

# El sustrato de la fibrilación auricular: las venas pulmonares, la pared posterior o ambas

Felipe Atienza Fernández

Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica clínica y conlleva un notable incremento de la morbimortalidad. Aunque se han producido considerables avances en el tratamiento de la FA, los resultados del tratamiento farmacológico y de la ablación son todavía subóptimos<sup>1</sup>. Esto se debe, en gran parte, al desconocimiento que todavía existe acerca de los mecanismos causantes del desencadenamiento y mantenimiento de esta arritmia. Durante los últimos 50 años, la teoría de los múltiples circuitos de reentrada ha sido el concepto dominante para explicar la FA<sup>2</sup>. Según esta hipótesis, la FA sería consecuencia de la reentrada funcional de múltiples frentes de onda, que se desplazarían a lo largo del tejido auricular excitable, esto es, capaz de ser despolarizado en el momento en que es alcanzado por el frente de activación (fig. 1A). Esta hipótesis fue cuestionada por Haissaguerre et al<sup>3</sup> al demostrar que las extrasístoles y ritmos auriculares rápidos originados en el interior de las venas pulmonares podrían actuar como desencadenantes y, en algunos casos, también serían responsables del mantenimiento de los episodios de FA<sup>4-5</sup>. Según esta hipótesis focal, la FA no sólo se iniciaría sino que también estaría mantenida por un foco de muy alta frecuencia originado en las venas pulmonares o sus proximidades, cuyos frentes de activación se fraccionan y desorganizan en el tejido circundante, dando lugar a lo que se conoce como conducción fibrilatoria (fig. 1B). Finalmente, según la última hipótesis, estos latidos originados en las venas pulmonares actuarían únicamente como desencadenantes de la formación de una microrreentrada funcional, consecuencia de la propagación anormal del impulso eléctrico, que tiene lugar

en una zona de la aurícula algo más amplia (fig. 1C). Como resultado de la aplicación de sofisticadas técnicas de mapeo óptico, Jalife et al han demostrado que en el modelo experimental de oveja, la FA está mantenida por un «rotor» o vórtice, anclado en la desembocadura de las venas pulmonares y la pared posterior de la aurícula izquierda<sup>6-8</sup>. Estos rotors se producen como consecuencia de una microrreentrada funcional, que activa localmente el tejido a alta frecuencia dando lugar a conducción fibrilatoria al resto de las aurículas<sup>8</sup>.

## Mecanismo focal frente a reentrante

Las venas torácicas y, especialmente, las venas pulmonares contienen miocitos capaces de generar impulsos eléctricos espontáneamente<sup>3-5</sup>. Estos latidos extrasistólicos pueden originarse por distintos mecanismos, relacionados con la formación anormal de impulsos, tanto como consecuencia de un automatismo aumentado como también por actividad desencadenada por pospotenciales precoces o tardíos (fig. 2). Sin embargo, con la excepción de algunos casos, el papel de estas extrasístoles o ritmos rápidos es el de mero iniciador de los episodios de FA<sup>9</sup>. Por un lado, la eliminación del foco de origen no logra resultados tan satisfactorios por cuanto extrasístoles de otras localizaciones podrían desencadenar de nuevo la arritmia<sup>10</sup>. Por otro, el análisis de los resultados de la ablación ha mostrado que el aislamiento de sucesivas venas da lugar a una prolongación paulatina de la longitud de ciclo de la FA que finaliza con la terminación de ésta en un número elevado de casos<sup>11</sup>. Además, la terminación de la FA durante la ablación del *ostium* de una vena pulmonar con frecuencia se produce antes de obtener el aislamiento completo de ésta, lo que es más compatible con una eliminación del sustrato necesario para un mecanismo reentrante que con la eliminación de focos iniciadores/mantenedores<sup>11</sup>.

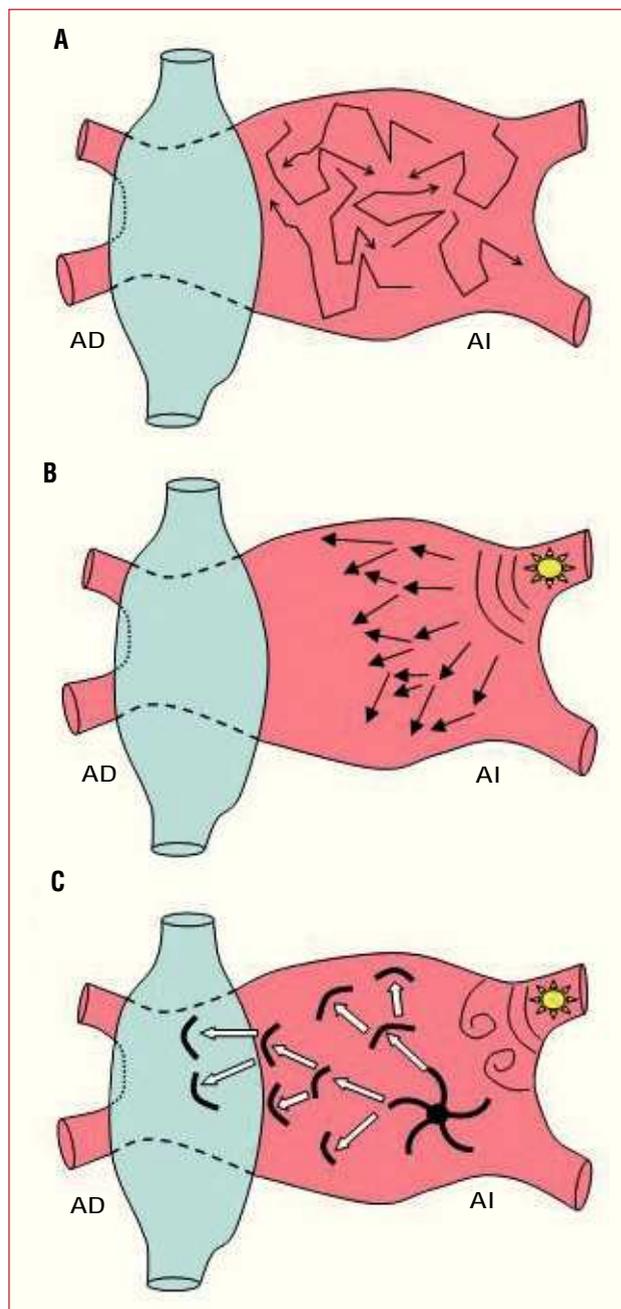
VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 653-61

Correspondencia: Dr. F. Atienza Fernández.  
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.  
Correo electrónico: fatienza@secardiología.es

Full English text available from: [www.revvespcardiol.org](http://www.revvespcardiol.org)

## Período refractario de la aurícula izquierda e inducibilidad de fibrilación auricular

La reentrada puede tener lugar como un circuito único que da lugar a una descarga regular (fig. 1C) o



**Fig. 1.** Mecanismos de mantenimiento de la fibrilación auricular: Hipótesis actuales. A: *teoría de los múltiples circuitos de reentrada*, la fibrilación auricular se produciría por la existencia de varios frentes de onda que se desplazarían a lo largo del tejido auricular excitable (no refractario). B: *hipótesis focal*, la fibrilación auricular estaría mantenida por la descarga continua de un foco de muy alta frecuencia originado en las venas pulmonares o sus proximidades, cuyos frentes de activación se fraccionan y desorganizan en el tejido circundante y dan lugar a conducción fibrilar. C: *hipótesis del rotor*, desencadenado por una salva de latidos ectópicos originados en las venas pulmonares, cuyos frentes de onda se fragmentarían al llegar a la curvatura de la unión veno-auricular generando 2 vórtices que rotan en sentidos opuestos. Finalmente, uno de estos vórtices se estabilizaría en la pared posterior dando lugar a la formación de una reentrada funcional o rotor, que actuaría como mecanismo de mantenimiento activando el tejido local a elevada frecuencia y de forma altamente regular, generando frentes de onda que se fragmentarían y se propagarían en direcciones altamente recurrentes<sup>7</sup>. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda.

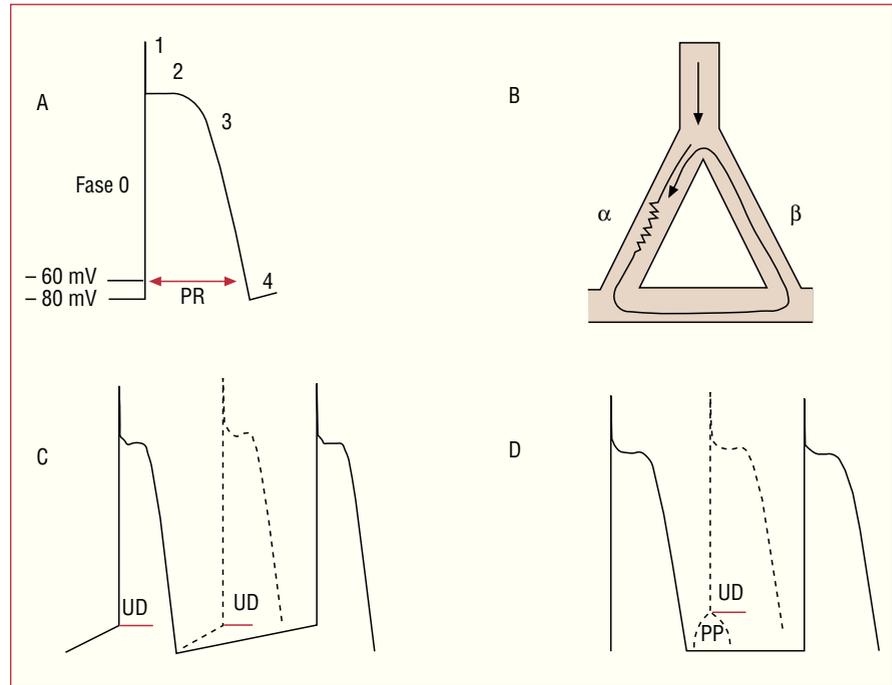
como múltiples circuitos reentrantes que coexisten simultáneamente (fig. 1A), produciendo actividad fibrilar irregular. En ambos casos, la reentrada se origina como consecuencia de la propagación anormal del impulso eléctrico entre dos zonas de tejido. Tras la despolarización con que se inicia el potencial de acción, los canales de  $\text{Na}^+$  se inactivan y no pueden abrirse de nuevo hasta que la célula se repolariza hasta alcanzar un potencial de aproximadamente  $-60$  mV, tiempo que se denomina período refractario (fig. 2A). El balance entre las corrientes iónicas de entrada y salida durante la fase de *plateau* del potencial de acción transmembrana determina la duración de éste y, por tanto, el período refractario del tejido y la posibilidad o facilidad para sostener una reentrada. Así pues, el principal determinante de la máxima frecuencia a la cual una región de miocardio puede volver a excitarse es el período refractario de ésta, de manera que períodos refractarios largos hacen que sea más fácil que el impulso circulante se encuentre con tejido que todavía está refractario y termine la reentrada<sup>12</sup>.

En el presente número de la Revista, Fernández-Lozano et al<sup>13</sup> aportan datos que apoyan la reentrada como principal mecanismo de mantenimiento de la FA, cuyo sustrato estaría localizado en la pared posterior y las venas pulmonares. Utilizando un modelo experimental de corazón de cerdo *in vivo* con cartografía epicárdica, se realizó estimulación programada auricular derecha e izquierda e infusión de metacolina en dosis crecientes con la finalidad de analizar la relación existente entre los períodos refractarios de distintos puntos en las aurículas y la inducibilidad de la FA. Estos autores han encontrado una tendencia a una mayor inducibilidad de la FA cuando la estimulación programada se realizó desde la aurícula izquierda; los períodos refractarios de las venas pulmonares y de la pared posterior fueron sus principales determinantes. De tal manera que existió una mayor probabilidad de inducir FA en aquellos animales con períodos refractarios más cortos, especialmente en la pared posterior y las venas pulmonares. Sin embargo, no se encontró correlación entre la longitud de ciclo de la FA y los períodos refractarios de los distintos puntos analizados, con la excepción de la pared lateral de la aurícula derecha.

### Electrofisiología de las venas pulmonares

El estudio de la electrofisiología de las venas pulmonares muestra la existencia de todos los «ingredientes» para sostener mecanismos de reentrada. Los miocitos de las venas pulmonares presentan unos potenciales de acción transmembrana con una menor velocidad de ascenso de la fase 0 y una menor duración, lo cual se traduce en un acortamiento del período refractario y un enlentecimiento de la velocidad de conducción<sup>14</sup>. Además, los cambios bruscos en la disposición de las fibras musculares y su entrecruzamiento en la pared

**Fig. 2.** Mecanismos celulares responsables de la formación de arritmias cardiacas. A: ejemplo representativo de un *potencial de acción transmembrana* resultado de la activación eléctrica de un miocito auricular, cuyas fases (de 0 a 4) están determinadas por una serie de corrientes iónicas de salida y entrada. La duración del potencial de acción y, por tanto, el período refractario dependen fundamentalmente del equilibrio entre las corrientes iónicas de entrada y salida durante las fases 2 y 3<sup>16</sup>. B: la *reentrada* se produce como consecuencia de la activación secuencial de dos zonas de tejido contiguas (a y b), que poseen distintos períodos refractarios y/o velocidades de conducción. C: el *automatismo* se produce como consecuencia del aumento en el ritmo de descarga (fase 4) de células capaces de despolarizarse espontáneamente. D: la *actividad desencadenada* se produce como consecuencia de la aparición de pospotenciales que alcanzan el umbral de despolarización y dan lugar a la formación de un potencial de acción. UD: umbral de despolarización; PP: pospotencial.



posterior dan lugar a fenómenos de enlentecimiento y conducción discontinua<sup>15</sup>. Estudios experimentales que utilizan técnicas de mapeo óptico han demostrado que la FA está mantenida por una microrreentrada funcional localizada en la mayoría de los casos en la pared posterior de la aurícula izquierda y la unión veno-auricular<sup>6-8,14</sup>. La preferencia de estos rotors por la aurícula izquierda (AI) y, especialmente, por las proximidades de las venas pulmonares, parece deberse a la distinta distribución de los canales iónicos que hacen que los períodos refractarios en esta zona sean especialmente cortos, favoreciendo la reentrada<sup>16</sup>.

Diversos estudios en humanos han analizado las características electrofisiológicas de las venas pulmonares y la unión veno-auricular, además de otras regiones auriculares, aunque ninguno ha evaluado aisladamente la pared posterior. Los resultados de estos estudios coinciden en mostrar que: 1) la porción distal de las venas pulmonares presenta un período refractario más corto que la porción proximal, la unión veno-auricular o la orejuela izquierda<sup>5,15,17</sup>; 2) la inducibilidad de FA es más probable al estimular desde la porción distal de las venas pulmonares<sup>17</sup>; 3) los pacientes en los que se induce FA presentan períodos refractarios significativamente más cortos en la porción distal de las venas pulmonares que en otras zonas de la AI<sup>17</sup>; 4) la unión veno-auricular presenta propiedades de conducción discontinua, con marcada heterogeneidad y dispersión de la repolarización, lo que ocasiona bloqueos de conducción en las proximidades de zonas con conducción lenta, y formación de reentradas<sup>14,17</sup>. Así pues, la pared posterior y las venas pulmonares constituyen el sustra-

to ideal que hace posible la existencia y el mantenimiento de una reentrada. Sin embargo, esto no prueba que la reentrada sea el principal mecanismo de mantenimiento de la FA. Recientemente, hemos demostrado que también en humanos el mecanismo principal de mantenimiento de la FA es reentrante<sup>18</sup>. En este estudio, la infusión de adenosina, que inhibe el automatismo y la actividad desencadenada y acorta el período refractario, incrementó la frecuencia de activación local del tejido auricular (frecuencia dominante) durante la FA, lo cual sólo es posible si el mecanismo de mantenimiento de ésta es reentrante<sup>18</sup>.

### ¿Hacia una hipótesis unificadora?

Así pues, ¿dónde se encuentra el sustrato necesario para el mantenimiento de la fibrilación auricular, en las venas pulmonares o en la pared posterior? Los resultados de la ablación con catéter demuestran que ambas estructuras son importantes. La ablación ha mejorado sus resultados precisamente al realizar procedimientos que no abordan el interior de las venas sino la unión veno-auricular o el *antrum*; esto, que primariamente se hizo para evitar la complicación de la estenosis de vena pulmonar, también ha demostrado obtener mayores tasas de eficacia que la ablación puramente focal<sup>10</sup>. Pero además, la ablación segmentaria, cuyo objetivo es la mera desconexión eléctrica de las venas, tiene unos resultados inferiores al aislamiento circunferencial, que crea una corona completa de lesiones alrededor del *ostium* de las venas e incluye parte de la pared posterior y la unión veno-auricu-

lar dentro de la zona aislada<sup>19</sup>. Por otro lado, aunque hasta un tercio de las venas aisladas puede presentar ritmos disociados, sólo un 5% presenta taquicardias<sup>20</sup>. La baja incidencia de taquicardias de venas pulmonares tras su aislamiento subraya el papel clave que desempeñan la unión veno-auricular y zonas próximas (pared posterior) en el mantenimiento de la FA. El presente estudio de Fernández-Lozano et al<sup>13</sup> tiene la virtud de resaltar el papel clave que desempeña la pared posterior de la aurícula como sustrato del mantenimiento de la FA<sup>13</sup>.

El estudio presenta una serie de limitaciones que son inherentes a la metodología experimental utilizada: 1) baja densidad de mapeo (un máximo de 24 señales bipolares en total), lo que limita la precisión espacial de los hallazgos (p. ej., proximal frente a distal en las venas pulmonares); 2) la inducibilidad no se analizó para cada una de las zonas en las que se midió el período refractario, sino únicamente desde la aurícula derecha e izquierda posterolateral; 3) no se realizaron análisis de mapas de activación o tiempos de conducción durante la FA, que podrían aportar información adicional relevante; 4) la ausencia de correlación entre el período refractario y la longitud de ciclo de la FA en la pared posterior es un hallazgo difícil de explicar más allá de las diferencias metodológicas y que contradice otros estudios<sup>12</sup>.

A diferencia de lo que ocurre con un gran número de arritmias, la FA continúa siendo un reto terapéutico que ha estimulado la búsqueda de nuevas modalidades de tratamiento. Los mecanismos de iniciación y mantenimiento de la FA todavía no se conocen con precisión y son objeto de intenso debate. Un mejor conocimiento de estos mecanismos permitirá diseñar tratamientos y estrategias más seguras y eficaces basadas en la fisiopatología de la enfermedad. La experimentación con modelos animales continúa siendo una herramienta valiosa para el estudio de la FA. Este trabajo constituye una meritoria aproximación al análisis de los mecanismos de mantenimiento de la FA; sin embargo, la búsqueda debe continuar.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a los Drs. José Jalife y Jesús Almendral por la revisión crítica de este artículo y a la Sociedad Española de Cardiología por su apoyo económico (becas de Investigación Básica y Clínica 2005).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez López M, Rodríguez Font E, García Alberola A. Registro Español de ablación con catéter. IV Informe oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2004). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1450-8.

2. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharges. *Am Heart J*. 1959;58:59-70.
3. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-66.
4. Chen YJ, Chen SA, Chang MS, Linb CI. Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2000;48:265-73.
5. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. Electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*. 1999;100:1879-86.
6. Mandapati R, Skanes AC, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2000;101:194-9.
7. Jalife J. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:776-80.
8. Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev AV, Vaidyanathan R, Auerbach D, et al. Mechanisms of Wave Fractionation at Boundaries of High-Frequency Excitation in the Posterior Left Atrium of the Isolated Sheep Heart During Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2006;113:626-33.
9. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997;95:572-6.
10. Marchlinski FE, Callans D, Dixit S, Gerstenfeld EP, Rho R, Ren JF, et al. Efficacy and safety of targeted focal ablation versus PV isolation assisted by magnetic electroanatomic mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:358-65.
11. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Hsu LF, Shah DC, Scavée C, et al. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation*. 2004;109:3007-13.
12. Kim KB, Rodefeld MD, Schuessler RB, Cox JL, Boineau JP. Relationship between local atrial fibrillation interval and refractory period in the isolated canine atrium. *Circulation*. 1996;94:2961-7.
13. Fernández-Lozano I, Toquero-Ramos J, Escudero-Vela C, Castedo-Mejuto E, Escudier-Villa JM, Pulpón LA. El período refractario de la aurícula izquierda posterior y de las venas pulmonares se relaciona con la inducibilidad de fibrilación auricular en cerdos. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:653-61.
14. Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation*. 2003;107:1816-21.
15. Jais P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;106:2479-85.
16. Li D, Zhang L, Kneller J, Nattel J. Potential Ionic Mechanism for Repolarization Differences Between Canine Right and Left Atrium. *Circ Res*. 2001;88:1168-75.
17. Kumagai K, Ogama M, Noguchi H, Yasuda T, Nakashima H, Saku K. Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2281-9.
18. Atienza F, Jalife J, Almendral J, Moreno J, Talkachou A, Arenal A, et al. Adenosine accelerates drivers and increases frequency gradients differently in paroxysmal versus persistent human atrial fibrillation [abstract]. *Circulation*. 2005;112 (Suppl II):3272.
19. Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: Segmental pulmonary vein ostial ablation vs. left atrial ablation. *Circulation*. 2003;108:2355-60.
20. Takahashi Y, Iesaka Y, Takahashi A, Goya M, Kobayashi K, Fujiwara H, et al. Reentrant tachycardia in pulmonary veins of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:927-32.