

ARRITMIAS/MARCAPASOS

Estudio macro y microscópico de la arteria coronaria derecha tras ablación con catéter y radiofrecuencia del istmo cavotricuspídeo en un modelo experimental

Antonio H. Madrid, José M. González Rebollo, José M. del Rey, Gonzalo Peña, Asunción Camino, Charo Vázquez^a, Fernando Palacios^a, Mónica García-Cosío^a, Ariel Socas, Carlos Correa^b, Ana O. Chércoles^b, Alberto Palmeiro Uriach y Concepción Moro

Servicio de Cardiología. Unidad de Arritmias. ^aServicio de Anatomía Patológica.

^bServicio de Cirugía Experimental. Hospital Ramón y Cajal. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Madrid.

Introducción y objetivos. La arteria coronaria derecha está localizada en el surco auriculoventricular, justo por debajo de la zona de ablación del flúter, el istmo cavotricuspídeo. Hasta el momento, con el uso de catéteres estándar de radiofrecuencia no se han descrito complicaciones significativas, pero aproximadamente en un 10% de los pacientes no se consigue la ablación. El uso de catéteres irrigados, al crear una lesión más profunda, en teoría podría dañar el árbol coronario.

Métodos. Analizamos el efecto de la ablación del istmo cavotricuspídeo con radiofrecuencia sobre la anatomía patológica del istmo y la arteria coronaria, empleando de forma aleatorizada 2 catéteres: uno de ellos estándar y uno irrigado. Realizamos ablación del istmo cavotricuspídeo en 16 animales (cerdos). No hubo problemas clínicos ni modificaciones del segmento ST durante la ablación. El corazón fue explantado a la semana.

Resultados. El examen macroscópico demostró integridad anatómica de la arteria coronaria derecha rodeada de la grasa del surco auriculoventricular, a través de todo el istmo. El análisis microscópico de la pared coronaria puso de manifiesto un infiltrado inflamatorio en la grasa epicárdica, que alcanzó en 14 casos la adventicia de la arteria coronaria, sin producir necrosis. Este infiltrado se extendió focalmente a la muscular media en 2 casos, sin alcanzar el endotelio. Se observó necrosis en la pared de una vena epicárdica en un caso, con su interior trombado.

Conclusiones. A pesar de la proximidad de la arteria coronaria derecha a las lesiones del istmo, no hemos observado necrosis en ningún caso. Sin embargo, hemos apreciado signos inflamatorios que han alcanzado focalmente la capa media. La pared venosa es susceptible de

lesión con radiofrecuencia. Esto podría ser explicado por el distinto flujo sanguíneo en cada vaso.

Palabras clave: Radiofrecuencia. Ablación. Aleteo auricular.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 693-702)

Macroscopic and Microscopic Study of the Right Coronary Artery After Radiofrequency Catheter Ablation of Cavotricuspid Isthmus in an Experimental Model

Introduction and objectives. The right coronary artery (RCA) is found in the AV groove, just below the ablation target of atrial flutter, the cavotricuspid isthmus (ICT). After radiofrequency (RF) ablation with standard catheters, there have been no reports of complications, but it may not be successful in 10% of the cases. However, the use of irrigated tip catheters, which create deeper lesions, might potentially damage the coronary tree.

Methods. We analyzed the effects of ICT RF ablation on the coronary tree, with macroscopic and microscopic anatomopathological study. Ablation on ICT was performed using an irrigated tip catheter in 16 pigs and was randomly compared with a standard ablation catheter. There were no clinical problems, modifications of ST or new arrhythmias during the ablation. The heart was extracted at 1 week.

Results. The macroscopic study demonstrated that the right coronary artery was preserved, along the ICT, surrounded by the epicardial fat. The microscopic study showed an inflammatory reaction in the epicardial fat that reached the adventitia of the coronary artery, but never produced necrosis in 14 cases. The muscular wall of the artery had signs of focal inflammation without endothelium involvement in 2 cases. However, we found a subepicardial vein completely damaged by the radiofrequency.

Conclusions. Although the right coronary artery is located just below the isthmus, no necrosis was observed in any case. However, there was an inflammatory reac-

Este trabajo obtuvo un accésit del Premio de la Fundación Española del Corazón 2000 a la mejor comunicación del Congreso Nacional celebrado en Granada en octubre del 2000.

Correspondencia: Dra. C. Moro.
Unidad de Arritmias. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,100. 28034 Madrid.
Correo electrónico: cmoro@hrc.insalud.es

Recibido el 2 de noviembre del 2000.

Aceptado para su publicación el 22 de enero del 2001.

ABREVIATURAS

ACD: arteria coronaria derecha.
AV: auriculoventricular.
ECG: electrocardiograma.
ICT: istmo cavotricuspidé.
RF: radiofrecuencia.
VT: válvula tricúspide.

tion that focally reached the muscular wall. The veins may be damaged in RF ablation, perhaps due to the different blood flow of each vessel.

Key words: *Radiofrequency. Catheter ablation. Atrial flutter.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 693-702)

INTRODUCCIÓN

La ablación por radiofrecuencia (RF) es un tratamiento muy eficaz para el aleteo auricular típico, dirigido a la región del istmo septal o lateral entre la válvula tricúspide y la vena cava inferior o la válvula de Eustaquio¹⁻³. El objetivo del procedimiento de ablación es lograr el bloqueo bidireccional del istmo. Sin embargo, hay un grupo de pacientes en quienes la ablación del istmo cavotricuspidé (ICT) con catéteres estándar de punta de 4 mm no se puede conseguir y al menos un 10% de los pacientes tienen recurrencias posteriores, después de haberse logrado el bloqueo agudo completo del ICT⁴⁻⁷.

Hay múltiples razones para la resistencia a los catéteres estándar: que el miocardio en la zona del istmo tenga un grosor mayor del habitual y, por tanto, que las lesiones no sean transmurales, que sean transitorias o bien la propia topografía del lugar (recesos muy amplios)⁸⁻¹¹. Esto puede conducir a líneas de bloqueo incompletas o a lesiones transitorias. Todas estas razones son una limitación de los catéteres estándar, debido al pequeño tamaño de la lesión creada con ellos. Por este motivo se han utilizado varios diseños de catéteres para la búsqueda de un método de ablación más efectivo¹²⁻¹⁸. De ellos, se ha propuesto que los catéteres con punta irrigada, al crear mayores lesiones y más profundas, pueden ser útiles para la ablación del aleteo auricular¹⁹⁻²⁶. Sin embargo, al realizar lesiones más profundas se corre el riesgo de poder dañar la arteria coronaria derecha (ACD) en su paso por debajo del istmo, en el interior de la grasa del surco AV, ya que la profundidad a la que se encuentra habi-

tualmente es menor que la distancia teórica de muchas lesiones descritas provocadas por los catéteres irrigados, con energías de empleo común en la clínica humana²⁷.

El propósito de este estudio fue comparar la ablación realizada utilizando catéteres con punta irrigada con la efectuada mediante catéteres estándar, analizando posteriormente las características anatómicas subagudas de las lesiones creadas y el árbol coronario postablación, en un modelo experimental en el cerdo. El animal de experimentación elegido fue el cerdo debido a múltiples razones, entre las que destacan su tamaño similar al humano, lo que facilita el empleo de las mismas técnicas y catéteres, la propia experiencia del grupo en este animal y las facilidades de nuestro animalario y servicio de veterinaria para su manejo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Preparación experimental

El protocolo experimental fue aprobado por el comité de ética del hospital y siguió las guías estándar para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Se anestesiaron 16 cerdos con 25 mg/kg de pentobarbital sódico intravenoso, se intubaron endotraquealmente y recibieron ventilación mecánica con aporte de oxígeno. La anestesia general se mantuvo con isoflurano al 2-3%. Se introdujeron vainas hemostáticas por la vena yugular y la vena femoral derechas. El ECG de superficie y los electrogramas intracardíacos se visualizaron y grabaron en un polígrafo multicanal (Cardiac Pathways Corp., Sunnyvalley, CA, EE.UU.). Se registraron cualquier cambio en el estado clínico y las modificaciones del segmento ST, así como la incidencia de arritmias durante y después del procedimiento.

Estudio electrofisiológico

Se empleó un catéter electrodo Halo de 20 polos (Cordis-Webster con intervalos 2-7-2 mm) para valorar la activación del anillo tricúspide durante la estimulación auricular. La posición correcta del catéter Halo se comprobó en la posición oblicua anterior izquierda a 45°. Se registraron electrogramas de la aurícula derecha lateral y del septo auricular. Previo a la ablación, el mapeo de la secuencia de activación auricular se realizó en ritmo sinusal y durante estimulación auricular a longitudes de ciclo de 300-500 ms a cada lado del istmo. El bloqueo del istmo se documentó por la secuencia de activación auricular con estimulación auricular a ambos lados del istmo, antes y después de 30 min de finalizar el procedimiento de ablación.

Catéteres de ablación y generadores de radiofrecuencia

La ablación por radiofrecuencia estándar se realizó con un catéter con punta deflectable de 4 mm, calibre 7 Fr, modelo Marinr (Medtronic Inc., Minneapolis, EE.UU.). El generador de radiofrecuencia fue un Atrak de Medtronic. La aplicación se realizó con modo de control de temperatura, con una temperatura diana de 70 °C. El catéter de punta irrigada fue un deflectable de calibre 7 Fr, con punta de 4 mm modelo Chilli® (Cardiac Pathways Corp, Sunnyvalley, CA, EE.UU.). La luz central de este catéter contiene dos canales para la circulación de la solución salina. Durante la aplicación de radiofrecuencia, la bomba de infusión (modelo 8004, Cardiac Pathways) hizo circular solución salina a través del electrodo con un flujo de 36 ml/min. El medio de enfriamiento fue solución salina normal heparinizada (0,9%) a temperatura ambiente. Elegimos una potencia media de 25 W (que empleamos más frecuentemente en el humano) y máxima de 50 W (para observar lesiones a la máxima energía proporcionada por este generador) con el fin de realizar la ablación con este catéter, de forma aleatorizada.

Protocolo de ablación por radiofrecuencia

Los dos tipos de catéteres de ablación (estándar y catéter enfriado) se eligieron de forma aleatorizada. Los catéteres se avanzaron hasta el ventrículo derecho bajo guía radioscópica. El contacto catéter-tejido se evaluó con radioscopia. Se realizó una línea de lesiones secuenciales comenzando en el anillo valvular tricúspideo con la retirada escalonada del catéter hasta la vena cava inferior, intentando siempre la ablación lateral del istmo. Los sitios secuenciales de la aurícula para realizar la ablación fueron cuidadosamente seleccionados observando la morfología y amplitud de los potenciales registrados en el par distal de electrodos del catéter de ablación. El objetivo fue realizar una única línea continua de ablación en el ICT, con cada catéter en cada animal. El éxito de la ablación se documentó por la demostración de una línea de bloqueo bidireccional de la conducción por el istmo entre el anillo tricúspideo y la vena cava inferior.

La corriente de radiofrecuencia se aplicó entre el electrodo distal del catéter de ablación y un parche adhesivo externo. La aplicación se interrumpió si se observaba un incremento en la impedancia o la temperatura. Para cada ablación, el voltaje, corriente, temperatura e impedancia se monitorizaron de forma continua y se registraron. Inmediatamente después de la ablación se registraron la frecuencia cardíaca y el electrograma del sitio de ablación. El ECG de superficie de 12 derivaciones se analizó durante y después de cada aplicación de energía, así como al final del procedimiento para monitorizar los cambios del segmen-

to ST. Tras la retirada de los catéteres, la punta se examinó cuidadosamente para comprobar evidencias de coágulo o carbonización.

Estudio anatomopatológico

Los especímenes de corazón se extrajeron después de una semana, para valorar los cambios subagudos. Después de examinar la superficie epicárdica para verificar la presencia de posibles lesiones transmurales, la aurícula derecha se abrió y se examinó con cuidado. Cada lesión se examinó para analizar el aspecto macroscópico y la presencia de trombos en el lado endocárdico. Se analizó el tejido para medir la dimensión de la lesión, la extensión del daño por ablación, la contigüidad de lesión, la transmuralidad y evidencia de daño pericárdico o vascular. La relación entre la ACD y el istmo ablacionado fue cuidadosamente analizada. Medimos la distancia más corta entre la ACD y el endocardio ablacionado, el espesor del músculo auricular justo encima de la ACD, y la distancia entre el endocardio encima de la ACD y la inserción de la válvula tricúspide. Tras el examen macroscópico, el corazón se fijó en formol neutro al 10% hasta la realización del examen microscópico. El istmo se incrustó entonces en un bloque de parafina, cortado en rodajas de 3,5 µm de espesor y teñidas con hematoxilina-eosina, y orceína para analizar las fibras elásticas, y fue analizado con el microscopio óptico posteriormente.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar. Para comparar las variables discretas se utilizó el test de la χ^2 . La correlación entre distintas variables se realizó con el test de Pearson. Las diferencias de medias entre variables cuantitativas con distribución normal se analizaron con el test de la t de Student. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

No hubo diferencias significativas en el peso de los animales en cada grupo (35 ± 5 estándar frente a 34 ± 6 kg irrigados). El peso de los corazones no fue tampoco diferente entre ambos grupos: 212 ± 54 g, $145-245$ g para estándar y 205 ± 28 g, $152-250$ g para irrigados.

Datos de la ablación

La duración total del procedimiento (47 ± 18 estándar, 35 ± 19 min para irrigados) y el tiempo de escopia (14 ± 8 estándar, 14 ± 5 min irrigados), así como el número de aplicaciones ($7,3 \pm 3$ estándar, $7,5 \pm 4,4$ min irrigados), no fueron diferente en cada grupo (ta-

TABLA 1. Resultados de la ablación del istmo en el modelo experimental.

Catéter estándar frente a irrigado

	Irrigado	Estándar	p
Duración del procedimiento (min)	35 ± 19	47 ± 18	0,117
Tiempo de escopia (min)	14 ± 9	14 ± 5	0,474
Número de aplicaciones de radiofrecuencia	7 ± 2	7 ± 4	0,475
Éxito agudo en el bloqueo del istmo	8/8 (100%)	4/8 (50%)	0,004

TABLA 2. Parámetros de la ablación con radiofrecuencia

	Irrigados	Estándar	p
N.º total de aplicaciones de radiofrecuencia	58	61	0,332
Temperatura media (°C)	35 ± 7	62 ± 6	< 0,001
Energía (W)	39 ± 12	22 ± 13	< 0,001
Impedancia (ohmios)	95 ± 12	97 ± 16	0,275
Aumentos de impedancia (n.º)	8-50 W 2-25 W	0	< 0,001
Aumentos de temperatura (n.º)	5-50 W	0	< 0,001
Coágulo/carbonización	0 (0%)	6/61 (9,8%)	< 0,001
Cratering	1-50 W	2	0,428

bla 1). Como se indicó previamente, el propósito de este estudio experimental fue crear una sola línea, no repetir múltiples aplicaciones en el mismo sitio.

Se realizaron un total de 139 aplicaciones de radiofrecuencia en los 16 animales, empleando los dos catéteres (58 irrigados, 61 estándar). Se observó un aumento brusco de impedancia en ambos casos, que en los catéteres irrigados se produjo a una temperatura mucho menor que con los catéteres estándar. Se observaron 17 (12,2%) interrupciones prematuras de la aplicación debidas a: aumento de impedancia en 10 (10 con irrigados), dos por baja impedancia (dos estándar), cinco por aumento de temperatura (cinco irrigados) y cinco por desplazamiento del catéter (dos irrigados, tres estándar). Cuando se emplearon energías de 25 vatios, con los catéteres irrigados, sólo observamos dos aumentos de impedancia bruscos (8%); en cuanto al resto, 8 de 10 se observaron con 50 vatios ($p < 0,001$). Se escuchó un *plop* en 2 de 139 aplicaciones (1,4%). Se encontraron restos de coágulo en la superficie de la punta del catéter tras 6 aplicaciones del catéter estándar y tras ninguna con catéteres irrigados. La temperatura alcanzada con los catéteres estándar se consideró adecuada (62 ± 6 °C) y superior a la registrada con los catéteres irrigados (34 ± 7 °C). Sin embargo, la energía liberada con los catéteres irrigados fue superior (39 ± 12 W) a la liberada con los catéteres estándar (22 ± 13 W). La impedancia media no fue diferente significativamente (97 ± 16 ohmios estándar, 95 ± 12 ohmios irrigados) (tabla 2).

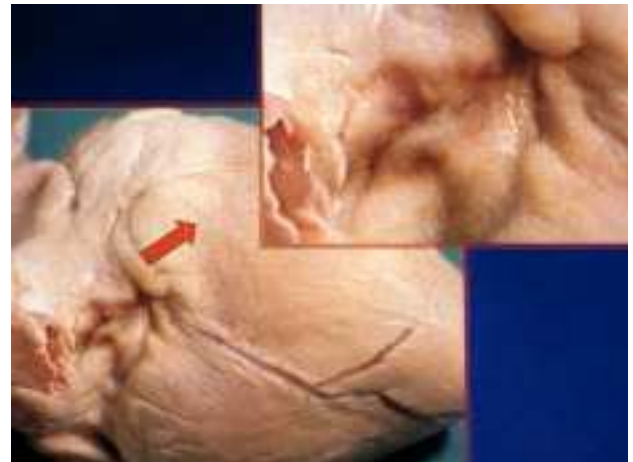


Fig. 1. Superficie externa cardíaca, en el istmo cavotricuspidé. Se observa una lesión blanquecina-rojiza de bordes geográficos con unas dimensiones de $2,5 \times 0,7$ cm. Adyacente, por debajo de la lesión, sale desde la grasa del surco AV la arteria descendente posterior, en la que no se observan alteraciones macroscópicas. Esta lesión se produjo con un catéter irrigado y potencia de 50 W.

No hubo complicaciones significativas durante o tras el procedimiento, evaluadas clínicamente y con electrocardiograma de 12 derivaciones, ni evidencia de isquemia miocárdica aguda o arritmias. Por tanto, el riesgo de que los animales sufrieran una trombosis aguda coronaria sería muy raro y puede descartarse en nuestra serie. Ninguno de los animales presentaba derrame pericárdico cuando se extrajo el corazón.

En 12 cerdos se consiguió bloqueo completo bidireccional del istmo tras realizar la primera línea de ablación, documentado mediante la secuencia de activación del anillo tricúspide con estimulación auricular (ocho ablacionados con el catéter irrigado y cuatro con el catéter estándar). En 2 animales, se documentó persistencia de conducción lenta a través del ICT (con catéter estándar).

Análisis anatomopatológico macroscópico

Cuando la lesión del miocardio auricular era totalmente transmural se podía observar, en el aspecto epicárdico del corazón, lo que ocurrió en 14 casos. Se apreciaba una lesión blanquecina-rojiza de bordes geográficos con unas dimensiones variables. Por debajo de dicha lesión salía, desde la grasa del surco AV, la coronaria derecha, dando lugar posteriormente a la arteria descendente posterior, en la que no se observaban alteraciones macroscópicas. En la figura 1 se expone una lesión de estas características producida con un catéter irrigado y potencia de 50 W.

Tras la apertura de la aurícula derecha en su cara posterior se analizaron las lesiones y se documentaron las dimensiones anatómicas del istmo. Las dimensiones medias del istmo fueron: 22 ± 7 mm en longitud, con un espesor máximo en la zona de la lesión de $4,25 \pm$

TABLA 3. Parámetros anatómicos relacionados con la arteria coronaria en el istmo cavotricuspidé

Parámetros	Irrigados	Estándar	p
Distancia ACD-endocardio (mm)	5,7 ± 2,3	5,6 ± 1,6	0,410
Grosor miocardio, sobre ACD (mm)	3,7 ± 1,3	3,7 ± 0,8	0,392
Distancia ACD-VT (mm)	6,1 ± 1,5	5,8 ± 2	0,456
Signos inflamatorios en adventicia	8	6	0,130
Alteraciones elástica externa	2	0	0,130
Inflamación focal en la capa media	2	0	0,130
Alteración elástica interna	0	0	NS
Inflamación endotelial	0	0	NS

ACD: coronaria derecha; VT: válvula tricúspide.

0,91 mm. Se valoró la lesión lineal a través del ICT en todos los animales. Esta línea era anatómicamente completa en 10 animales (cuatro estándar y seis irrigados). La lesión era por completo transmural en 14 animales. La lesión subaguda aparecía como una región rojiza, de bordes geográficos claramente delimitada del endocardio sano adyacente, con una depresión ligera. Las lesiones provocadas por los catéteres irrigados tenían unas dimensiones en superficie superiores a las provocadas con catéteres estándar (4 ± 2 mm de anchura para estándar frente 7 ± 3 mm para irrigados). No se identificó ningún trombo mural en lesión alguna, ni tampoco perforación miocárdica. La superficie endocárdica estaba preservada en 13 animales y con *cratering* (disrupción de la superficie endocárdica) en 3 animales (dos con estándar, uno irrigado). En 3 animales (dos con catéter irrigado y uno con catéter estándar) las lesiones se extendieron a la base del ventrículo derecho. No se observaron alteraciones estructurales en la válvula tricúspide.

Análisis microscópico

La imagen histológica era similar en todos los casos, con áreas extensas de necrosis de coagulación del músculo estriado auricular, con un infiltrado inflamatorio rodeando las zonas necróticas, constituido por linfocitos, células plasmáticas, monocitos y macrófagos, con neutrófilos y algún eosinófilo y reacción granulomatosa con presencia de células gigantes. En 3 casos, la reparación se observó más fibroblástica. El citoplasma en la zona de ablación se encontraba condensado, hipereosinófilo, en las tinciones de hematoxilina-eosina, con retracción nuclear y signos de apoptosis. Se observó una homogeneización del citoplasma y pérdida de las estrías transversales del miocito, con picnosis o pérdida de los núcleos y focos de desintegración celular. Esta necrosis es distinta de la necrosis en bandas, que presenta estriaciones en el citoplasma debidas a la contractura del sarcolema. Entre ellas se observan células inflamatorias de tipo monocitario y macrófago, para fagocitar los restos de las

fibras miocárdicas. Se aprecia edema entre las fibras necrosadas. Ocasionalmente, se observó vasculitis de pequeño vaso en las zonas más inflamadas, con necrosis fibrinoide de la pared.

Evaluación macroscópica de la arteria coronaria derecha

Se realizó una sección longitudinal del surco AV derecho para observar cómo se extendía la lesión desde el sitio endocárdico de ablación a la ACD. En todos los animales, la ACD se encontraba justo por debajo del ICT ablacionado, rodeada de la grasa epicárdica. La distancia media entre la ACD y la superficie endocárdica ablacionada era de $5,7 \pm 1,9$ mm, y el grosor medio del miocardio auricular por encima de la coronaria de $3,7 \pm 1,0$ mm. Tres (18%) de los animales tenían una distancia endocardio-coronaria inferior o igual a 4 mm (tabla 3). El grosor de la almohadilla grasa, en el surco AV, interpuesta entre la superficie epicárdica auricular y la propia coronaria era variable en cada caso, oscilando entre 2 y 8 mm. En ninguna arteria se observó daño o alteración visible macroscópicamente, aunque la lesión era por completo transmural justo por encima, en el miocardio auricular. No se detectó en ningún caso la presencia de trombosis oclusiva, suboclusiva ni mural.

Evaluación microscópica de la arteria coronaria

La sección microscópica de la arteria coronaria puso de manifiesto la disposición normal de una arteria muscular, con íntima, media y adventicia. Se observaba un infiltrado inflamatorio en la grasa epicárdica que rodeaba la arteria coronaria, que alcanzaba en 14 casos (todos los transmurales) la adventicia de la arteria coronaria, pero sin que se apreciara necrosis; se observó cierta desestructuración de dicha capa adventicia por el infiltrado inflamatorio (fig. 2). Éste era de predominio linfomonocítico (linfocitos, monocitos, algún macrófago), con formación de pequeños microabscesos (constituídos de polimorfonucleares). La capa muscular de la arteria presentaba infiltrado inflamatorio con carácter focal, en su porción más cercana a la adventicia en tan sólo 2 casos, también sin ningún signo de necrosis. En estos casos, la lámina elástica externa se observaba de forma desestructurada, debido a la presencia del infiltrado inflamatorio. Se apreciaron zonas de fibrosis en la adventicia de la arteria coronaria derecha en 2 casos, con localización preferente alrededor de la propia coronaria, así como alrededor de pequeñas arteriolas.

No se observó ningún foco de necrosis en la grasa epicárdica. Las células inflamatorias se disponían alrededor de los lobulillos grasos, sin producir necrosis de los mismos. Los adipocitos eran bastante uniformes y



Fig. 2. Preparación microscópica del miocardio auricular ablacionado (tinción de hematoxilina-eosina, $\times 10$). Vista del miocardio auricular en continuidad al epicardio con la arteria coronaria derecha. Está cortada en el istmo cavotricuspidé. Se observa en el seno del epicardio, en la grasa del surco AV, la arteria coronaria derecha. En la porción más externa del miocardio auricular se aprecia una zona de necrosis con una disposición irregular patológica de las fibras miocárdicas en la periferia de dicha lesión. Hay cierta fibrosis en la adventicia de la arteria coronaria derecha y un infiltrado inflamatorio que se extiende a la grasa epicárdica. Este infiltrado inflamatorio afectaba focalmente a la capa media. No se observa ningún foco de necrosis en la pared arterial ni en la grasa epicárdica. En el endotelio no se aprecian alteraciones patológicas. Obsérvense en el interior de la propia grasa epicárdica arteriolas y vénulas epicárdicas, acompañando a la coronaria derecha en las que no se observaban alteraciones histológicas significativas.

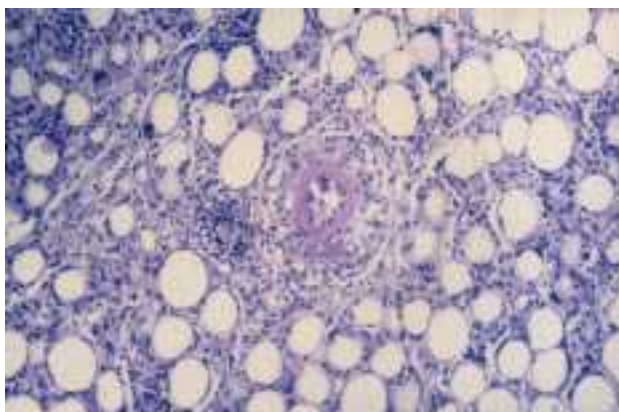


Fig. 3. Vista a mayor aumento ($\times 40$). Detalle del infiltrado inflamatorio en la grasa epicárdica. Dicho infiltrado es de predominio linfomonocítico (linfocitos, monocitos, algún macrófago), con formación de pequeños microabscesos (constituidos de polimorfonucleares). Las células inflamatorias se disponen alrededor de los lobulillos grasos, sin producir necrosis de los mismos. Los adipocitos son bastante uniformes, sin que se observen histiocitos espumosos, como sería característico si hubiera necrosis grasa. En el centro del campo se observa una arteriola de pequeño tamaño, en la que está afectada exclusivamente la adventicia. La luz de la arteriola está revestida por las células endoteliales, con los núcleos de las mismas de aspecto normal. En el interior de la misma se observan los elementos formes de la sangre, hematíes y algún polimorfonuclear.

no se apreciaban histiocitos espumosos, como sería característico si hubiera habido necrosis grasa (fig. 3). En el interior de la propia grasa epicárdica se observa-

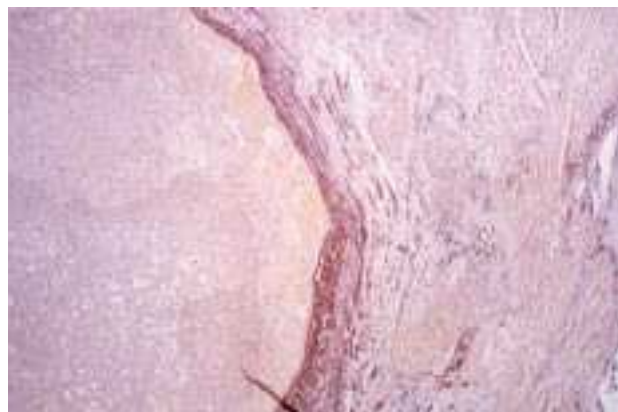


Fig. 4. Preparación teñida con orceína para resaltar las fibras elásticas. En esta imagen se observa un detalle de la pared de una vena a gran aumento. En él llaman la atención el desdoblamiento y la frecuente disrupción de la elástica, que incluso se extiende por el espesor de la capa media. Alrededor de la vena se encuentra el miocardio auricular desestructurado.

ban las arteriolas y vénulas epicárdicas acompañando a la coronaria derecha, en las que no se apreciaron alteraciones histológicas significativas, salvo en un caso, con necrosis de la vena. Una vena de mediano tamaño, epicárdica, cercana a una lesión, resultó completamente necrosada en sus 3 capas, como se observa en la figura 4, que es una preparación teñida con orceína para resaltar las fibras elásticas. En el endotelio de la arteria no se observaron alteraciones patológicas en ningún caso.

DISCUSIÓN

La ablación con catéter por radiofrecuencia del aleteo auricular

Desde la introducción, en 1982, de la ablación con catéter de las arritmias cardíacas²⁸, el desarrollo tecnológico y los excelentes resultados obtenidos han hecho posible que se hayan ampliado las indicaciones de esta técnica, siendo el tratamiento curativo de elección en gran número de arritmias cardíacas y una opción terapéutica alternativa o paliativa en otros casos.

Cosío et al²⁹ propusieron la aplicación de energía de radiofrecuencia secuencialmente en el istmo entre la vena cava inferior y la válvula tricúspide. Aunque la ablación por catéter del aleteo auricular típico es un procedimiento establecido, la compleja estructura anatómica y las variaciones del ICT pueden dificultar algunos casos. La ablación por radiofrecuencia es apropiada no solamente en pacientes con aleteo auricular refractario al tratamiento farmacológico, sino también en aquellos que desean una alternativa a los fármacos antiarrítmicos o a la cardioversión eléctrica^{30,31}.

Algunas porciones del circuito del aleteo auricular típico en el ICT pueden estar próximas al epicardio,

más allá de la profundidad de penetración de las lesiones por radiofrecuencia estándar. La topografía local es también importante: puede haber una compleja anatomía del istmo, recesos grandes donde puede no haber un buen enfriamiento convectivo y, por tanto, una limitada entrega de energía. Cuando encontramos a un paciente que es resistente a la ablación por radiofrecuencia estándar hay varias alternativas terapéuticas: repetición de las líneas en una zona más septal o lateral, aplicación de múltiples lesiones, o bien tratar de identificar los *gaps* analizando la presencia de dobles potenciales en la línea de ablación⁴.

Estudios experimentales previos han demostrado que empleando catéteres de punta irrigada se consiguen lesiones más profundas y anchas^{18-25,31-33}. La irrigación de la punta con solución salina mantiene una pequeña *interface* electrodo-tejido, permitiendo una mayor entrega de energía de radiofrecuencia y lesiones más profundas. La lesión creada por los catéteres de punta irrigada puede alcanzar más de 10 mm en diámetro y profundidad. Las ventajas potenciales de los catéteres de punta irrigada en el tratamiento del aleteo auricular podrían incluir una ablación más rápida del istmo, con menor tiempo de fluoroscopia (y sus riesgos inherentes), una mayor tasa de éxito (menos *gaps* y más pequeños) y, posiblemente, un número reducido de recurrencias de aleteo auricular³⁴. Para expandir el uso de los catéteres irrigados, un problema importante a evaluar previamente es la posible afección coronaria, dada la anatomía del istmo y la posición de la arteria coronaria derecha en el surco AV derecho. La arteria coronaria derecha está ubicada justo debajo del istmo, rodeando la unión auriculoventricular derecha, y las lesiones mayores creadas con estos catéteres podrían potencialmente dañarla²⁷.

Hay distintas técnicas para el enfriamiento activo de la punta del catéter. El sistema de lumen cerrado («enfriado»), en el que el circuito está completamente dentro de la punta del catéter enfriado, y el sistema de lumen abierto («propiamente irrigado») en el que la solución salina fluye fuera de la punta del catéter hacia la sangre del paciente. Estudios experimentales han demostrado que usando ambos tipos de catéteres de punta irrigada²¹ se obtienen con seguridad lesiones más profundas y más anchas. El centro de calentamiento máximo se mueve a mayor profundidad en el miocardio y la transmuralidad se logra mucho más fácilmente, sin aumentar la incidencia de erosión endotelial. Una desventaja importante es la pérdida de mediciones válidas de la temperatura, ya que ésta se mide en la superficie. El sensor de temperatura ubicado dentro del electrodo no reflejará la *interface* electrodo-tejido o la temperatura tisular debido a los efectos refrigerantes de la irrigación salina del electrodo. La temperatura reflejada es la del electrodo refrigerado, no la tisular. De todas formas, el registro de la tempe-

ratura desde el electrodo durante la aplicación de la corriente de radiofrecuencia asegura que el flujo de irrigación está mantenido.

Dimensiones anatómicas del istmo cavotricuspidé y su relación con la ablación

Tabuchi et al³⁵ publicaron una serie de ablación lineal del istmo entre la vena cava inferior y el anillo tricuspídeo para el tratamiento del aleteo auricular en un modelo canino (11 perros). Estos autores realizaron la ablación con un catéter estándar 7 Fr, 4 mm (catéter Elecath). La longitud media del istmo en esta serie fue de 11 mm (rango, 9-15) y el espesor promedio del músculo auricular fue de 2 mm (rango, 1,7-2,2). Los autores produjeron lesiones transmuralas en todos los animales. No obstante, debemos recordar que los animales eran perros, con un músculo del miocardio auricular más fino que el usualmente encontrado en seres humanos (que puede ser hasta 10 mm)^{9,10}. Existen considerables variaciones en la anatomía humana de la pared auricular y del ICT. La longitud del istmo inferior puede variar desde 19 a 40 mm y el espesor del músculo auricular puede ser de hasta 9-10 mm^{9,10}. Considerando que las lesiones típicas creadas durante la ablación por radiofrecuencia con catéter estándar no son usualmente mayores de 5-7 mm^{13,14}, un miocardio del istmo de mayor espesor que el habitual puede dificultar la producción de una lesión completa transmural.

En el paciente con aleteo auricular, la longitud del ICT puede ser mayor, más de 3 cm en pacientes con aleteo auricular, según describen Cabrera et al¹⁰ y, por lo tanto, la ablación por radiofrecuencia de un sitio específico con un catéter estándar con electrodo distal grande puede ser insuficiente para eliminar el circuito. El catéter de punta irrigada crea lesiones más grandes y profundas, y reduce la necesidad de líneas extra para conseguir el bloqueo del ICT³⁶. Esto se corresponderá probablemente en el futuro con menores recurrencias de aleteo auricular, menor tiempo total del procedimiento y reducción del tiempo de exposición a fluoroscopia y, por tanto, a radiación. En 12 animales se consiguió bloqueo del istmo. Sin embargo, en sólo 10 se vio una línea anatómicamente completa. En 2 casos, con catéter de punta irrigada se consiguió el bloqueo completo del istmo con la línea anatómicamente incompleta. Esta discrepancia anatómico-electrofisiológica puede ser otro factor que influya en la alta tasa de recurrencia postablación del aleteo en comparación con la de otras arritmias, a pesar de que se ha demostrado bloqueo del istmo al terminar el procedimiento. Las lesiones mayores y más profundas pueden, al menos teóricamente, ser peligrosas en algunos casos, y sentimos una fuerte necesidad de ser más cuidadosos que con los catéteres estándar.

Alteraciones macroscópicas y microscópicas de los vasos coronarios

La proximidad de la arteria coronaria derecha advierte de la posibilidad de daño directo o indirecto. En nuestro estudio observamos la afectación por el infiltrado inflamatorio procedente de la grasa perilésion miocárdica de la propia adventicia coronaria y focalmente de la capa media. Sin embargo, en ningún caso se documentó necrosis en ninguna capa, ni fenómenos estenóticos de la coronaria. Algunos autores han postulado, para explicar la baja incidencia de eventos isquémicos clínicos tras la ablación del ICT, que la adventicia y el tejido conectivo en general podrían proteger a la arteria. Otra explicación es que la arteria puede estar protegida por el elevado flujo sanguíneo, conservando la pared arterial fría, cuando el tejido circundante es calentado. Otra hipótesis alternativa podría ser que el tejido adiposo que rodea a la arteria en el interior del surco AV podría dificultar el calentamiento de la arteria.

Complicaciones de la ablación con radiofrecuencia en la bibliografía

Tras la ablación con radiofrecuencia se han descrito distintas complicaciones, relacionadas en su mayoría con la propia técnica de cateterización vascular y en menor número con la propia energía de radiofrecuencia³⁷⁻³⁹. Estas complicaciones dependen en gran parte de la propia experiencia del equipo de electrofisiólogos y del operador, y se reducen de forma considerable tras la llamada curva de aprendizaje. Una de las series más recientes que ha descrito las complicaciones de la ablación con radiofrecuencia es la de Calkins et al³⁸, pero en ella no se incluyó la ablación de aleteo auricular, sino que se describieron complicaciones importantes en 32 de 1.050 pacientes. En cuanto a la incidencia de infarto agudo de miocardio o eventos isquémicos, en esta serie fue de tan sólo un 0,20% (un infarto de miocardio y un espasmo coronario). En otras series, las complicaciones descritas para la ablación del aleteo auricular típico han sido bajas^{1,34,36}, salvo cuando se intenta la ablación del aleteo con aplicaciones en el septo bajo, en torno a la boca del seno coronario, en el que hay mayor riesgo de bloqueo AV⁴⁰. En el estudio MERadiofrecuenciaS³⁷ se incluyeron un total de 141 procedimientos de ablación de taquicardia auricular y aleteo (se consideraron de forma conjunta ambos procedimientos) y se comunicaron un 5% de complicaciones (porcentaje similar al de las otras técnicas en aquel momento, antes de 1993), de las cuales un 0,7% correspondía a un evento isquémico, el resto era derrame pericárdico, perforaciones, bloqueo AV, trombosis venosa y embolismo. En series importantes más recientes no se ha descrito eventos isquémicos agudos con catéteres estándar¹ o irrigados³⁴.

Limitaciones de nuestro estudio

En nuestro estudio se evaluaron los cambios subagudos a la semana de la ablación. Haber elegido realizar la extracción del corazón de forma aguda tras la radiofrecuencia nos hubiera permitido valorar la presencia de trombosis arterial. Sin embargo, clínica y electrocardiográficamente no se documentó ninguna alteración, lo que hace improbable que pudiera ocurrir. De igual forma, se podrían haber estudiado los cambios crónicos, tras 2 meses de la ablación. Sin embargo, esto no era logísticamente posible en nuestro medio, por lo que elegimos realizar el análisis a la semana. Muchos de los cambios que se podrían producir en la arteria y el tejido lesionado, aparte de la fibrosis, pueden comenzar a desarrollarse de forma tardía, por expresión de determinados genes y proteínas que tardarían más tiempo en manifestarse. Por ejemplo, el factor tisular, una glucoproteína ligada a membrana que es uno de los iniciadores primarios de la coagulación, está presente en la adventicia de los vasos normales y puede ser inducido por las lesiones en la misma. El factor tisular puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de neointima en las lesiones arteriosclerosas, favoreciendo el trombo mural y acelerando con posterioridad el crecimiento del endotelio. Este proceso puede depender de mecanismos dependientes o independientes de la coagulación. Se sabe que la sobreexpresión de factores de crecimiento y estimulación del crecimiento de células musculares lisas, con proliferación y migración de las mismas, se puede detectar desde las 2 semanas después de un evento activador⁴¹. Por otra parte, la adventicia evidenció signos inflamatorios, y ésta es la capa que lleva la inervación y la irrigación de la pared de la arteria. No se sabe si con el tiempo podrán existir problemas derivados de ese daño en forma de alteraciones espásticas u orgánicas. El grosor del miocardio auricular no es uniforme en el área ístmica, y el área medial es la de menor grosor; aunque se intentó en todos los animales la realización de la línea de ablación en el istmo lateral, la peculiar disposición anatómica fluoroscópica del corazón del cerdo hizo que éste se desplazara a la región septal en algunos animales. Quizá debemos recordar que esto también puede pasar en el hombre, al menos de forma teórica. En el septo, el índice de bloqueo AV, dadas las mayores dimensiones de las lesiones provocadas con el catéter irrigado, podría ser mayor, pudiendo afectar a la propia arteria del nodo AV, de localización variable⁴². La última limitación con posible significado clínico es que, en el modelo experimental utilizado, las lesiones son sobre arterias sanas; sin embargo, un porcentaje importante de pacientes sometidos a ablación con radiofrecuencia presentan enfermedad arterial coronaria, por lo que los efectos de las lesiones en estas arterias, con peor flujo sanguíneo, podrían ser distintos. La edad es otro factor limi-

tante, dadas las menores distancias a medida que el corazón es más pequeño y de hecho se han descrito casos de oclusiones de la arteria coronaria derecha con catéter convencional⁴³.

CONCLUSIONES

A pesar de la proximidad de la arteria coronaria derecha a las lesiones provocadas durante la ablación con catéter del ICT, no hemos observado necrosis de ninguna capa estructural ni con catéteres estándar ni con irrigados a la semana del procedimiento. Hemos apreciado signos inflamatorios en la adventicia que, como máximo, han alcanzado la capa media, sin aproximarse al endotelio. La pared venosa sí es susceptible de lesión con radiofrecuencia, así como las pequeñas arteriolas en el interior de la propia lesión, y esto podría explicarse en parte por el distinto flujo de cada vaso.

BIBLIOGRAFÍA

- García-Cosío F, López-Gil M, Arribas F, Goicolea A, Pastor A, Núñez A. Ablación de flutter auricular, resultados a largo plazo tras 8 años de experiencia. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 832-839.
- Nakagawa H, Lazzara R, Khastgir T, Beckman K, McClelland J, Imai S et al. Role of the tricuspid annulus and the eustachian valve/ridge on atrial flutter. Relevance to catheter ablation of the septal isthmus and a new technique for rapid identification of ablation success. *Circulation* 1996; 94: 407-424.
- Delacretaz E, Stevenson WG, Winters G, Friedman PL. Radiofrequency ablation of atrial flutter. *Circulation* 1999; 99: E5.
- Takahashi A, Shah D, Jais P, Hocini M, Clementy J, Haissaguerre M. Partial cavotricuspid isthmus block before ablation in patients with typical atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1996-2002.
- Jais P, Shah D, Haissaguerre M, Takahashi A, Peng J, Hocine M et al. A prospective randomized comparison of irrigated catheter ablation versus conventional tip catheters for ablation of typical atrial flutter. *Circulation* 1999; 100: 3439.
- Chen S, Chiang C, Wu T, Tai C, Lee S, Cheng C et al. Radiofrequency catheter ablation of common atrial flutter: comparison of electrophysiologically guided focal ablation technique and linear ablation technique. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 860-868.
- Lesh MD, Van Hare GF, Epstein LM, Fitzpatrick AP, Scheinman MM, Lee RJ et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial arrhythmias. Results and mechanisms. *Circulation* 1994; 89: 1074-1089.
- Yamauchi Y, Aonuma K, Oh J, Hachiya H, Kobayashi I, Kano H et al. Difficulty in typical atrial flutter ablation depends on tricuspid-valve inferior vena cava isthmus anatomy. *Circulation* 1999; 100: 3438.
- Cabrera JA, Sánchez Quintana D, Ho S, Medina A, Anderson RH. The architecture of the atrial musculature between the orifice of the inferior caval vein and the tricuspid valve. The anatomy of the isthmus. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1186-1195.
- Cabrera JA, Sánchez Quintana D, Ho S, Medina A, Wangueemert F, Gross E et al. Angiographic anatomy of the inferior right atrial isthmus in patients with and without history of common atrial flutter. *Circulation* 1999; 99: 3017-3023.
- Leonelli F, Natale A, O'Connor W. Human histopathologic findings following radiofrequency ablation of the tricuspid-inferior vena cava isthmus. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 599-602.
- Petersen H, Chen X, Pietersen A, Svendsen J, Haunso S. Tissue temperatures and lesion size during irrigated tip catheter radiofrequency ablation. *PACE* 2000; 23: 8-17.
- Del Rey JM, Hernández Madrid A, Valiño JM, Rubí J, Mercader J, Moro C et al. Cardiac troponin I and minor cardiac damage: biochemical markers in a clinical model of myocardial lesions. *Clin Chem* 1998; 44: 2270-2276.
- Madrid AH, del Rey JM, Rubí J, Ortega J, González-Rebollo JM, Seara JG et al. Biochemical markers and cardiac troponin I release after radiofrequency catheter ablation: approach to size of necrosis. *Am Heart J* 1998; 136: 948-955.
- Nakagawa H, Wittkampf F, Yamanashi W, Pitha J, Imai S, Campbell B et al. Inverse relationship between electrode size and lesion size during radiofrequency ablation with active cooling. *Circulation* 1998; 98: 458-465.
- Langberg JJ, Lee MA, Chin MC, Rosenqvist M. Radiofrequency catheter ablation: the effect of electrode size on lesion volume in vivo. *PACE* 1990; 13: 1242-1248.
- Wittkampf F, Hauer R, Robles de Medina E. Control of radiofrequency lesion size by power regulation. *Circulation* 1989; 80: 962-968.
- Tsai C, Tai C, Yu C, Chen Y, Hsieh M, Chiang C et al. Is 8-mm more effective than 4-mm tip electrode catheter for ablation of typical atrial flutter? *Circulation* 1999; 100: 768-771.
- Ruffy R, Imran MA, Santel DJ, Wharton JM. Radiofrequency delivery through a cooled catheter tip allows the creation of larger endomyocardial lesions in the ovine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 1089-1096.
- Wharton JM, Wilber D, Calkins H, Epstein A, Ellenbogen K, Carlson M et al. Utility of tip thermometry during radiofrequency ablation in humans using an internally perfused saline cooled catheter. *Circulation* 1997; 96: I-318.
- Skrumeda L, Mehra R. Comparison of standard and irrigated radiofrequency ablation in the canine ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1196-1205.
- Petersen HH, Chen X, Pietersen A, Svendsen JH, Haunso S. Temperature-controlled irrigated tip radiofrequency catheter ablation: comparison of in vivo and in vitro lesion dimensions for standard catheter and irrigated tip catheter with minimal infusion rate. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 409-414.
- Otomo K, Yamanashi WS, Tondo C, Antz M, Bussey J, Pitha JV et al. Why a large tip electrode makes a deeper radiofrequency lesion: effects of increase in electrode cooling and electrode-tissue interface area. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 47-54.
- Wharton J, Nibley C, Sykes C, Rowan R, McLaughlin G, Chapman T et al. Establishment of a dose-response relationship for high power chilled-tip radiofrequency current ablation in sheep. *J Am Coll Cardiol* 1995; 293A: 777-783.
- Ruffy R, Imran M, Santel D, Wharton M. Radiofrequency delivery through a cooled catheter tip allows the creation of larger endomyocardial lesions in the ovine heart. *J Cardiovasc electrophysiol* 1995; 6: 1089-1096.
- Nakagawa H, Yamanashi W, Pitha J, Arruda M, Wang X, Ohtomo K. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation. *Circulation* 1995; 91: 2264-2273.
- Suga T, Igawa O, Adachi M, Yano A, Miake J, Inoue Y et al. The risk of the right coronary artery damage in catheter ablation of common type atrial flutter. *Circulation* 1999; 100: 2389.
- Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzales R. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA* 1982; 248: 851-855.
- Cosio FG, López-Gil M, Goicolea A, Arribas F, Barroso JL. Radiofrequency ablation of the inferior vena cava-tricuspid valve isthmus in common atrial flutter. *Am J Cardiol* 1993; 71: 705-709.

30. García Cosío F, Pastor A, Núñez A. La ablación con radiofrecuencia como primer tratamiento de elección en pacientes con aleteo auricular común. Argumentos en contra. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 233-236.
31. Mont L. La ablación con radiofrecuencia como primer tratamiento de elección en pacientes con aleteo auricular común. Argumentos a favor. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 227-232.
32. Petersen H, Chen X, Pietersen A, Svendsen J, Haunso. Lesion dimensions during temperature-controlled radiofrequency catheter ablation of left ventricular porcine myocardium. Impact of ablation site, electrode size and convective cooling. *Circulation* 1999; 99: 319-325.
33. Delacretaz E, Stevenson WG, Winters G, Mitchell R, Stewart S, Lynch K et al. Ablation of ventricular tachycardia with a saline-cooled radiofrequency catheter: anatomic and histologic characteristics of the lesions in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 860-865.
34. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Lavergne T et al. Successful irrigated-tip catheter ablation of atrial flutter resistant to conventional radiofrequency ablation. *Circulation* 1998; 98: 835-838.
35. Tabuchi T, Okumura K, Matsunaga T, Tsunoda R, Jougasaki M, Yasue H et al. Linear ablation of the isthmus between the inferior vena cava and tricuspid annulus for the treatment of atrial flutter. A study in the canine atrial flutter model. *Circulation* 1995; 92: 1312-1319.
36. Yamane T, Jais P, Shah D, Hocini M, Tian Peng J, Deisenhofer I et al. Efficacy and safety of an irrigated-tip catheter for the ablation of accessory pathways resistant to conventional radiofrequency ablation. *Circulation* 2000; 102: 2565-2568.
37. Hindricks G. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS). Complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERadiofrecuenciaS) Investigators of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1994; 15: 1290-1291.
38. Calkins H, Yong P, Miller J, Olshanky B, Carlson M, Saul P et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group. *Circulation* 1999; 99: 262-270.
39. Wellens HJJ. Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias. Usually cure, but complications may occur. *Circulation* 1999; 99: 195-197.
40. Anselme F, Klug D, Scanu P, Poty H, Lacroix D, Kacet S et al. Randomized comparison of two targets in typical atrial flutter ablation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1302-1307.
41. Hasenstab D, Lea H, Hart C, Lok S, Clowes A. Tissue factor overexpression in rat arterial neointima models thrombosis and progression of advanced atherosclerosis. *Circulation* 2000; 101: 2651-2657.
42. Lin JL, Huang SKS, Lai LP, Lin LJ, Chen H et al. Distal end of the atrioventricular nodal artery predicts the risk of atrioventricular block during slow pathway catheter ablation of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia. *Heart* 2000; 83: 543-550.
43. Khanal S, Ribeiro P, Platt M, Kuhn M. Right coronary artery occlusion as a complication of accessory pathway ablation in a 12-year-old treated with stenting. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1999; 46: 59-61.