

## ¿Hacia dónde se dirige la investigación sobre fibrilación auricular?

Francisco García-Cosío

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid.

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años del siglo xx la cardiología ha redescubierto la fibrilación auricular (FA). Las arritmias ventriculares son tratadas con éxito con el desfibrilador implantable, las taquicardias por vías accesorias e intranodales y el mismo flúter auricular pueden ser eliminados con radiofrecuencia aplicada con catéteres, con lo que la FA se convierte en la última frontera de las arritmias. Además, la FA representa un enorme mercado potencial, lo que atrae muchos recursos hacia su investigación. Nuevos fármacos, marcapasos, desfibriladores y métodos de ablación lineal o focal son desarrollados continuamente, pero el éxito parece esquivo o cuanto menos parcial. Cada paso plantea más preguntas de las que responde y hay una cierta confusión conceptual. Resulta oportuno volver a la base del problema y empezar por preguntarse qué sabemos de la FA.

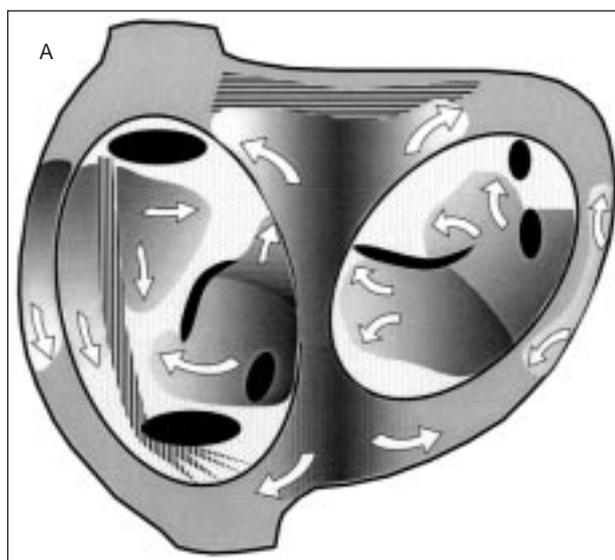
### EL MECANISMO DE ACTIVACIÓN EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La definición de FA depende hoy por hoy sólo del electrocardiograma (ECG); se denomina FA a un patrón continuo e irregular de ondas auriculares. El mecanismo no ha sido estudiado en humanos y dependemos de modelos animales y matemáticos para su comprensión. Cada vez parece más probable que pronto tendremos que dividir la FA en varios tipos de arritmia con mecanismos y sustratos diferentes.

### La reentrada por múltiples ondas

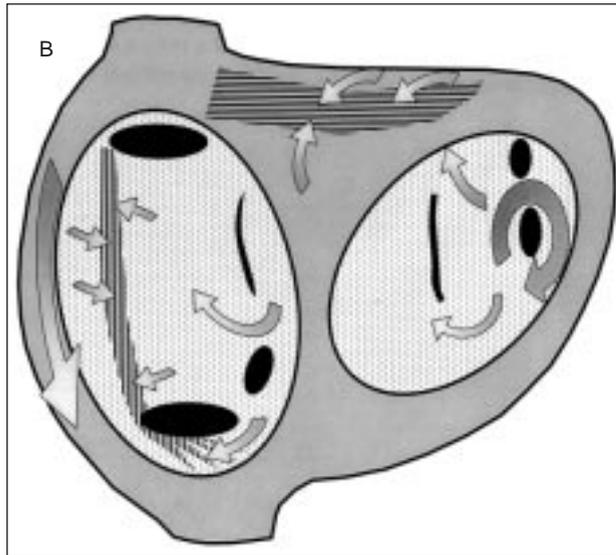
Los estudios experimentales y modelos informáticos diseñados por Moe hace 40 años<sup>1</sup>, y confirmados por los estudios de cartografía de Allessie<sup>2</sup>, son todavía la base para aceptar la reentrada con múltiples frentes simultáneos (*multiple wavelets*) como el mecanismo de

la FA. Todo el miocardio auricular participa en el mantenimiento de frentes simultáneos de activación que continuamente giran, se dividen, se fusionan o se extinguen (fig. 1A). Un circuito simple de reentrada, como el flúter, se estabiliza por un obstáculo central, sea orgánico o funcional y el mantenimiento de la activación depende de la *longitud de onda* (período refractario  $\times$  velocidad de conducción) y del *tamaño del circuito*<sup>3,4</sup>. En la FA la presencia de múltiples frentes añade una complejidad mucho mayor. No hay estabilidad en torno a ningún obstáculo, sino que cada onda de activación condiciona el curso de las que la suceden, alterando la refractariedad y la velocidad de conducción o creando transitoriamente obstáculos funcionales. La FA se mantiene en función de la probabilidad de que en cada momento se forme un número de



**Fig. 1A.** Representación esquemática de la fibrilación auricular por reentrada múltiple. Las aurículas se representan en una visión oblicua anterior izquierda. El endocardio se representa punteado, dentro de los anillos tricúspide (izquierda) y mitral. Se representan los orificios de las venas cavas, seno coronario y venas pulmonares izquierdas como orientación. Las zonas sombreadas representan frentes («ondas») de activación que progresan en la dirección de las flechas, dejando tras de sí una zona de refractariedad (oscura). Hay zonas de bloqueo funcional (líneas negras) que obligan a girar a los frentes. El haz de Bachmann y la cresta terminal (rayado) pueden ser obstáculos a la conducción en sentido transversal.

Correspondencia: Dr. F. García-Cosío.  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Getafe.  
Ctra. de Toledo, km 12,5. 28905 Madrid.



**Fig. 1B.** Esquema representativo de conducción fibrilatoria. Existe un solo circuito de reentrada fijo, que arbitrariamente se ha situado en torno a una vena pulmonar inferior izquierda. La activación se propaga girando en torno a obstáculos funcionales (líneas negras) incluyendo la anisotropía del miocardio en el haz de Bachmann o la cresta terminal (rayado).

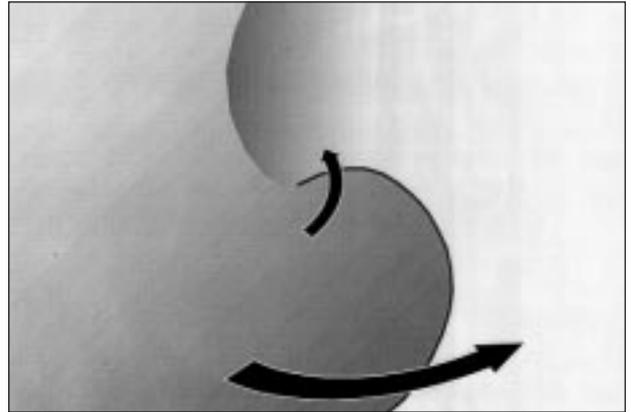
nuevos frentes igual o mayor que el que se extingue; es un proceso caótico, en el sentido de estar determinado por múltiples factores en una lógica no lineal<sup>5</sup>. La formulación matemática y la construcción de modelos informáticos del proceso fibrilatorio necesitará utilizar programas de *análisis de elementos finitos*, capaces de computar la interacción de múltiples variables, incluyendo geometría real, a lo largo del proceso.

### La activación en espiral

La activación en espiral o rotor (*vortex*) es un interesante desarrollo teórico del mecanismo de reentrada, al que ha contribuido de modo importante el grupo de Jalife<sup>6</sup>. La activación gira como un remolino, sin un obstáculo central, debido a una menor excitabilidad en su centro de giro que hace la conducción más lenta que en la periferia (fig. 2) y puede producirse en medios homogéneos, en contraste con la necesidad de una *dispersión* de la refractariedad para la reentrada por ondas múltiples de Moe<sup>1</sup>. Un patrón irregular en el ECG podría ser producido por múltiples rotores simultáneos o por un rotor único con centro de giro migratorio<sup>7</sup>. El modelo espiral puede ayudar a entender algunos efectos de los fármacos antiarrítmicos debidos a la depresión de la excitabilidad y no a cambios del período refractario<sup>8</sup>.

### Reentrada tridimensional

En la hipótesis clásica de las *múltiples ondas* se considera que todo el grosor del miocardio auricular

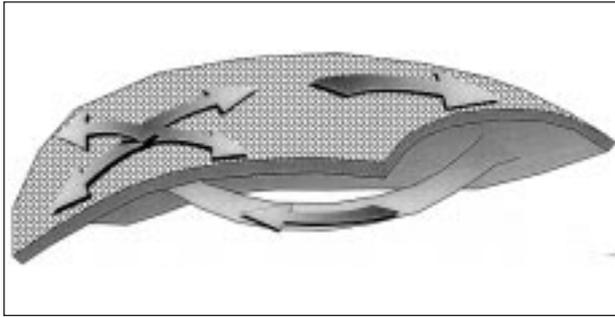


**Fig. 2.** Esquema de un rotor de activación reentrante espiral. Las flechas marcan el progreso del frente de activación. La velocidad de giro es inferior en el centro porque aquí se encuentra una zona de baja excitabilidad provocada por el anterior paso de la activación (zona oscura). No hay ningún obstáculo central, anatómico ni funcional.

se activa simultáneamente, de modo que los frentes de activación se mueven e interaccionan en sólo dos dimensiones<sup>1</sup>; sin embargo, la realidad parece más compleja. En las cartografías epicárdicas de FA se han encontrado patrones de activación centrífuga radial, aparentemente focal<sup>2,9</sup>, que se explican como la emergencia de frentes de activación *profundos*, no detectables desde la superficie epicárdica. En la aurícula derecha la estructura endocárdica de los músculos pectíneos puede ser una vía para esta activación reentrante en profundidad<sup>10</sup> (fig. 3). En la aurícula izquierda se ha descrito una estructura miocárdica compuesta por varias capas celulares con distinta orientación espacial<sup>11</sup> que potencialmente pudiera también dar origen a circuitos de reentrada *tridimensionales*. Esta tercera dimensión de la reentrada auricular es otro factor a tener en cuenta a la hora de diseñar estrategias de ablación en líneas o compartimentación.

### Conducción fibrilatoria

En los trabajos iniciales sobre la inducción de FA con aconitina ya se describieron las diferencias entre *conducción fibrilatoria* y FA<sup>12</sup>. La *conducción fibrilatoria* consiste en la conducción irregular, con trayectos cambiantes, de una activación regular cuyo ciclo de descarga es tan corto que no permite la recuperación completa del miocardio circundante (fig. 1B). El concepto es similar al de la *conducción aberrante dependiente de la frecuencia*. En apariencia es una fibrilación, pero cuando el foco desaparece la activación se interrumpe, porque hay un origen localizado de la activación. Por contra, la FA es un proceso autosostenido que, aunque haya sido desencadenado por una descarga focal, persiste al hacer desaparecer el foco iniciador. Recientemente se ha demostrado conducción fibrilatoria en modelos experimentales de reentrada



**Fig. 3.** Esquema representativo de reentrada tridimensional utilizando un músculo pectíneo de la aurícula derecha. La emergencia en superficie del frente de activación que llega por el músculo papilar muestra un patrón centrífugo radial, de apariencia focal.

focal (*microrreentrada*)<sup>13</sup>, y en estudios de FA experimental el grupo de Jalife<sup>14</sup> ha descrito rotores localizados en la aurícula izquierda como origen de activación irregular del resto del miocardio auricular. Estos hallazgos reflejan la necesidad de no considerar un solo mecanismo para el ECG de FA, abren la puerta a una mejor comprensión de los efectos de los fármacos antiarrítmicos y quizá puedan llevar al diseño de intervenciones de ablación más localizadas y más efectivas.

### Clasificación de la fibrilación auricular por cartografía local

La demostración de reentrada *tridimensional* y de actividad focal con conducción fibrilatoria subraya la cautela necesaria para la interpretación de estudios basados en la cartografía localizada a una porción determinada de las aurículas, especialmente la derecha<sup>9,15,16</sup>. De estos estudios han emanado clasificaciones de la FA basándose en su complejidad local, cuya significación debe cuestionarse, ya que no se descarta conducción fibrilatoria y, en cualquier caso, parece que la aurícula izquierda es más importante para el proceso fibrilatorio<sup>17</sup>. Recientemente se han desarrollado sistemas de cartografía sin contacto directo con el endocardio<sup>18</sup>, capaces de registrar continuamente la activación de una cámara cardíaca completa cuya aplicación al estudio de la FA podrá arrojar datos de interés.

## SUSTRATO Y REMODELADO

### Remodelado eléctrico en la fibrilación auricular

En un experimento reciente el grupo de Allesie ha demostrado que en cabras normales la estimulación rápida no produce FA, pero si se mantiene la estimulación rápida durante días o semanas, un 80% de los animales desarrolla FA, que en la mayoría es permanente<sup>19</sup>. Este proceso de hacer las aurículas vulnerables a FA se ha llamado *remodelado* y se ha resumido en la

frase «*atrial fibrillation begets atrial fibrillation*» (la FA lleva a FA). El principal cambio observado es un acortamiento del período refractario con pérdida de su adaptación a la frecuencia, que es reversible al interrumpir la FA. Estudios posteriores demostraron que el remodelado incluye alteraciones estructurales<sup>20</sup>, y de los canales iónicos de la membrana<sup>21</sup>. A corto plazo se produce una dispersión de períodos refractarios que favorece la reentrada y a largo plazo también se altera la velocidad de conducción<sup>22</sup>. Se atribuye una gran importancia a la sobrecarga de calcio en la génesis del remodelado<sup>23</sup>. El remodelado ha dado nuevo impulso a la idea de la cardioversión precoz como medio para la prevención de la FA crónica y, de alguna manera, apoyó la creación del desfibrilador implantable auricular.

La dificultad de realizar experimentos de semanas de duración ha hecho que varios grupos estudien los efectos de la estimulación auricular rápida durante minutos<sup>24-26</sup>, lo que han denominado también *remodelado*. Hay que ser muy cuidadoso a la hora de interpretar la bibliografía así generada, ya que se están tratando fenómenos distintos.

### Sustratos anatómicos

No obstante, la historia clínica de la FA enseña que en la mayoría de los casos se inicia sin un precipitante reiterado, como el causante del remodelado eléctrico experimental, y estudios ya antiguos demostraron la presencia de sustratos anatómicos<sup>27</sup> y electrofisiológicos<sup>28</sup> estables. Estudios recientes del grupo de Nattel<sup>29</sup> han demostrado una sobrecarga hemodinámica crónica de la FA a través de fibrosis intersticial y alteración de la conducción, sin cambios en el período refractario. Los estudios biopsicos de Aimé-Sempé et al<sup>30</sup> apoyan la presencia de muerte celular y otras alteraciones en la FA humana en presencia de cardiopatía orgánica. La posible relación de los sustratos anatómicos con la susceptibilidad al remodelado eléctrico o con la aparición de iniciadores (*triggers*) aún no está establecida.

## ORIGEN FOCAL DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Haïssaguerre et al fueron los primeros en describir casos de FA paroxística debidos a descargas focales repetitivas desde las venas pulmonares, que podían ser curados por medio de la ablación del foco de origen<sup>31</sup>. Otros autores han descrito focos fuera de las venas pulmonares, incluyendo la cava superior, el seno coronario o la pared libre auricular<sup>32</sup>. El estudio anatómico de las venas pulmonares ha demostrado la presencia de manguitos de miocardio que se extienden en una longitud variable, especialmente en las venas pulmonares superiores, con propiedades electrofisiológicas especiales, incluyendo automatismo espontáneo y capacidad de generar respuestas repetitivas por pospo-

tenciales precoces<sup>33</sup>. Esta definición clara de la FA paroxística de origen focal se ha difuminado con el intento de extender esta patogenia a todas las FA paroxísticas, con y sin cardiopatía asociada, e incluso a la FA crónica establecida<sup>34</sup>. Se propone la ablación de focos productores de una sola extrasístole y hasta la ablación de áreas con potenciales «rápidos», en ausencia de extrasístoles, por considerarlos característicos del miocardio de las venas pulmonares<sup>35</sup>. Se ha considerado focal la FA en la que se identifican 3-4 focos de origen en distintas venas pulmonares y/o pared libre auricular. En este momento el origen focal de la FA abre una posibilidad terapéutica para pacientes bien seleccionados, con episodios muy frecuentes, casi diarios, de FA y extrasístolia auricular frecuente y/o fácilmente inducible, de origen localizado. Es probable que en pacientes con cardiopatía significativa el papel de los focos precipitantes sea de una importancia relativa, predominando el sustrato miocárdico difuso. La selección de pacientes es importante porque la ablación con radiofrecuencia en las venas pulmonares puede producir complicaciones graves, como embolias sistémicas, hemopericardio y obstrucción venosa con hipertensión pulmonar<sup>36</sup>.

## PAPEL DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

La estimulación vagal ha sido un método clásico para producir FA en el laboratorio y Coumel definió una FA «vagal», de incidencia nocturna, relacionada con bradicardia<sup>37</sup>, concepto que ha permanecido hasta hoy, aunque sus límites no son tan definidos como se quisiera. Estudios más recientes sugieren, sin embargo, un papel menos claro del vago<sup>38</sup> y una mayor importancia del sistema nervioso simpático de lo que se ha creído hasta ahora<sup>39-42</sup>. Aún queda mucho camino por recorrer para comprender las complejas interacciones del vago y el simpático y su efecto arritmogénico sobre el sustrato y los iniciadores de la FA.

## SORPRESAS Y LECCIONES DE LOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

En los últimos años se ha consolidado el potencial terapéutico de los fármacos bloqueantes de canales de Na (acción clase IC). En preparaciones experimentales se ha comprobado que el efecto está relacionado con una prolongación de la *longitud de onda*, que debida a la mayor prolongación del período refractario que a la disminución de la velocidad de conducción hace que el efecto sobre la longitud de onda sea impredecible<sup>43-45</sup>. Estudios más recientes sugieren que la depresión de la excitabilidad miocárdica puede desempeñar un papel antiarrítmico al impedir los giros cerrados de los frentes de activación<sup>8</sup>. No obstante, no es el único hallazgo que pone en cuestión una relación simple de refractariedad y longitud de onda con el efecto antiarrítmico

de un fármaco. Los nuevos fármacos con efecto casi exclusivamente prolongador del potencial de acción y del período refractario (acción clase III)<sup>46</sup> han demostrado ser mucho más eficaces en el flúter que en la FA<sup>47,48</sup>. Existe una tendencia en la bibliografía a mezclar los efectos sobre una y otra arritmia<sup>49</sup>, lo que puede ocultar los modestos efectos sobre la FA. La actitud opuesta, es decir, buscar las causas de la diferencia de efectividad en el flúter y la FA podría ayudarnos a entender también mejor los mecanismos de ambas arritmias<sup>50</sup>.

## PREVENCIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR CON MARCAPASOS

Animadas por el efecto preventivo de la estimulación auricular crónica en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal<sup>51</sup>, se han desarrollado líneas que investigan la prevención de FA por medio de estimulación auricular en ausencia de bradicardia asociada. Es interesante constatar que, tras el fracaso de la hipótesis extrasistólica en las arritmias ventriculares, el papel de las extrasístoles se reanima actualmente con la FA. Con el fin de suprimir las extrasístoles se han desarrollado algoritmos basados en aumentos de frecuencia y en la supresión de pausas postextrasistólicas. Hasta el momento no ha habido resultados positivos en este sentido<sup>52</sup>.

En pacientes con FA asociada a bloqueo del haz de Bachmann en el ECG<sup>53</sup> se ha postulado la *resincronización auricular* por medio de la estimulación simultánea de ambas aurículas, colocando un segundo electrodo en el seno coronario. Tras algunas experiencias iniciales alentadoras, el primer estudio controlado no ha dado resultados positivos<sup>54</sup>, que quizá no es de extrañar, ya que no se conoce bien la base anatómica y electrofisiológica del bloqueo de Bachmann y la estimulación biauricular podría, al menos en teoría, aumentar la dispersión de la activación en algunos casos, al añadir un nuevo frente de activación.

Una contribución importante de los ensayos de prevención de FA con marcapasos es que la memoria de estos dispositivos permitirá en el futuro conocer mucho mejor los mecanismos de iniciación y terminación de estas arritmias, y con ello quizá se puedan diseñar estrategias terapéuticas y preventivas más racionales<sup>55</sup>.

## SOLUCIONAR EL PROBLEMA AUNQUE NO SE COMPRENDA

Algunas técnicas terapéuticas propuestas pasan por alto las causas de la FA y se dirigen a hacerla inviable o a interrumpirla. Son conceptos muy interesantes, aunque no nos ayuden a progresar en la comprensión de las causas y, por tanto, en la prevención de la FA.

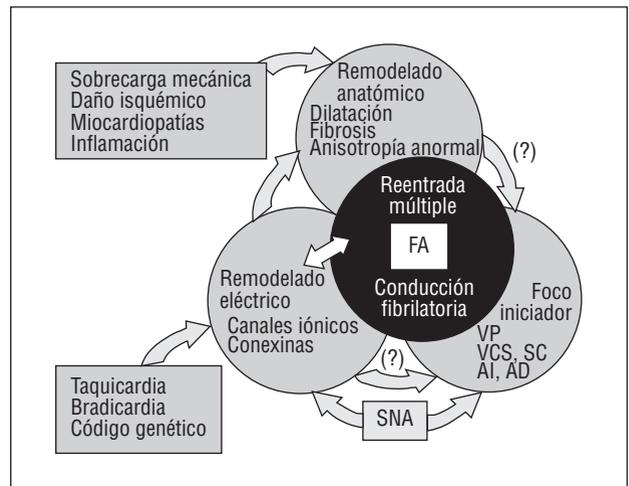
### La técnica del laberinto (*maze*)

El éxito de la ablación con radiofrecuencia en el flúter creó la ilusión de poder reproducirlo en la FA. En ésta, como en muchas otras áreas, los electrofisiólogos se basaron en la experiencia previa de los cirujanos e intentaron reproducir la intervención de Cox, que divide el miocardio auricular en «corredores» por medio de cortes lineales<sup>56-58</sup>. Cada corredor está abierto en un extremo para recibir la activación del ritmo sinusal, pero cerrado en el otro extremo para impedir el retorno (reentrada) de la activación; por eso se llama la intervención del *laberinto (maze)*. La posibilidad de llevar a cabo este tratamiento por medio de catéteres es atractiva, ya que lo haría aplicable a un gran número de pacientes. Sin embargo, se han encontrado problemas técnicos por el momento insalvables. La manipulación precisa de los catéteres en la aurícula izquierda es difícil y la realización de líneas de ablación transmurales y continuas es casi imposible en una sola intervención. Se ha llegado a eliminar la FA con ablación lineal de aurícula izquierda, pero a costa de múltiples intervenciones para el tratamiento de recurrencias o de taquicardias reentrantes por líneas incompletas, además de una tasa significativa de complicaciones graves (accidentes embólicos y hemopericardio)<sup>59,60</sup>. En el aire quedaría la cuestión del efecto de la ablación en líneas sobre la función auricular.

Una lección parece clara después de los ensayos de ablación de FA en líneas: el éxito sólo puede reproducirse si las líneas se hacen en la aurícula izquierda. Algunos grupos han logrado mejora del control de FA paroxística tras ablación lineal de aurícula derecha, pero con unos porcentajes de éxito bajos y la necesidad de utilizar fármacos antiarrítmicos en la mayoría de los pacientes después del procedimiento<sup>61,62</sup>. Así pues, parece que la aurícula izquierda sería la base principal de la actividad fibrilatoria en la FA.

### El desfibrilador automático auricular

También pareció una buena idea repetir el éxito del desfibrilador automático ventricular en la aurícula<sup>63</sup>. La colocación de electrodos en el seno coronario y la aurícula derecha permite incluir la mayor parte del miocardio auricular dentro del campo de la descarga, y la utilización de pulsos bifásicos de descarga permite umbrales por debajo de 5 J en la mayoría de los casos. Además, al no tratarse de una arritmia inmediatamente mortal, se pueden aplicar algoritmos complejos de reconocimiento que impidan las descargas inapropiadas. El problema de la seguridad pareció aclararse con la fijación de un límite mínimo al intervalo RR previo a la descarga, para evitar la inducción de fibrilación ventricular. Pero otros problemas limitan su aplicación. Los choques de hasta 0,5 J pueden ser muy dolorosos<sup>64</sup>, y



**Fig. 4.** Resumen de la patogenia de la fibrilación auricular, siguiendo las líneas actuales de investigación. Para una explicación completa, véase el texto. AI: aurícula izquierda; AD: aurícula derecha; FA: fibrilación auricular; SC: seno coronario; SNA: sistema nervioso autónomo; VCS: vena cava superior; VP: venas pulmonares.

aunque la mayor parte de los choques tienen éxito, las recidivas de FA a los pocos segundos son muy frecuentes<sup>63</sup>. De los desfibriladores auriculares implantados, gracias a la grabación en memoria, podemos también aprender a conocer mejor la verdadera incidencia y mecanismos de las arritmias auriculares en pacientes con FA<sup>65</sup>.

### ¿UNA SOLUCIÓN MOLECULAR PARA LA FIBRILACIÓN AURICULAR?

La descripción de una base genética para la FA familiar<sup>66</sup> abre aún un nuevo ángulo a la investigación de alcance incalculable<sup>67</sup>. Es posible que cambios de las *conexinas*, las proteínas de las uniones intercelulares (*gap junctions*), desempeñen un papel en la alteración de la activación<sup>68</sup>, o que se puedan establecer relaciones moleculares entre activación alterada y expresión de canales iónicos de la membrana<sup>69</sup>, y se podrían llegar a definir bases genéticas para una predisposición especial a sufrir unos u otros mecanismos de arritmia o un distinto efecto de los fármacos antiarrítmicos.

Pero, de todo lo dicho es inevitable concluir que aún quedan muchos pasos que dar antes de que podamos simplificar las causas de la FA a una o varias alteraciones genéticas. Tendremos que entender primero cuáles son los probablemente múltiples mecanismos de la ahora considerada una sola arritmia, cómo interactúa el sustrato con los precipitantes y los moduladores y qué hace a algunos sujetos sensibles al remodelado eléctrico, mientras que otros no lo son (fig. 4). Y una vez delimitados los mecanismos necesitaremos métodos de integración nuevos, no lineales, que nos permitan tener un enfoque más abierto, para entender la auténtica complejidad que subyace a ese tan conocido

ECG de la FA. Pero el camino está abierto y se sigue añadiendo la corteza del problema, de sorpresa en sorpresa, con avances prometedores.

## BIBLIOGRAFÍA

- Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964; 67: 200-220.
- Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. En: Zipes DP y Jalife J, editores. *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*. Nueva York: Grune & Stratton, 1985; 265-275.
- Arribas F, López Gil M, Goicolea A, García-Cosío F. Flúter auricular. Mapeo y ablación por radiofrecuencia. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 520-528.
- Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJFP, Bonke FIM, Schalij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988; 62: 395-410.
- 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: 2819-2826.
- Jalife J, Davidenko JM, Michaels DC. A new perspective on the mechanisms of arrhythmias and sudden cardiac death: spiral waves of excitation in heart muscle. *J Cardiovasc Electrophys* 1991; 2 (Supl): 133-152.
- Gray RA, Jalife J. Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science* 1995; 270: 1222-1223.
- Danse PW, Garratt CJ, Mast F, Allessie MA. Preferential depression of conduction around a pivot point in rabbit ventricular myocardium by potassium and flecainide. *J Cardiovasc Electrophys* 2000; 11: 262-273.
- Holm M, Johansson R, Brandt J, Lührs C, Olsson SB. Epicardial right atrial free wall mapping in chronic atrial fibrillation. Documentation of repetitive activation with a focal spread - a hitherto unrecognized phenomenon in man. *Eur Heart J* 1997; 18: 290-310.
- Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Incomplete reentry and epicardial breakthrough patterns during atrial fibrillation in the sheep heart. *Circulation* 1996; 94: 2649-2661.
- Ho SY, Sánchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1525-1533.
- Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59-70.
- Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, Cox JL, Boineau JP. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res* 1992; 71: 1254-1267.
- Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000; 101: 194-199.
- Könings KTS, Kirchhof CJHJ, Smeets JRLM, Wellens HJJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 89: 1665-1680.
- Chorro FJ, Mainar L, Sanchís J, Cánoves J, Porres JC, Guerrero J et al. Patrones de activación durante la fibrilación auricular en un modelo experimental. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 327-338.
- Roithinger FX, Steiner PR, Goseki Y, Sparks PB, Lesh MD. Electrophysiologic effects of selective right versus left atrial linear lesions in a canine model of chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophys* 1999; 10: 1564-1574.
- Kadish A, Hauck J, Pederson B, Beatty G, Gornick C. Mapping of atrial activation with a noncontact, multielectrode catheter in dogs. *Circulation* 1999; 99: 1906-1913.
- Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968.
- Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997; 96: 3157-3163.
- Yue L, Melyk P, Gaspo R, Wang Z, Nattel S. Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1999; 84: 776-784.
- Fareh S, Villemarie C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 1998; 98: 2202-2209.
- Tieleman RG, De Langen CDJ, Van Gelder IC, De Kam PJ, Grandejean J, Bel KJ, Wijffels MCEF et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1997; 95: 1945-1953.
- Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man C, Strickberger SA et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94: 1600-1606.
- Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation: time course and mechanisms. *Circulation* 1996; 94: 2968-2974.
- Jayachandran JV, Zipes DP, Weksler J, Olgin JE. Role of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in short-term atrial electrophysiological remodeling. *Circulation* 2000; 101: 1861-1866.
- Davies MJ, Pomerance A. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J* 1972; 34: 520-525.
- Cosío FG, Palacios J, Vidal JM, Cocina EG, Gómez Sánchez MA, Tamargo L. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol* 1983; 51: 122-130.
- Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100: 87-95.
- Aimé-Sempé C, Folliguet T, Rücker-Martin C, Krajewska M, Krajewski S, Hemburger M et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1577-1586.
- Haïssaguerre 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: 659-666.
- Chen SA, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Ding YA, Chang MS. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation initiated by spontaneous ectopic beats. *Europace* 2000; 2: 99-105.
- Chen S-A, Hsieh M-H, Tai C-T, Tsai C-F, Prakash VS, Yu W-C 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: 1879-1886.
- Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Arentz T, Kalusche D, Takahashi A et al. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophys* 2000; 11: 2-10.
- Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Hocini M, Lavergne T, Peng JT et al. Catheter ablation in the pulmonary veins in patients without ectopy during exploration [resumen]. *PACE* 2000; 23: 624.
- Scanavacca MI, Kajitqa LJ, Vieira M, Sosa EZ. Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophys* 2000; 11: 677-681.
- Coumel P. Neurogenic and humoral influences of the autonomic nervous system in the determination of paroxysmal atrial fibrillation. En: Attuel P, Coumel P, Janse MJ, editores. *The atrium in health and disease*. Nueva York: Futura, 1989; 213-232.
- Vilkman S, Mäkikallio TH, Yli-Mäyry S, Pikkujämsä S, Koivisto A-M, Reinikainen P et al. Altered complexity and correlation

- properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999; 100: 2079-2084.
39. Frost L, Molgaard H, Christiansen FH, Hjortholm K, Paulsen PK, Thomsen PE. Atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass surgery: epidemiology, risk factors and preventive trials. *Int J Cardiol* 1992; 36: 253-261.
  40. Herweg B, Dalal P, Nagy B, Scheweitzer P. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 869-874.
  41. Frost L, Molgaard H, Christiansen EH, Jacobsen C-J, Allermann H, Thomsen PEB. Low vagal tone and supraventricular ectopic activity predict atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1995; 16: 825-831.
  42. Jayachandran JV, Zipes SP. Heterogeneous sympathetic innervation of the atria in atrial fibrillation - autonomic remodeling with rapid atrial rates [resumen]. *PACE* 1998; 21: 831.
  43. Shinagawa K, Mitamura H, Takeshita A, Sato T, Kanki H, Takatsuki S et al. Determination of refractory periods and conduction velocity during atrial fibrillation using atrial capture in dogs: direct assessment of the wavelength and its modulation by a sodium channel blocker, pilsicainide. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 246-253.
  44. Wang Z, Pagé P, Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. *Circ Res* 1992; 71: 271-287.
  45. Wang Z, Feng J, Nattel S. Idiopathic atrial fibrillation in dogs: electrophysiologic determinants and mechanisms of antiarrhythmic action of flecainide. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 277-286.
  46. Wang J, Feng J, Nattel S. Class III antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation: differences in reverse use dependence and effectiveness between d-sotalol and the new antiarrhythmic drug ambasilide. *Circulation* 1994; 90: 2032-2040.
  47. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, Vanderlugt JT. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Circulation* 1996; 94: 1613-1621.
  48. Falk RH, Pollak A, Singh SN, Friedrich T. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 385-390.
  49. Benditt DG, Williams JH, Jin J, Deering TF, Zucker R, Browne K et al. Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1999; 84: 270-277.
  50. Cosío FG. Oral d,l-sotalol in atrial fibrillation and/or flutter. *Am J Cardiol* 2000; 85: 132.
  51. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210-1216.
  52. Gillis AM, Wyse DG, Connolly SJ, Dubuc M, Philippon F, Yee R et al. Atrial pacing periblation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 2553-2558.
  53. Bayés de Luna A, Cladellas M, Oter R, Torner P, Guindo J, Martí V et al. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J* 1988; 9: 1112-1118.
  54. Mabo P, Paul V, Jung W, Cementy J, Bouhour A, Daubert JC. Batrial synchronous pacing for atrial arrhythmia prevention: the SYMBIAPACE study [resumen]. *Eur Heart J* 1999; 20 (Supl): 4.
  55. Hoffmann E, Lewalter T, Ruitter J, Edvardsson N, Camm J. Aft-herapy study phase 1: onset mechanisms [resumen]. *PACE* 1999; 22 (Supl A): 86.
  56. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Stone CM, Byung-Chul CH, Cain ME et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 569-583.
  57. Lozano IF, Ugarte J, Márquez J, Gallego J, Sanmartín M, Bautista A et al. Técnica de *maze* para el tratamiento de la fibrilación auricular: experiencia inicial. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 901-907.
  58. Jessurun ER, Van Hemel NM, Defauw JAMT, Stofmeel MAM, Kelder JC, De la Riviere AB et al. Results of maze surgery for lone paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 1559-1567.
  59. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Gencel L, Pradeu V, Garrigues S et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 1132-1144.
  60. Ernst S, Schlüter M, Ouyang F, Khanedani A, Cappato R, Hebe J et al. Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation* 1999; 100: 2085-2092.
  61. Gaita F, Riccardi R, Calò L, Scaglione M, Bargeroglio L, Antolini R et al. Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation: electrophysiological findings and ablation results. *Circulation* 1998; 97: 2136-2145.
  62. Natale A, Leonelli F, Beheiry S, Newby K, Pisano E, Potenza D et al. Catheter ablation approach on the right side only for paroxysmal atrial fibrillation therapy: long-term results. *PACE* 2000; 23: 224-233.
  63. Wellens HJJ, Lau C-P, Lüderitz B, Adhtar M, Waldo AL, Camm AJ et al. Atrioverter: an implantable device for the treatment of atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98: 1651-1656.
  64. Tomassoni G, Newby KH, Kearney MM, Brandon MJ, Barold H, Natale A. Testing different biphasic wavenorms and capacitances: effect on atrial defibrillation threshold and pain perception. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 695-699.
  65. Wolpert C, Jung W, Schimpf R, Spehl S, Herwig S, Lewalter T et al. Two-year-follow-up of patients with a combined dual chamber atrial and ventricular defibrillator reveals a high incidence of atrial arrhythmias with short episode duration and strongly suggests a benefit of atrial antitachycardia pacing [resumen]. *PACE* 2000; 23: 571.
  66. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997; 336: 905-911.
  67. Brugada R. Fibrilación auricular: ¿la solución está en los genes? *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 367-367.
  68. Thomas SA, Schuessler RB, Saffitz JE. Connexins, conduction, and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 608-611.
  69. Yue L, Melyk P, Gaspo R, Wang Z, Nattel S. Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1999; 84: 776-784.