fibrillation. A new approach to antiarrhythmic drug evaluation. *Circulation* 1999;99:2819-26.
 39. Lee MH, Lin SF, Ohara T, Omichi C, Okuyama Y, Chudin E, et al. Effects of diacetyl monoxime and cytochalasin D on ventricular fibrillation in swine right ventricles. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 2001;280:H2689-H96.