

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA 
Departamento de Medicina



**PAPEL DE LA PARED POSTERIOR DE LA
AURÍCULA IZQUIERDA EN LA GÉNESIS DE LA
FIBRILACIÓN AURICULAR HUMANA.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

David Calvo Cuervo

Bajo la dirección de los doctores

Felipe Atienza Fernández
Jesús Almendral Garrote
Francisco Fernández-Avilés Díaz

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-694-2446-9

© David Calvo Cuervo, 2010

TESIS DOCTORAL

PAPEL DE LA PARED POSTERIOR DE LA AURÍCULA IZQUIERDA EN LA GÉNESIS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR HUMANA

Autor:

David Calvo Cuervo

Directores:

Dr Felipe Atienza Fernández

Dr Jesús Almendral Garrote

Prof Dr Francisco Fernández-Avilés Díaz

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**SERVICIO DE CARDIOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN**

AUTOR

David Calvo Cuervo

Licenciado en Medicina. Universidad de Oviedo.

Especialista en Cardiología. Hospital Universitario Central de Asturias.

Master Universitario en Electrofisiología Cardíaca Diagnóstica y Terapéutica. Universidad Complutense de Madrid.

Diplomado en Diseño y Estadística para las Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Barcelona.

“Honorary Research Fellow” *Institute of Cardiovascular Research*. Upstate Medical University. Syracuse. New York. USA

“Fellow” de Electrofisiología Cardíaca. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

DIRECTORES

Dr. Felipe Atienza Fernández

Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.
Médico Adjunto. Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología. Hospital
General Universitario Gregorio Marañón.

Dr. Jesús Almendral Garrote

Profesor Adjunto. Departamento de Ciencias Médicas Clínicas.
Universidad CEU-San Pablo, Madrid.
Jefe de la Unidad de Electrofisiología Cardíaca y Arritmología Clínica. Grupo
Hospital de Madrid.

Prof. Dr. Francisco Fernández-Avilés Díaz.

Catedrático de Medicina. Departamento de Medicina. Universidad
Complutense de Madrid.
Jefe del Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio
Marañón.

Don Francisco Fernández-Avilés Díaz, Catedrático de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Don Felipe Atienza Fernández, Médico Adjunto de la Unidad de Arritmias del Hospital Gregorio Marañón, Madrid, y Don Jesús Almendral Garrote, Profesor Adjunto del Departamento de Ciencias Médicas Clínicas de la Universidad CEU-San Pablo de Madrid,

CERTIFICAN

Que Don David Calvo Cuervo, Licenciado en Medicina por la Universidad de Oviedo, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Papel de la Pared Posterior de la Aurícula Izquierda en la Génesis de la Fibrilación Auricular Humana” que presenta como Tesis Doctoral para alcanzar el grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Y para que conste firmamos la presente en Madrid a 31 de Marzo de 2010.

Prof Francisco Fernández-Avilés Díaz

Dr Felipe Atienza Fernández

Dr Jesús Almendral Garrote

PREFACIO

RESUMEN

Antecedentes: La Fibrilación Auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuente en humanos. Su elevada prevalencia y la gravedad de sus consecuencias han favorecido el desarrollo de terapias emergentes como la ablación con radiofrecuencia. Sin embargo, la relación existente entre las dianas terapéuticas habituales, como el antro de las Venas Pulmonares (VVPP) en la Pared Posterior de la Aurícula Izquierda (PPAI) y los “*Complex Fractioned Atrial Electrograms*” (CFAEs), con los mecanismos que inician y mantienen la FA no han sido claramente establecidos.

Objetivos: Validar la FA inducida mediante estimulación en VVPP como un método experimental adecuado en la FA humana. Posteriormente, estudiar los mecanismos de inicio de los episodios de fibrilación auricular, analizar los niveles de organización en la activación de la PPAI y conocer los mecanismos que rigen la aparición de la desorganización en la actividad eléctrica y la fragmentación de los electrogramas.

Material y métodos: El estudio se desarrolló sobre una cohorte de pacientes con FA paroxística y ausencia de cardiopatía estructural significativa, en los cuales se indujo FA mediante estimulación en VVPP. Se realizó un registro estable de la actividad eléctrica endocárdica a nivel de la PPAI (electrodo multipolar espiral), VVPP, Seno Coronario y Aurícula Derecha durante un periodo de 5 minutos, siguiendo la misma metodología en los episodios espontáneos. Se compararon desde el punto de vista espectral las características de la FA inducida y la espontánea. Así mismo, se realizó un análisis cualitativo y cuantitativo de la actividad organizada y no fragmentada en la PPAI durante los primeros 5 minutos de FA, así como de la relación existente entre la transición a la desorganización y la fragmentación con el ciclo de activación local (analizado mediante mediciones de longitud de ciclo y análisis espectral). Como método experimental de la aceleración de la frecuencia

de activación local se practicaron infusiones de adenosina durante fases organizadas estables. Igualmente, se practicaron mapas de propagación en sistemas de navegación tridimensionales durante las transiciones observadas en la PPAI y se desarrollaron simulaciones matemáticas en medios bidimensionales con cinética auricular humana.

Resultados: Tanto episodios inducidos como espontáneos de FA presentan un gradiente de activación izquierda-derecha. Así mismo, no se observaron diferencias en las propiedades espectrales a nivel de las distintas áreas estudiadas. Durante los primeros 5 minutos de la FA se registró un 30% de actividad organizada en la PPAI, con una disminución progresiva minuto a minuto que resultó paralela a un incremento progresivo en la frecuencia de activación local de la PPAI. El patrón predominante durante la actividad organizada fue el de propagaciones excéntricas que barrían la PPAI desde las áreas de máxima Frecuencia Dominante localizadas en el antro de las VVPP. La formación de CFAEs se caracterizó por un incremento de la frecuencia de activación local así como una desestructuración de los frentes de propagación uniformes en formas complejas como rotaciones espirales o patrones emergentes tipo *“breakthrough”*. Las simulaciones matemáticas mostraron como fenómenos doppler derivados del desplazamiento y/o *“meandering”* de un rotor determinan un incremento en la frecuencia de activación local, rupturas de los frentes en un estado multiespiral y la aparición de la fragmentación de los electrogramas.

Conclusiones: La FA inducida es un modelo experimental adecuado en la FA humana. Los frentes de propagación excéntricos que de forma recurrente activan la PPAI tienen un origen en las áreas de máxima frecuencia de activación local en los antros de las VVPP. La desorganización de la actividad eléctrica y la aparición de CFAEs es un fenómeno frecuencia dependiente y explicado por la interacción dinámica de los rotores con el tejido circundante y los fenómenos de conducción fibrilatoria.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Esta tesis doctoral se ha desarrollado en el marco de investigación de la Red Temática de Investigaciones Cardiovasculares (RECAVA) del Instituto de Salud Carlos III. Así mismo, el doctorando está suscrito a un programa de profesionales sanitarios que hayan finalizado el periodo de formación sanitaria especializada (contratos postMIR) de la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón. Igualmente, este proyecto de investigación ha sido becado por la Sociedad Española de Cardiología en el marco de las Becas para la Formación en Investigación Post-Residencia en Centros Nacionales.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Felipe Atienza Fernández, director científico de este trabajo. Por el empeño puesto en este proyecto y por volcarse, desde un principio, en mi formación como Fellow de Electrofisiología.

Al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Central de Asturias. A los Drs. Cesar Moris de la Tassa, Nicolás Pachón Rebollo, José Julián Reguero, José Manuel Rubín López e Iñigo Lozano Martín-Luengo. Por su ayuda, colaboración desinteresada y apoyo constante. Expresarles mi agradecimiento por el apoyo en mis proyectos profesionales. A todos mis compañeros y todo el personal del servicio. Por hacer de mi formación como Cardiólogo una experiencia inolvidable.

Al Dr. José Jalife. Por la oportunidad brindada y su ejemplo de honestidad científica. A su mujer, Paloma, por su hospitalidad lejos de casa.

Al Dr Omer Berenfeld, por el intenso trabajo y labor de dirección de esta tesis. A él le debemos las simulaciones matemáticas sobre las que se asientan las predicciones mecanicistas fundamentales de este trabajo. A todo el “Center for Arrhythmia Research” y especialmente a los Drs. Mathew Klos, Jerome Kalifa, Sami Noujaim y Luis Miguel Vaquero.

Al Dr. Jesús Almendral Garrote. Por aceptar y facilitar mi incorporación como Fellow de Electrofisiología. Por su interés hacia mi formación y por las lecciones electrofisiológicas.

Al Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, dirigido por el Dr. Francisco Fernández-Avilés Díaz. A su Unidad de Arritmias, con todo su personal al completo, por ser la escuela de mi formación electrofisiológica. A los Drs Angel Arenal, Esteban Gonzalez-Torrecilla y Tomás Datino por los conocimientos y los proyectos de los que me han hecho partícipe. A M^a de la Fe Miguel, M^a Angeles Martín, Sonsoles

Arriaza y Susana Roca por su acogida, su apoyo y el bien hacer de la electrofisiología practica. A Antonio Moratalla, por las lecciones de navegación cardiaca y su colaboración.

A mis compañeros de Fellow, Leonardo Atea, Claudio Hadid, Marta Pachón y Ángel Miracle. Esta tesis doctoral se gestó junto con ellos, lo cual ha sido un verdadero placer.

A la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo. Al Dr José Antonio Vega Álvarez, por su apoyo y confianza durante mis años de estudiante de medicina. Por la oportunidad de mi primera aproximación a la experimentación médica y biológica, y por los buenos consejos. A Teresa Alonso y Maribel Rodríguez, por su ayuda y continua colaboración.

A la Sociedad Española de Cardiología y a la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón, por el soporte prestado para la realización de este proyecto.

Y a quienes no tienen nada que ver con la medicina, ni con la ciencia ni con nada que se le parezca, pero han hecho posible llegar a este punto. A mi familia. A mis padres y mi hermana, mi gran compañera de viaje. A mi abuela, por hacerme desde su enfermedad mejor médico. Y a Cristina y Alejandro, ellos saben porque.

*A mis padres,
mis horas de estudio
sus años de trabajo.*

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1A. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	3
1A.1 Fibrilación auricular. Impacto clínico y social.	
1A.2 Ablación de la fibrilación auricular. Interés clínico por el sustrato fisiopatológico y sus implicaciones en las nuevas terapias.	
1B. FISIOLÓGÍA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	9
1B.1 La fibrilación cardiaca. Evolución histórica hacia la organización de un caos.	
1B.2 Reentrada funcional por ondas espirales o rotores.	
1B.3 Evidencia experimental y clínica de los rotores en la fibrilación auricular.	
1B.4 Dinámica de los rotores. Teorías acerca de su organización y distribución en el miocardio auricular.	
1B.5 Conducción fibrilatoria. Una explicación al origen de las múltiples ondas.	
1C. ARQUITECTURA AURÍCULAR IZQUIERDA. RELEVANCIA SOBRE LOS FENÓMENOS ELECTROFISIOLÓGICOS.....	29
1C.1 Organización estructural del miocardio auricular izquierdo.	
1C.2 Importancia anatómica y funcional de la pared posterior de la aurícula izquierda.	
1C.3 Fibrosis intersticial. Un elemento determinante de la dinámica fibrilatoria.	
1D. ANÁLISIS ESPECTRAL DE LA SEÑAL ENDOCÁRDICA BIPOLAR.....	39
1D.1 Análisis de Fourier. Del dominio del tiempo al dominio de la frecuencia.	
1D.2 El concepto de Frecuencia Dominante.	
1D.3 Consideraciones especiales acerca de la Transformación de Fourier y su uso en las señales fibrilatorias. Frecuencias armónicas e Índice de Regularidad.	
1D.4 Otras consideraciones de aspecto técnico.	
1E. ELECTROGRAMAS AURICULARES COMPLEJOS Y FRAGMENTADOS....	47
1E.1 Mecanismos implicados en la actividad auricular fragmentada.	
1E.2 Conexión biológica entre frecuencia de activación local y fragmentación.	
1F. MODELOS EXPERIMENTALES DE FIBRILACIÓN AURICULAR HUMANA..	53
1G. HERRAMIENTAS ALTERNATIVAS EN EXPERIMENTACIÓN BIOLÓGICA. MODELOS DE SIMULACIÓN MATEMÁTICA.....	55
2. HIPÓTESIS.....	61
3. OBJETIVOS.....	63
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	67

4A. ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR INDUCIDA COMO MODELO EXPERIMENTAL.....	67
4A.1 Selección de episodios inducidos y espontáneos de fibrilación auricular para análisis comparativo.	
4A.2 Extracción de datos para análisis espectral de las señales endocárdicas.	
4A.3 Metodología del análisis comparativo entre episodios inducidos y espontáneos.	
4B. ANÁLISIS DE LA PARED POSTERIOR DE LA AURÍCULA IZQUIERDA EN LA GÉNESIS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR HUMANA. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN PARA ESTUDIO.....	71
4B.1 Criterios y metodología de la inclusión.	
4B.2 Consideraciones y requerimientos éticos.	
4B.3 Manejo preoperatorio de los pacientes.	
4C. PROTOCOLO DURANTE EL ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO.....	75
4C.1 Material electrofisiológico y posicionamiento de los catéteres.	
4C.2 Reconstrucción electroanatómica de la aurícula izquierda.	
4C.3 Protocolo de estimulación, inducción y registro durante fibrilación auricular.	
4C.4 Protocolo de infusión de adenosina.	
4C.5 Reconstrucción de los mapas tridimensionales de Frecuencias Dominantes.	
4D. ANÁLISIS DE LOS REGISTROS INTRACAVITARIOS.....	81
4D.1 Definición y cuantificación de la actividad organizada y desorganizada.	
4D.2 Análisis de los ciclos de activación local en fase organizada y desorganizada.	
4D.3 Evaluación de los patrones de activación de la pared posterior de la aurícula izquierda.	
4D.4 Análisis de las transiciones hacia la actividad fragmentada.	
4D.5 Evaluación del efecto de la adenosina sobre la frecuencia de activación local y las características de los electrogramas de la pared posterior.	
4E. ANÁLISIS ESPECTRAL DE LOS REGISTROS INTRACAVITARIOS.....	91
4E.1 Análisis de las señales intracavitarias.	
4E.2 Frecuencia de activación local en fases organizadas y desorganizadas.	
4E.3 Frecuencia de activación local durante la infusión de adenosina.	
4E.4 Evolución temporal de la Frecuencia Dominante en los primeros 5 minutos de la fibrilación auricular.	
4E.5 Análisis “on-line” de las señales intracavitarias.	
4E.6 Análisis de correlación entre las regiones de Frecuencia Dominante máxima y los patrones de activación.	
4F. MAPAS DE ACTIVACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENDOCÁRDICA.....	97

4G. MODELOS DE SIMULACIÓN MATEMÁTICA.....	99
4H. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	101
5. RESULTADOS.....	105
5A. ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR INDUCIDA.....	105
5A.1 Población a estudio y episodios seleccionados.	
5A.2 Análisis comparativo de la frecuencia de activación local.	
5A.3 Gradiente de activación izquierda-derecha en episodios inducidos y espontáneos.	
5B. ANÁLISIS DE LA PARED POSTERIOR DE LA AURÍCULA IZQUIERDA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR HUMANA. POBLACIÓN A ESTUDIO.....	111
5C. ACTIVIDAD ORGANIZADA EN EL SENO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	113
5C.1 Activación de la pared posterior durante los 5 primeros minutos de la fibrilación auricular.	
5C.2 Correlación entre actividad organizada y áreas de Frecuencia Dominante máxima.	
5C.3 Relación entre organización y frecuencia de activación local.	
5C.4 Gradientes de activación local izquierda-derecha y organización en la pared posterior.	
5D. PROGRESIÓN HACIA LA DESORGANIZACIÓN Y FRAGMENTACIÓN DE LOS ELECTROGRAMAS.....	123
5D.1 Ciclo de activación local y fragmentación de los electrogramas.	
5D.2 Incremento de la frecuencia local por adenosina y fragmentación.	
5D.3 Patrones de activación durante las transiciones hacia electrogramas fragmentados.	
5D.4 Predicciones mecanicistas basadas en modelos de simulación matemática.	
6. DISCUSIÓN.....	137
6A. LA FIBRILACIÓN AURICULAR INDUCIDA COMO MÉTODO EXPERIMENTAL ADECUADO EN LA AURÍCULA HUMANA.....	139
6B. ALTO GRADO DE ORGANIZACIÓN EN LA PARED POSTERIOR DURANTE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	142
6C. FRAGMENTACIÓN DE LOS ELECTROGRAMAS Y SU RELACIÓN CON LA FRECUENCIA DE ACTIVACIÓN LOCAL.....	145
6D. PAPEL DE LA ANATOMÍA AURICULAR EN LA FRAGMENTACIÓN.....	151
6E. IMPLICACIONES CLÍNICAS.....	153
7. CONCLUSIONES.....	157

8. BIBLIOGRAFÍA.....	161
9. APÉNDICES.....	179

ABREVIATURAS

AD: Aurícula derecha.

ADA: Aurícula derecha alta.

AI: Aurícula izquierda.

CFAEs: del inglés "*Complex Fractioned Atrial Electrograms*".

ECG: electrocardiograma.

FA: Fibrilación auricular.

FD: Frecuencia dominante.

FFT: del inglés "*Fast Fourier Transformation*".

FSP: Fascículo septo-pulmonar.

Hz: Hercios.

IR: Índice de regularidad.

IS: Intervalo sistólico.

mg: miligramos

min: minutos.

mm: milímetros.

ms: milisegundos.

NS: No significativa.

nS: Nano-Siemens.

PA: Potencial de acción.

pF: Pico-Faradios.

PPAI: Pared posterior de la aurícula izquierda.

SC: Seno coronario.

seg: segundos.

V: Voltaje.

VC: Velocidad de conducción.

Vm: Voltaje de membrana.

VP: Vena pulmonar.

VVPP: Venas pulmonares.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1A. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

1A.1 Fibrilación auricular. Impacto clínico y social.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en humanos. Su diagnóstico clínico sencillo, basado en sus manifestaciones electrocardiográficas, y su elevada prevalencia en la población hacen de ella un problema de salud de consecuencias más que relevantes. Así, es la arritmia cardíaca más frecuentemente observada en la práctica clínica y es responsable de un tercio de los ingresos hospitalarios por trastornos del ritmo cardíaco¹. Por otro lado, la gravedad de sus potenciales consecuencias le confieren un interés especial desde el punto de vista médico y social. Supone la principal causa de accidente cerebrovascular²⁻⁴ y es, además, un reconocido factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca y mortalidad por todas las causas, incrementando la probabilidad de fallecer hasta 1,5 en varones y 1,9 en mujeres^{5,6}.

Su prevalencia aumenta de forma progresiva con el envejecimiento, estimándose que por encima de los 40 años un 2,3% de la población presenta FA y que la prevalencia asciende al 5,9% en mayores de 65 años⁷. Basados en los estudios realizados sobre la población Framingham, Lloyd-Jones et al mostraron que la probabilidad de desarrollar FA en personas mayores de 40 años era de aproximadamente el 26% a lo largo de la vida restante⁸. Así mismo, la prevalencia de la FA se incrementa de forma significativa en presencia de cardiopatía estructural, encontrándose en el 9,1% de los sujetos con enfermedad cardiovascular mayores de 65 años frente al 1,6% de los sujetos sin enfermedad cardiovascular⁹. Existe una clara interrelación entre insuficiencia cardíaca y FA,

de forma que la prevalencia de ésta aumenta en los sujetos con insuficiencia cardiaca incrementando el riesgo de muerte¹⁰. Esta relación resulta ser bidireccional, estando claramente reconocida la implicación de la FA como factor etiológico responsable de miocardiopatía con disfunción ventricular izquierda, entidad clínica conocida como taquimiocardiopatía¹¹.

Desde el punto de vista socioeconómico, y como resultado de su evidente peso clínico, el impacto de la FA se traduce en un importante consumo de recursos sanitarios. Datos referidos para los Estados Unidos de Norteamérica en el año 2004 muestran un consumo total de 15,7 billones de dólares¹². En nuestro medio no existen estimaciones económicas directas, pero al igual que en otras comunidades la FA supone una de las principales causas de consulta a los servicios de urgencias y un motivo frecuente de discapacidad por las consecuencias de los fenómenos embólicos cerebrovasculares¹³.

Por todo ello, la FA es un área de intensa investigación tanto en sus aspectos más clínicos como en su vertiente experimental encaminada al descubrimiento de los fenómenos de origen y sostenimiento de esta arritmia. No obstante, en el curso de los últimos años algunas de las nuevas alternativas terapéuticas basadas en la ablación con radiofrecuencia han sido consecuencia empírica de la observación y abordaje de fenómenos electrofisiológicos no explicados. Así, con resultados clínicos consecuentemente contradictorios, surge la necesidad de dar sentido biológico a aquello susceptible de ser abordado desde un punto de vista terapéutico y a las maniobras empleadas con tal fin.

1A.2 Ablación de la fibrilación auricular. Interés clínico por el sustrato fisiopatológico y sus implicaciones en las nuevas terapias.

Hasta fecha reciente, la terapia farmacológica como única alternativa al tratamiento y control de la FA había mostrado una eficacia insuficiente. Salvo en lo que respecta a la reducción del riesgo embólico, donde el uso de anticoagulantes orales ha demostrado ser una terapia eficaz, los fármacos han mostrado dudoso beneficio clínico en el mantenimiento del ritmo sinusal y no siempre óptimo en el control de la frecuencia cardiaca. Los efectos secundarios de múltiples fármacos antiarrítmicos limitan, así mismo, el uso de estos en diversas circunstancias como la insuficiencia cardiaca o la cardiopatía isquémica. La amiodarona ha sido el fármaco más usado en ambas situaciones con la intención de mantener el ritmo sinusal. Los efectos secundarios que obligan a su retirada precoz y definitiva en un porcentaje elevado de los pacientes, y su limitada eficacia a largo plazo hacen, en conjunto, que un volumen importante de los pacientes en los que se decide como estrategia de tratamiento el control farmacológico del ritmo permanezcan finalmente en FA de una forma persistente o con escaso control de los episodios paroxísticos¹.

En 1998 Haissaguerre y cols observaron como episodios sostenidos de taquicardia auricular rápida con origen en las venas pulmonares (VVPP) eran los responsables del desencadenamiento de episodios sostenidos de FA¹⁴. La ablación segmentaria de las VVPP, que aislaba los focos origen de estas taquicardias, se seguía de una mejoría clínica posterior. Actualmente, las VVPP se consideran el origen la FA en la mayor parte de los pacientes que se presentan clínicamente con FA paroxística¹⁵.

Desde entonces, se ha demostrado que la ablación de VVPP puede lograr un éxito clínico en aproximadamente el 70% de los casos de pacientes con FA paroxística¹⁶. Si bien la definición de éxito clínico puede resultar confusa y controvertida por la disparidad de criterios utilizados en los distintos trabajos publicados, en términos generales entendemos

por éxito clínico la ausencia de recurrencia de FA tras el procedimiento de ablación (único o múltiple). Para alcanzar este grado de beneficio y evitar las complicaciones más observadas al principio, la técnica utilizada ha ido evolucionando desde la ablación segmentaria hasta la actualmente más utilizada ablación circunferencial de VVPP¹⁷. No obstante, una característica común a la mayoría de las técnicas utilizadas para tratar la FA es la búsqueda de la desconexión eléctrica de las VVPP con el resto de la aurícula izquierda (AI).

Sin embargo, pese a los buenos resultados comunicados en la FA paroxística con la ablación y aislamiento circunferencial, esta técnica no aporta la tasa de éxito deseada en el caso de la FA persistente¹⁸. Basado en los resultados de la técnica quirúrgica "MAZE" en sus diversas variedades, la realización de lesiones lineales en la AI asociadas a la ablación y aislamiento circunferencial de VVPP comenzó a utilizarse para mejorar los resultados obtenidos en la FA de larga duración¹⁹. La realización de estas líneas de ablación, fundamentalmente en el techo de AI y en el istmo mitral, si bien incrementaron la tasa de éxito obtenida también se vieron asociadas a un incremento significativo de las complicaciones como la perforación cardíaca y las arritmias auriculares postablación como el flutter auricular atípico izquierdo¹⁷. Esto, unido a la persistencia de unos resultados clínicos todavía modestos que no alcanzaban de una forma reproducible la tasa de éxito observada en la FA paroxística, ha alentado la búsqueda de procedimientos de ablación alternativos.

En el año 2004, Nademanee et al comunican los resultados de una nueva aproximación a la ablación en FA. Estos autores comunicaron los resultados de la ablación de los electrogramas (EGMs) auriculares que mostraban un alto grado de fragmentación, denominados con el acrónimo CFAEs (del ingles "*Complex Fractioned Atrial Electrograms*")²⁰. Los CFAEs fueron definidos, mediante una aproximación puramente

cualitativa y visual, como electrogramas con intervalos diastólicos muy cortos (menores de 120 ms), múltiples espículas por encima de tres y/o la presencia de actividad eléctrica continua. El carácter patológico de los EGMs fraccionados fue inicialmente descrito en el endocardio ventricular y relacionado con las áreas de conducción lenta dentro de los circuitos de reentrada, así como anomalías estructurales como la fibrosis y anisotropía tisular²¹. Su interés en el tejido auricular ha cobrado especial relevancia con el advenimiento de la ablación de la FA, apareciendo en la literatura múltiples trabajos posteriores a Nademanee et al con resultados discordantes en cuanto a la eficacia de la ablación dirigida a eliminar estos potenciales²²⁻²⁴. Así, mientras el trabajo original de Nademanee mostró un porcentaje de reversión a ritmo sinusal durante la ablación de CFAEs del 95%, otros autores como Oral et al encuentran tan solo un 16%²². En el seguimiento de los pacientes, la supervivencia libre de FA osciló también entre el 91% y el 57% para Nademanee y Oral respectivamente. El motivo de las discordancias observadas y del amplio debate que se ha suscitado en torno a los CFAEs, nace en parte del desconocimiento existente acerca de la biología y los fenómenos fisiopatológicos responsables del origen de estos EGMs fragmentados, entre los que se encontrarían desde las anomalías estructurales del tejido (p.e. fibrosis)²⁵, a la dinámica de la propagación de los frentes de onda y la interacción entre ambos²⁶.

El estudio de la frecuencia de activación local mediante el procesado de las señales bipolares y su análisis espectral ha abierto nuevas perspectivas en el tratamiento mediante ablación de la FA. Recientemente se ha observado como la ablación de áreas con alta frecuencia de activación local se sigue de una disminución significativa en la frecuencia de estos puntos y en la magnitud del gradiente de frecuencias observado entre AI y aurícula derecha (AD). Ambos conceptos serán presentados de una forma más extensa en apartados siguientes, pero a modo de introducción del valor clínico y la efectividad de esta estrategia diremos que la abolición de posibles fuentes de activación a alta frecuencia

responsables del mantenimiento de la FA y localizadas en la AI sería el origen de la desaparición del gradiente izquierda-derecha que ha demostrado comportarse como factor predictor de éxito clínico²⁷.

Así, el empeño puesto en los últimos años en dilucidar la relevancia y significado clínico de los CFAEs y las áreas con alta frecuencia de activación local en la FA, suponen un ejemplo claro de cómo el conocimiento de los fenómenos fisiopatológicos responsables del inicio y mantenimiento de la fibrilación cardiaca resulta fundamental en la interpretación de los datos clínicos observados y en el diseño de nuevos tratamientos. Aunque lejos aún de conocer en profundidad estos mecanismos, los avances han sido cuantiosos y la forma de entender la fibrilación ha evolucionado desde su concepción inicial como un estado de caos eléctrico difícilmente abordable, hasta la identificación de niveles de organización con comportamiento determinista y predecible.

1B. FISIOLÓGÍA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

1B.1 La fibrilación cardiaca. Evolución histórica hacia la organización de un caos.

En el conjunto de sus manifestaciones clínicas el hombre es consciente de la fibrilación cardiaca desde tiempos remotos. Ya en el Papiro de Ebers (3500 ac) se documentan referencias a lo que posteriormente sería conocido como fibrilación ventricular: *“Cuando el corazón se vuelve enfermo, su trabajo se desarrolla de forma imperfecta: las válvulas se tornan inactivas y, por lo tanto, no puedes sentir las....Si el corazón tiembla, tiene poca fuerza y se hunde, la enfermedad es avanzada y la muerte está próxima”*. Desde entonces, los últimos dos siglos han concentrado una intensa labor investigadora en los mecanismos que subyacen al inicio, mantenimiento y cese de la fibrilación cardiaca. Las primeras aproximaciones coincidieron en una definición de la fibrilación, en su manifestación auricular y/o ventricular, como una actividad aperiódica, anárquica y desorganizada fruto de los primeros registros eléctricos y electrocardiográficos. Con la evidencia experimental y clínica acumulada en los últimos años se ha venido avanzando en el entendimiento de la fibrilación como un fenómeno, por el contrario, determinista, medible y comprensible, es decir, un fenómeno organizado con una expresión aparentemente caótica²⁸.

Al margen de las primeras descripciones anatómicas, funcionales y electrocardiográficas de la FA, podemos decir que la primera teoría consistente sobre la estructura electrofisiológica que la mantiene fue propuesta por Moe en 1962²⁹. La teoría, denominada de los *“Múltiples Frentes de Onda”*, mostraba a la FA como el resultado de múltiples frentes de activación eléctricos distribuyéndose en el miocardio de una forma anárquica e irregular (Fig. 1A). Un sustrato miocárdico con múltiples heterogeneidades en

sus características anatómicas y electrofisiológicas, supondría la base que permitiría una progresión errática de los múltiples frentes con un carácter autosostenido. En 1985, Allesie et al practicaron en el perro estudios de mapeo eléctrico multielectrodo en la superficie auricular epicárdica durante la FA inducida por acetil-colina³⁰. Los hallazgos confirmaron la teoría de Moe, que previamente había sido apoyada por estudios de simulación matemática³¹.

En esta situación, la teoría de los “*Múltiples Frentes de Onda*” fue la teoría casi universalmente aceptada para explicar los mecanismos de mantenimiento de la FA, hasta que la aparición de nueva evidencia científica experimental y clínica fue cambiando de modo progresivo su concepción³². Los fenómenos de reentrada de carácter funcional en medios unidimensionales fueron propuestos también por Allesie en su teoría del “*Círculo Guía*”³³ (Fig. 1B), abriendo así la puerta a explicaciones deterministas de la FA basadas en fuentes periódicas de activación a alta frecuencia. Según esta teoría, el núcleo central en torno al cual se establece la reentrada estaría formado por un conjunto de células que permanecen en continuo estado refractario dada la penetración constante del frente de activación reentrante. Por su parte, el frente de activación circula incesantemente como “círculo guía” en torno al núcleo central, manteniendo como factor limitante de la frecuencia de rotación y de la sostenibilidad del fenómeno una continua aproximación del frente de propagación a la cola de refractariedad virtualmente sin tejido interpuesto en fase de reposo. Así, el producto de velocidad de conducción (VC) y refractariedad determinan el perímetro mínimo del núcleo y la frecuencia de rotación.

Sin embargo, esta teoría de reentrada funcional no se adapta a los patrones curvos de propagación de las ondas necesarios en el tejido en 2 y 3 dimensiones³⁴. El conocimiento acumulado sobre la reacción química de Belousov-Zhabotinski, donde el ácido malónico es oxidado de forma reversible por bromato en presencia de ferroina, sentó

la base para entender fenómenos repetitivos, reentrantes y autosostenidos, en medios bi y tridimensionales. Su estudio la muestra como un ejemplo de dinámica no lineal de un sistema excitable y homogéneo con comportamiento de reacción-difusión^{35;36}. La posibilidad de trasladar este fenómeno a otro medio excitable de reacción-difusión como el miocardio, sugirió la posibilidad de encontrar fenómenos de reentrada funcional estables basados en las ondas espirales o rotores como origen de taquicardias y fibrilación cardíaca, tanto auricular como ventricular³⁷ (Fig. 1C y D).

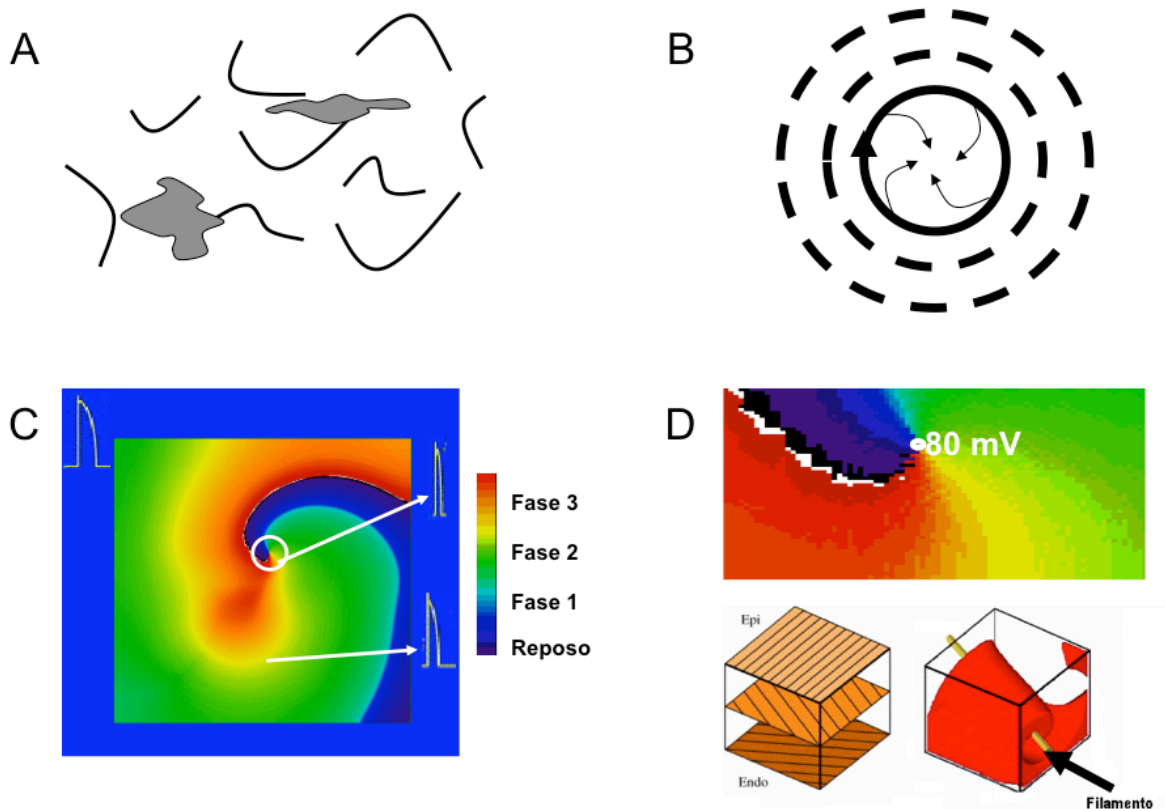


Figura 1. Teorías mecanicistas acerca de la FA. A) Esquema simplificado de la Teoría de las Múltiples Ondas. B) Círculo Guía de Allessie. C) Reentrada por onda espiral o Rotor. Los colores representan las fases del PA. D) Transformación tridimensional de un Rotor en Onda Enrollada y su Filamento. “mV”: Voltaje de membrana. C y D tomados de la cita bibliográfica 28.

Desde entonces, el desarrollo tecnológico ha ido parejo a la observación de fenómenos medibles y organizados en la fibrilación cardiaca. Las nuevas técnicas de análisis de la señal eléctrica³⁸ han permitido observar reiteradamente patrones de organización en la actividad eléctrica tanto de la FA^{39;40} como en la fibrilación ventricular^{41;42}. Durante los episodios de FA, tanto en estudios experimentales como en humanos, se ha demostrado la presencia de un gradiente de activación que discurre desde la pared posterior de la aurícula izquierda (PPAI) y el antro de las VVPP, donde se registran las frecuencias de activación más altas, hasta la AD descendiendo de forma progresiva. Estos datos son congruentes con la presencia de una o varias fuentes de activación de alta frecuencia localizadas en la AI^{43;44} (Fig. 2A y B). De igual forma, los estudios practicados durante episodios de fibrilación ventricular muestran un gradiente de frecuencias organizado desde el ventrículo izquierdo al ventrículo derecho^{41;45}.

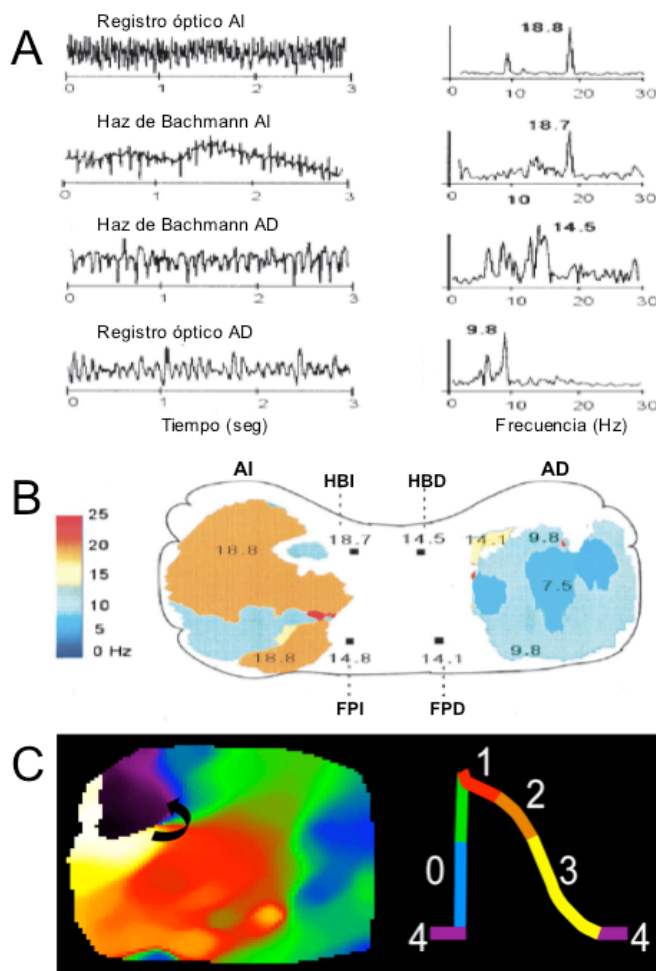


Figura 2. Organización interna en la FA. A) EGMs registrados en FA en las distintas localizaciones especificadas y sus respectivas transformaciones espectrales. B) Mapas de FD correspondientes al mismo episodio de FA. Obsérvese el gradiente de frecuencias entre AI y AD. C) Imagen de un Rotor obtenida mediante mapeo óptico. Los colores representan fases del PA según el esquema de la derecha. (HB: Haz de Bachman; FP: Fascículo Posterior). A y B Adaptado de la cita bibliográfica 43. C, Cortesía del Dr J Jalife y del Dr M Klos.

Las técnicas de mapeo óptico han sido otro de los avances tecnológicos que han permitido una aproximación más detallada al problema. Mediante la administración experimental de tintes sensibles al voltaje (V) que se incorporan a las membranas celulares, el mapeo óptico permite filmar de forma experimental los frentes de activación y repolarización celular a nivel epicárdico y endocárdico⁴⁶. Limitado al ámbito experimental debido a su elevada toxicidad, el uso de estas técnicas ha permitido identificar fuentes de activación de alta frecuencia en forma de ondas espirales o rotores tanto en la FA como en la fibrilación ventricular, así como en corazones estructuralmente normales o enfermos y en distintas especies estudiadas incluida el hombre^{41;47;48} (Fig. 2C).

Desde entonces, el esfuerzo de la actividad investigadora se ha venido centrando en la caracterización de los rotores como centro de mantenimiento de la fibrilación, tanto en la formación, en el sostenimiento, en su dinámica y comportamiento y, en definitiva, en su biología como fuente potencialmente terapéutica. Así mismo, resulta fundamental el conocimiento del sustrato que sostiene y permite los distintos patrones de activación miocárdica, tanto a nivel estructural, como son la fibrosis y cicatrices del corazón enfermo, como a nivel celular, molecular y biofísico, algunos de los cuales pueden resultar objetivos terapéuticos.

1B.2 Reentrada funcional por ondas espirales o rotores.

Durante la propagación tisular de un frente de activación eléctrico, la despolarización de las células vecinas es un fenómeno complejo que depende de la relación entre la carga que proporcionan las células ya excitadas y la consumida por las células aún por excitar, relación conocida como “*source-sink*” (fuente-sumidero)⁴⁹. En un frente de propagación convexo la cantidad de células que hay que excitar es superior a la de células excitadas que aportan la carga eléctrica y la VC se reduce. En frentes de propagación cóncavos la

situación es justamente la contraria y la VC aumenta. El choque de un frente excitable con una estructura no excitable, anatómica o funcional, produce una curvatura en la propagación del mismo, esquemáticamente al igual sucede en un sistema hidrodinámico. El grado de curvatura alcanzado será dependiente de múltiples factores entre ellos la VC, la excitabilidad del tejido y la forma y longitud del obstáculo. De esta forma, alcanzado un punto de curvatura crítico la conducción se bloquea en su progresión frontal por un desbalance “*source-sink*” en el sentido de la máxima curvatura permitida (nivel de curvatura crítica)⁵⁰⁻⁵² (Fig. 3).

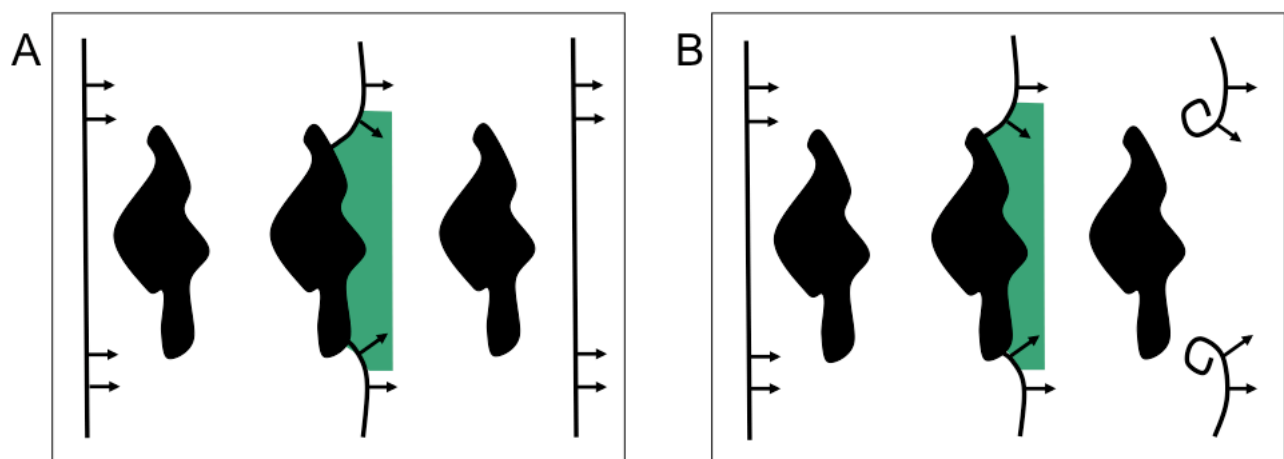


Figura 3. Curvatura del frente de propagación. A) La progresión de un frente plano alcanza un obstáculo inexcitable. En verde se indica la masa celular que debe ser excitada y su desproporción con la que aporta la carga, con el consecuente enlentecimiento de la conducción y curvatura del frente. Superado el obstáculo la progresión planar se recupera. B) La desproporción fuente-sumidero provoca el bloqueo de la conducción en el sentido de máxima curvatura, iniciándose dos fenómenos de reentrada espirales.

Esto es, alcanzado un punto de curvatura máxima o crítica la carga aportada por las células que conforman el frente de activación resulta insuficiente para procurar la despolarización de las células localizadas por delante del frente. La propagación del frente se bloquea por delante del punto de máxima curvatura, viéndose obligado a un fenómeno rotacional que pivota en torno al área de bloqueo funcional de la conducción (Fig. 3B).

Otros factores relacionados con la transformación de frentes de activación planos en formas de propagación curvas son los cambios abruptos en el grosor del tejido. Se ha demostrado que cambios superiores a 1 mm producen un desbalance “*source-sink*”^{53;54} que junto con otros factores electrofisiológicos contribuyen a la curvatura del frente. Determinadas regiones de la aurícula como los límites del fascículo septopulmonar (FSP) en la AI muestran semejante grado de disrupción anatómica y han sido implicadas en el origen de la ruptura y curvatura de los frentes de propagación⁵⁵.

Tal y como se ha expuesto, el frente de activación comienza a rotar en torno a la trayectoria dibujada por el punto de curvatura crítica originando un frente de morfología espiroidea o rotor. En éste, el frente de despolarización y la cola de repolarización se aproximan progresivamente a medida que se acercan al centro de rotación, convergiendo en un punto donde todas las fases del PA coinciden, denominado *punto de singularidad*³⁷. La formación de los puntos de singularidad es uno de los fenómenos clave en la formación de rotores y su búsqueda y cuantificación ha sido motivo de muchas investigaciones⁵⁶. En el centro de rotación permanecen un conjunto de células excitables pero no excitadas, debido a la falta de progresión del estímulo hacia éstas, que configuran el denominado núcleo^{28;57} (Fig. 4).

La dinámica de los rotores esta muy relacionada con fenómenos adaptativos del potencial de acción (PA) que permiten el sostenimiento de la reentrada. El PA experimenta un acortamiento progresivo a medida que se acerca al punto de singularidad, lo que permite mantener elevadas frecuencias de rotación al evitar el choque entre el frente y la cola de activación (Fig 4). Las células del núcleo, que permanecen inexcitadas y por lo tanto con valores del voltaje de membrana (V_m) en el rango del potencial de reposo, ejercen una fuerza electrotónica sobre las células vecinas que tiende a llevar su V_m al de reposo, acelerando los fenómenos de repolarización y, consecuentemente, acortando el PA^{28;58}. Al

mismo tiempo, las corrientes I_{kACh} e I_{k1} han demostrado últimamente un papel fundamental en los procesos adaptativos del PA que facilitan la estabilidad de los rotores. La estimulación con dosis crecientes de acetilcolina en modelos de FA colinérgica provoca un incremento progresivo en la frecuencia de rotación de los rotores mediada por la estimulación de la I_{kACh} ⁵⁹. Así mismo, el estudio de ratones transgénicos con sobre-expresión de I_{k1} demuestra como la potenciación de esta corriente se asocia a un sustrato más inducible y con reentradas funcionales por ondas espirales más estables⁶⁰ mientras que, de forma contraria, el bloqueo de esta corriente procura el cese de los rotores⁶¹. Las corrientes I_{kACh} e I_{k1} sufren durante el remodelado auricular un fenómeno de regulación a la alta que facilitaría el acortamiento necesario en la duración del PA permitiendo la elevada frecuencia de activación registrada en la FA crónica^{62;63}.

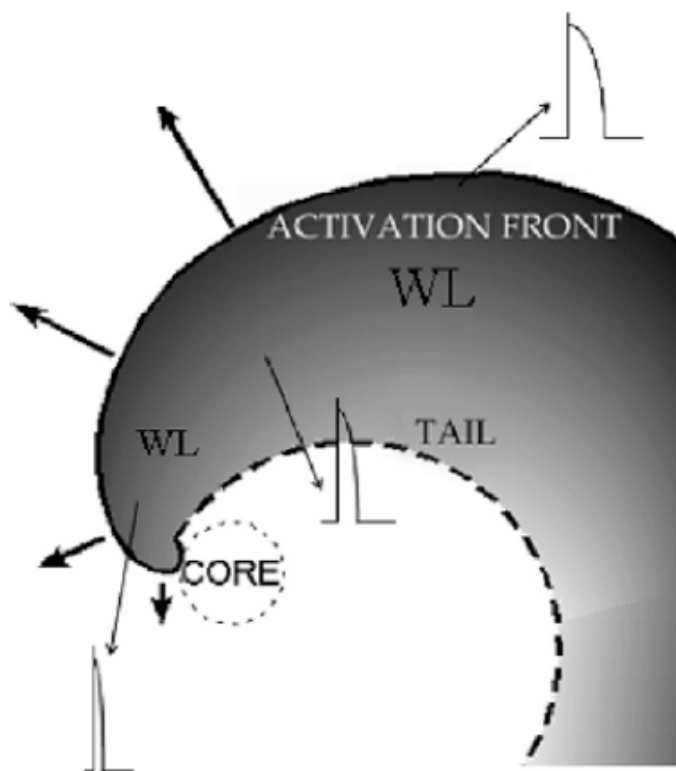


Figura 4. Esquema de un rotor. Puede observarse el frente de activación (“Activation Front”) y la cola de repolarización (“Tail”). La longitud de onda (WL= “Wave Length”) definida entre ambos se acorta progresivamente hasta alcanzar el punto de pivote del rotor, allí donde el frente de activación se une a la cola de repolarización y todas las fases del PA convergen (Punto de Singularidad). Como consecuencia el PA es progresivamente más estrecho hasta alcanzar el Punto de Singularidad (*vide supra*). Se representa el centro de células no excitadas que

configuran el núcleo (“Core”), células hacia las cuales la conducción se bloquea por la curvatura (crítica) alcanzada del frente de activación. Tomado de la cita bibliográfica 82.

Sin embargo, pese a que las técnicas de cartografía óptica en superficie han demostrado la presencia de rotores durante la FA^{64;65}, éstas dan una visión parcial en 2 dimensiones de lo que verdaderamente ha de ser un fenómeno intramural en 3 dimensiones. De las ondas espirales se ha venido avanzando en el estudio de las ondas enrolladas, que serían la expresión tridimensional de los rotores al igual que el núcleo se trasforma en un filamento (Fig. 1D). Ondas enrolladas y filamentos vienen a ser la superposición de múltiples rotores en el espesor del miocardio. El comportamiento de las ondas enrolladas añade complejidad al sistema y patrones de comportamiento propios. Así, estudios numéricos sugieren cómo el filamento tiende a adoptar una posición paralela a las fibras miocárdicas, lo que explica la observación de fuentes estables en el espesor del miocardio con manifestaciones irregulares en la superficie, y cómo el filamento estaría sometido a diversas fuerzas que le llevan a adoptar la longitud mínima, datos congruentes con experimentos animales donde se muestra el anclaje de los rotores a la pared anterior del ventrículo izquierdo en modelos de infarto anterior de miocardio. Por otro lado, en medios heterogéneos la frecuencia de rotación en cada punto a lo largo del filamento dependería de las características electrofisiológicas en cada uno de estos puntos. Una variación en la frecuencia de rotación a lo largo del filamento sería responsable de fenómenos de torsión que daría lugar a la inestabilidad y ruptura de los rotores²⁸.

Así, rotores y ondas enrolladas se muestran como fenómenos de reentrada funcional perfectamente adaptados en el tejido miocárdico y capaces de mantener arritmias fibrilatorias. Su comportamiento es capaz de reproducir o explicar muchas de las observaciones clínicas y experimentales en el contexto de la FA, por lo que hoy en día constituyen una de las principales teorías que explican su origen y mantenimiento.

1B.3 Evidencia experimental y clínica de los rotores en la fibrilación auricular.

Posteriormente a la formulación de la teoría de múltiples ondas de Moe²⁹, estudios preliminares basados en métodos estadísticos apuntaron a la FA como un fenómeno no aleatorio³⁹. Estudios posteriores con multielectrodos practicados en el perro⁶⁶ y el hombre⁶⁷⁻⁶⁹ mediante mapeo epicárdico, demostraron actividad repetitiva con múltiples circuitos de reentrada durante los episodios de FA. Otros autores encontraron circuitos inestables de reentrada y actividad pasiva que podía ser interpretada como conducción errática o fibrilatoria desde fuentes circundantes^{70;71}. Desde entonces, múltiples trabajos donde se combinaron los registros eléctricos con técnicas de cartografía óptica, han demostrado la existencia de fuentes de activación de alta frecuencia por ondas espirales en modelos colinérgicos de FA (en el corazón de oveja estructuralmente normal). El mapeo de las señales registradas en ambas orejuelas permite observar registros más rápidos y regulares en la AI con un comportamiento en la activación de la AD que remeda una conducción intermitente desde la izquierda, con patrones 2:1 y 4:3 según las áreas estudiadas⁶⁴. Con estos datos, posteriormente Mandapati et al estrecharon el cerco en torno a la región de las VVPP, PPAI y su unión con el septo interauricular como lugar de localización de las fuentes de mantenimiento de alta frecuencia. El análisis espectral demostró en estas áreas la frecuencia dominante (FD) más alta registrada y el mapeo óptico microreentradas estables en forma de rotores como fuente de mantenimiento⁶⁵. El análisis comparativo de los datos espectrales y ópticos mostró como la FD de los puntos de alta frecuencia de activación se correspondían con la frecuencia de rotación de los rotores observados. Posteriormente, el análisis del patrón de activación conjunto de AI y AD mostró un gradiente progresivo de frecuencias que discurría desde la AI hasta la AD siguiendo las vías preferenciales de conducción interauricular, haz de Bachmann y fascículo inferoposterior⁴³ (Fig. 2A y B).

Así, la FA inducida en el corazón de oveja estructuralmente normal y mantenida bajo infusión colinérgica mostraba un grado de organización en la distribución de las frecuencias de activación locales poco compatible con las definiciones originales de la FA basadas en modelos anárquicos y no deterministas de su organización interna, la “Teoría de los Múltiples Frentes de Onda”. La AI se consolidó en estos modelos como el lugar de asiento de fuentes de activación de alta frecuencia basadas en reentradas locales por ondas espirales. ¿Por qué la AI es capaz de sostener frecuencias de activación que no se soportan en la AD? La explicación hay que buscarla en las particularidades biológicas y moleculares que diferencian ambas estructuras y que han sido inicialmente objeto de estudio en el corazón animal. Sarmast et al estudiaron la corriente de K mediada por acetilcolina, I_{KACh} , cuya activación permite el sostenimiento de la FA en los modelos animales estudiados. Encontraron que la densidad de esta corriente era superior en la AI con respecto a la AD, lo que permitiría condiciones locales favorables en la AI para el asiento de reentradas funcionales rápidas al facilitar o acelerar la repolarización celular⁵⁹. La misma corriente de K se activa en presencia de adenosina, lo que de forma inmediata vincula estos resultados a los observados en humanos por Atienza et al y que comentaremos a continuación.

Tras la observación animal de un evidente grado de organización supraestructural en la FA inducida, datos en humanos recogidos durante estudios electrofisiológicos han demostrado la presencia de un gradiente de activación desde la AI a la AD en la FA paroxística^{44;63}. Se pudo observar así, que la FA paroxística humana no es un fenómeno totalmente aleatorio sino que muestra una organización interna en el dominio de la frecuencia en la que, como en los modelos animales, la AI sustenta las frecuencias de activación locales más elevadas, generando un gradiente de activación desde la AI hacia la AD. Atienza et al observaron como la infusión de adenosina producía un incremento en las frecuencias de activación locales tanto en la AI como en la AD, siendo este incremento

mayor en la AI y amplificando el gradiente izquierda-derecha presente en condiciones basales (Fig. 5)⁶². En virtud de la potenciación de la corriente $I_{K_{ACh}}$ mediada por la adenosina y su efecto supresor de los mecanismos de actividad focal, los datos observados suponen un claro apoyo al origen reentrante de la FA en humanos. Al mismo tiempo, estos datos se conectan directamente con la información aportada por los modelos experimentales animales y dan crédito a la AI como centro de mantenimiento de las reentradas locales de alta frecuencia que sostienen la FA paroxística humana. No solamente esto, sino que las regiones que sistemáticamente mostraban la actividad de más alta frecuencia se localizaban en el antro de las VVPP, área donde Mandapati et al observaron la localización preferente de los rotores de los que emanaba la actividad de alta frecuencia⁶⁵.

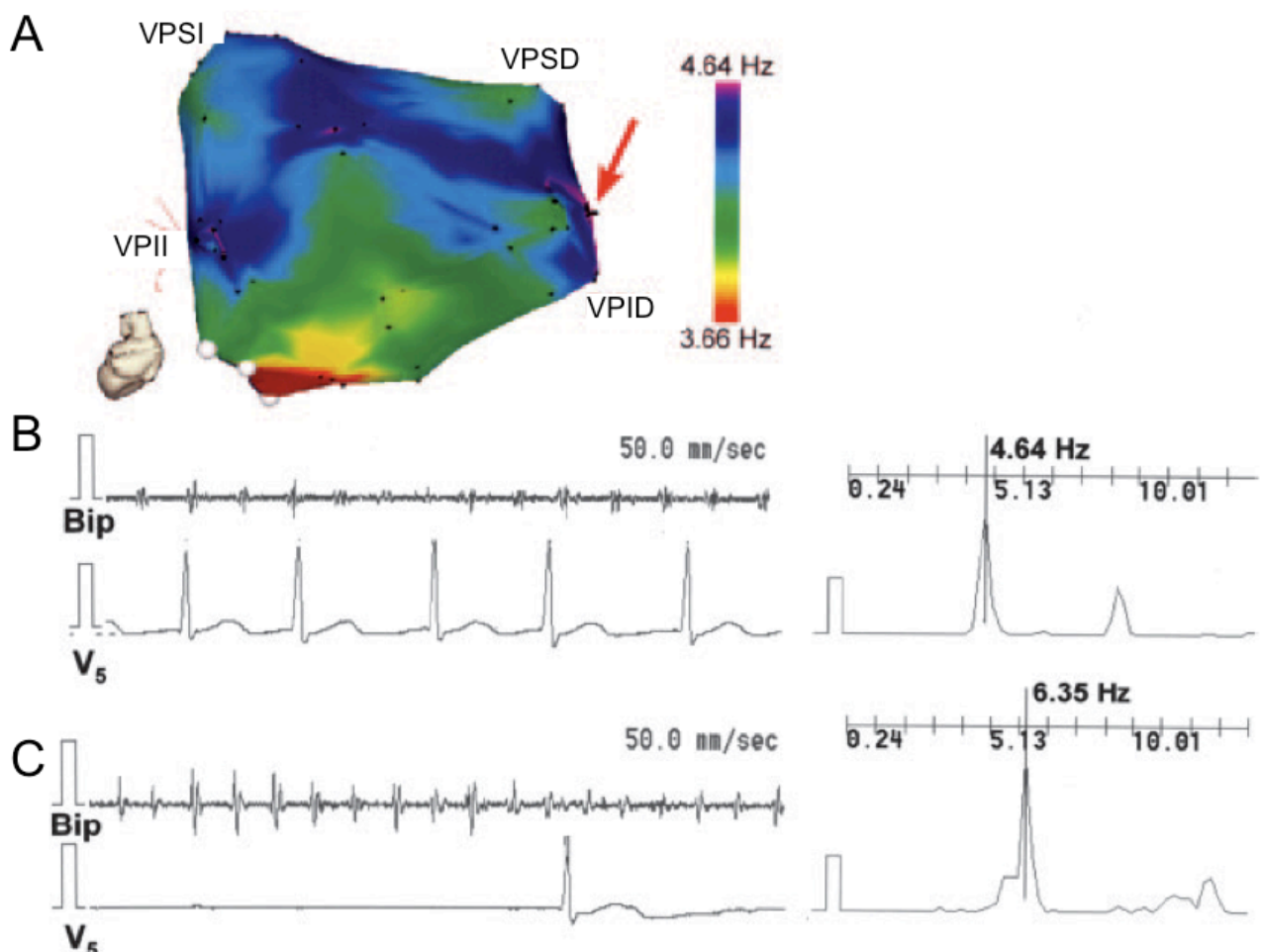


Figura 5. Áreas de máxima FD y efecto de la adenosina. A) Mapa de FD de la AI humana en un episodio de FA paroxística. Nótese que la máxima FD registrada se localiza en el antro de las VVPP. B) EGM

bipolar y ECG en el punto marcado en A con la flecha roja. A su derecha el espectrograma mostrando una FD de 4,64 Hz. C) Mismo punto durante el efecto máximo de la adenosina (nótese la pausa en el ECG). Su espectrograma correspondiente muestra el incremento en la FD hasta 6,35 Hz. (VPSI: VP superior izquierda; VP II: VP inferior izquierda; VPSD: VP superior derecha; VP ID: VP inferior derecha) Adaptado de la cita bibliográfica 62.

Por otro lado, estudios de ablación dirigida hacia estos puntos de FD máxima, mostraron que la eliminación estos puntos conseguía terminar la FA en un 72% de los pacientes con FA paroxística, poniendo así de manifiesto el papel crucial que éstos juegan en el mantenimiento de la FA²⁷.

Recientemente, Swartz et al han sentado sólidas bases moleculares que, al igual que en los modelos animales, explican el papel predominante de la AI en el humano⁷². Estudiaron las características y los determinantes estructurales y moleculares de la FA que aparece en el postoperatorio de pacientes intervenidos por cirugía cardíaca. Implantaron electrodos monopares en ambas orejuelas y tomaron biopsias intraoperatorias de ambas aurículas. Los episodios espontáneos de FA que aparecieron en el postoperatorio confirmaron nuevamente la presencia de gradiente de activación izquierda derecha. Sin embargo, el hecho más interesante de este trabajo es la confirmación de un patrón diferencial entre AI y AD en la expresión y densidad de distintas corrientes de K^+ y Ca^{2+} . Encontraron una mayor densidad de corrientes I_{K1} e I_{Kach} , las cuales facilitan el sostenimiento de reentradas funcionales por rotores tal y como se ha expuesto en apartados previos. Por otro lado, la expresión de determinados canales de Ca^{2+} se encuentra disminuida en la AI con respecto a la AD. Tal y como ocurre durante los procesos de remodelado que facilitan la perpetuación de la FA, la menor densidad de corrientes de Ca^{2+} en la AI permitiría una reducción de los periodos refractarios. Todas estas características y modificaciones a nivel molecular se acompañaron además de

modificaciones en el grado de fibrosis intersticial, y explican por qué la AI sustenta los puntos de mayor frecuencia de activación en el caso de la FA postoperatoria.

Por lo tanto, tanto en los modelos experimentales de FA como en la FA en humanos, esta arritmia muestra un elevado grado de organización temporo-espacial donde, como consecuencia de la distribución diferencial de corrientes entre ambas aurículas, las reentradas funcionales que la mantienen tienden a localizarse especialmente en la AI dando lugar a un gradiente activación izquierda-derecha. En la FA paroxística, la localización preferente de los rotores estaría en el antro de las VVPP lo cual podría marcar el comportamiento electrofisiológico de la PPAI. Desgraciadamente y a diferencia de lo que ocurre en los modelos animales y en la fibrilación ventricular humana⁴⁷, las técnicas de mapeo óptico no han alcanzado por el momento a visualizar rotores en el seno de la FA humana.

1B.4 Dinámica de los rotores. Teorías acerca de su organización y distribución en el miocardio auricular.

Ya desde que Art Winfree estableciese sus ideas acerca de los mecanismos de inicio y mantenimiento de los rotores en el miocardio ventricular, su papel como centros mayores de organización y mantenimiento de la fibrilación cardiaca ha ido consolidándose de forma progresiva. Como hemos ido exponiendo, las características diferenciales del miocardio a nivel molecular y estructural contribuyen al inicio y mantenimiento de los rotores y a la complejidad arrítmica observada en la fibrilación. Sin embargo, pese a los avances experimentados y la disponibilidad técnica el estudio de la dinámica de los rotores en el espesor del miocardio se muestra complejo, lo que ha derivado en dos corrientes de pensamiento²⁸. Por un lado, se ha defendido la inestabilidad de las ondas espirales con frecuentes rupturas y colisiones de rotores, las cuales generarían nuevos frentes de onda y

nuevos rotores engendrándose así un estado multiespiral dinámico y autosostenido como base de la fibrilación. Variaciones y alternancia en la duración del PA en función de sus propiedades de restitución⁷³ fueron los argumentos fundamentales que justificaban la inestabilidad de los rotores y las ondas enrolladas. Sin embargo, recientemente estas teorías han sido rebatidas y los mecanismos de restitución como causa de alternancia y ruptura de los frentes de propagación espiroideos han sido puestos en entredicho^{74;75}. El segundo mecanismo propuesto como causa de inestabilidad y ruptura de los rotores se basa en las propiedades anisotrópicas, y particularmente su distribución no uniforme en el tejido tridimensional, la cual es causa de torsión de los filamentos (expresión tridimensional del núcleo) hasta su ruptura en un estado multiespiral⁷⁶.

Frente a estas teorías, la denominada “*Teoría del Rotor Madre*” establece que en condiciones apropiadas los rotores pueden ser estables durante largo tiempo incluso en el corazón estructuralmente normal, estabilidad resultante en un alto grado de organización temporal y espacial observada en animales y humanos durante la FA paroxística²⁸. Cómo de una fuente periódica y regular se puede originar una actividad de tipo fibrilatorio es una de las cuestiones más interesantes de esta teoría. La interacción no lineal con el tejido circundante y las características dinámicas de los propios rotores lo explican como se verá en apartados siguientes. Lo cierto es que la presencia de niveles de organización espacio-temporal mantenidos en el tiempo y reproducibles exigen alguna forma de fuente de activación también estable, tal y como desde el laboratorio del Dr Jalife se ha observado de forma reiterada. Rotaciones incompletas y de corta duración pueden ser el resultado de la interacción de un frente de activación con la irregularidades del tejido, pero experimentos de mapeo óptico han demostrado que las reentradas espirales pueden ser fenómenos estables y regularmente periódicos que se mantienen en el tiempo y de los que emana actividad eléctrica al tejido circundante⁷⁷.

No obstante, sea una sola fuente estable (o un número limitado y localizado) o múltiples fuentes inestables las que sostienen la fibrilación, en los últimos años se ha venido avanzando en que el sustrato estructural sobre el que se asienta puede ser un condicionante fundamental del patrón de activación y del comportamiento de los rotores. Los trabajos donde se apoya la “*Teoría de Rotor Madre*” fueron practicados en corazones estructuralmente normales^{43;64;65} mientras que, recientemente se ha demostrado como un sustrato enfermo con abundante fibrosis y heterogeneidad tisular podría albergar un patrón más desorganizado con rotores más inestables en continua ruptura y formación^{78;79}. Según esto, corazones estructuralmente normales podrían albergar rotores estables con un patrón de conducción fibrilatoria mientras que, la FA en el contexto de un sustrato estructural muy patológico podría tener una estructura interna menos uniforme. Comienzan a aparecer en la literatura llamadas a una posible conciliación de ambas teorías^{80;81} donde cada una podría tener su cabida quizás en contextos estructurales concretos y distintos.

1B.5 Conducción fibrilatoria. Una explicación al origen de las múltiples ondas.

Basándose en la teoría de una o unas pocas fuentes de activación de alta frecuencia como mecanismo de sostenimiento de la FA, “*Teoría del Rotor Madre*”, el patrón aparentemente irregular y caótico que caracteriza a la FA sería el resultado de una conducción intermitente e irregular al miocardio circundante desde la fuente, fenómeno conocido como “**Conducción Fibrilatoria**”^{77;28}. La compleja arquitectura auricular, con bruscos cambios de grosor y direccionalidad de las fibras, asociada a patrones de expresión diferenciales y/o anómalos de los canales iónicos y las conexinas⁸², facilitan una fragmentación de las ondas en su progresión desde la fuente que sería el origen de las múltiples ondas descritas por Moe^{53;83;84} (Fig. 6A).

Algunas de las bases celulares y moleculares que dan pie a los fenómenos de conducción fibrilatoria han sido descubiertos recientemente. La corriente eléctrica que media la propagación de un PA desde una célula activada hasta una célula vecina en estado de reposo es un fenómeno dependiente del acoplamiento intercelular mediado por las “gap junction” y las corrientes que fluyen por canales, intercambiadores y bombas iónicas.

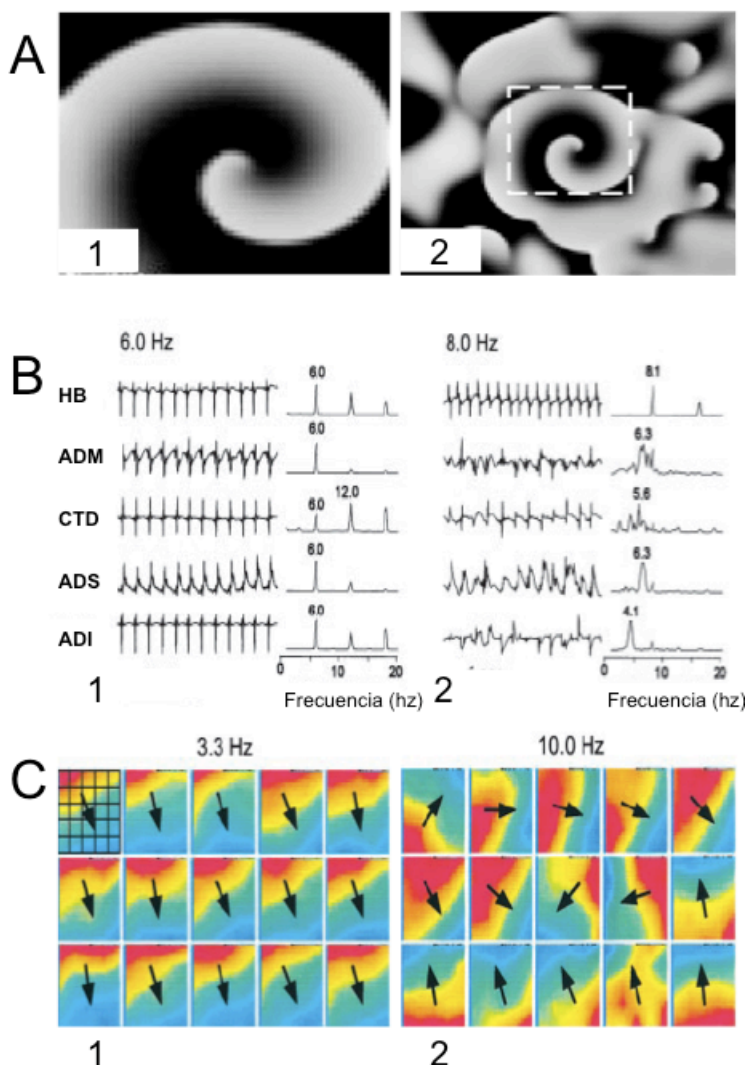


Figura 6. Conducción fibrilatoria. A) Simulaciones matemáticas de la dinámica de un rotor. A1 corresponde a un rotor con una frecuencia de rotación de 6 Hz. La propagación del frente que emana es uniforme al tejido circundante. A2 muestra un rotor a 8 Hz. El tejido circundante no soporta la elevada frecuencia de activación y el frente se fragmenta en múltiples ondas. B) Estimulación a 6 y 8 Hz en la AD. Nótese que manteniendo una captura local 1:1 en el punto de estimulación, a 8 Hz la activación del resto de la aurícula resulta desorganizada y fragmentada. C) La progresión de los frentes resulta uniforme a 3.3 Hz, mientras que a 10 Hz aparecen cambios latido a latido en la direccionalidad de los mismos. (HB: Haz de Bachman; ADM,

ADS y ADI: respectivamente AD media, superior e inferior; CTD: *Crista Terminalis* Distal). Adaptado de la cita bibliográfica 54.

Las complejas interacciones no lineales que rigen el comportamiento de estos últimos determinan la capacidad y características de la propagación eléctrica y, bajo circunstancias adecuadas, se responsabilizan de la ruptura y fragmentación de los frentes de propagación⁸⁴. Recientemente, Muñoz et al mostraron como la hiperexpresión del componente lento de la corriente de rectificación tardía, I_{Ks} , determina un incremento en la refractariedad post-repolarización responsable del fraccionamiento de los frentes de onda⁸⁵. Desde hacía tiempo se conocía como el fracaso en la conducción podía suceder a altas frecuencias activación por una incompleta o insuficiente disponibilidad de corriente de sodio, I_{Na} , aún durante la fase 4 del PA, fenómeno conocido como refractariedad post-repolarización⁸⁶. Así, la corriente I_{Ks} y su heterogénea distribución espacial en el miocardio auricular sería responsable, al menos en parte, de la fragmentación de los frentes de propagación y los bloqueos intermitentes de la conducción que se observan a las extraordinariamente altas frecuencias de activación durante la FA. Estos datos son congruentes con el conocido remodelado que experimenta la I_{Ks} en contextos clínicos asociados con la aparición de FA, tal como la insuficiencia cardíaca o la propia FA⁸⁷.

Por otro lado, la estructura anatómica auricular también es un determinante clave del comportamiento fibrilatorio además de los condicionantes iónicos expuestos. Gray et al pudieron observar la existencia de vías preferenciales de conducción a nivel subendocárdico durante la FA en modelos animales de oveja⁸⁸. Estas vías preferenciales se encontraban en relación con la “crista terminalis” y la musculatura pectinada de la AD, y provocaban un patrón diferencial en la activación entre endo y epicardio en una forma frecuencia dependiente. Formas de reentrada incompletas y patrones de propagación emergentes (“*breakthrough*”) se observaron preferentemente en el epicardio, interaccionando con las vías preferenciales de conducción endocárdica y desestabilizando los fenómenos de reentrada funcional que sostenían la fibrilación. Posteriormente, Berenfeld et al observaron como la compleja disposición de los haces de fibras y la

musculatura pectinada en la AD representa el sustrato que genera retrasos y bloqueos de la conducción frecuencia dependientes desde fuentes de activación periódicas y estables en el haz de Bachmann derecho⁵⁴ (Fig. 6B y C). En sus experimentos realizados también sobre corazón de oveja, la estimulación del haz de Bachman a una frecuencia de 6 Hz provocaba un patrón de progresión del frente de activación homogéneo y uniforme en toda la AD. Sin embargo, la estimulación a frecuencias superiores a los 8 Hz permitían captura local en el haz de Bachman 1:1 pero con un patrón de progresión errático del frente de propagación en la AD. Latido a latido se observó un cambio en la direccionalidad de los frentes de propagación en una misma región de la AD a nivel de la musculatura pectinada, al mismo tiempo que el registro de los electrogramas locales se desorganizaba y se transformaba en un patrón fibrilatorio. El comportamiento electrofisiológico frecuencia dependiente de la “crista terminalis” ha sido, así mismo, demostrado en pacientes durante la actividad focal de alta frecuencia en VVPP⁸⁹ y el flutter auricular típico⁹⁰. Por otro lado, la disposición anatómica del FSP facilita un enlentecimiento de la conducción y ruptura de los frentes de activación en la aurícula humana durante la estimulación en VVPP⁹¹⁻⁹³, al mismo tiempo que procura líneas de bloqueo unidireccional para la aparición de flutter y FA tras los procedimientos de ablación del ostium de las VVPP⁹⁴. Estos determinantes anatómicos propios de la AI serán expuestos con más detalle en apartados siguientes.

1C. ARQUITECTURA AURÍCULAR IZQUIERDA. RELEVANCIA SOBRE LOS FENÓMENOS ELECTROFISIOLÓGICOS.

1C.1 Organización estructural del miocardio auricular izquierdo.

El miocardio auricular que compone las paredes lisas de la AI mantiene una disposición anatómica compleja con diferentes haces de fibras⁹⁵. Estos se disponen de forma individualizada conformando hasta tres capas superpuestas desde endocardio a epicardio que marcan el patrón de activación y de progresión de los frentes de onda, sinusales o no, a lo largo de toda la AI. En diversos puntos la individualización se pierde y los haces confluyen dando lugar a entrecruzamientos de fibras y conexión de capas endo y epicárdicas. El resultado final es cambios abruptos en la direccionalidad de las fibras y, por lo tanto, en las propiedades anisotrópicas de la conducción, asociados a cambios también abruptos en el grosor del tejido auricular y discontinuidades estructurales. Áreas de conducción preferencial, y con una marcada anisotropía uniforme, se conectan con entrecruzamientos fibrosos caracterizados por propiedades anisotrópicas no uniformes que modifican las características de la conducción⁹⁶.

Visible en la capa más superficial del miocardio auricular, el **haz de Bachman** es probablemente la vía preferencial de conexión interauricular más importante (Fig. 7A y E). Desde la AD, discurre longitudinalmente en una posición antero-superior cruzando el septo auricular y la cara anterior de la AI. Alcanzada la base de la orejuela izquierda se divide en dos abrazando ésta y fusionándose con fascículos más profundos. Esto cobra especial interés en el puente miocárdico que separa el borde anterior de las venas izquierdas del borde posterior de la orejuela izquierda. En el mismo plano del haz de Bachman se disponen fibras circulares que cubren la superficie de la AI. Más profundo y en un plano subendocárdico destaca el denominado **fascículo septo-atrial** (Fig. 7B, D y G). Éste se

origina en el septo interauricular a nivel del techo y se extiende por el techo de la AI para dividirse en tres fascículos. Dos de ellos penetran en la PPAI y se fusionan con la musculatura del antro de unión entre VVPP derechas e izquierdas con la AI. Un tercero se dispone hacia la base de la orejuela izquierda participando en el entrecruzamiento de fibras que caracteriza el puente entre venas y orejuela izquierda⁹⁷.

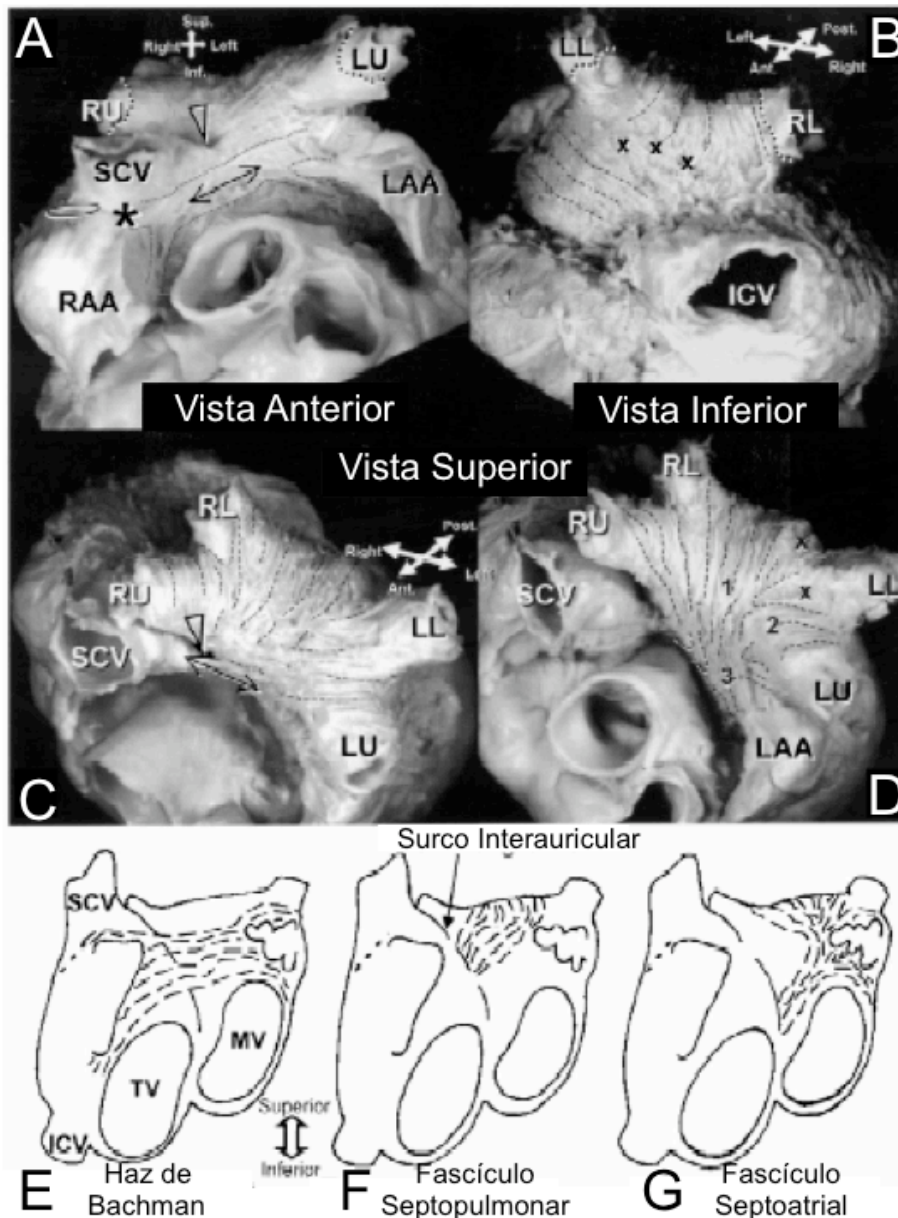


Figura 7. Organización del miocardio auricular. Piezas de disección anatómica auricular humana. A) Vista anterior de ambas aurículas mostrando las fibras del Haz de Bachman. B) Vista inferior con las fibras del fascículo septopulmonar y septoatrial. C) Vista superior del fascículo septopulmonar. D) Vista superior del fascículo septoauricular. E, F y G) Esquemas de la disposición de los tres fascículos. Adaptado de la cita bibliográfica 97.

En 1920 Papez JW describe un fascículo de fibras que en los últimos años ha cobrado especial importancia desde el punto de vista electrofisiológico⁹⁸. Éste fue denominado **fascículo septo-pulmonar** (FSP) por su origen y la relación que toma con las VVPP (Fig. 7B, C y F). Ocupa una posición intermedia entre la capa superficial del haz de Bachman y la profunda del fascículo septo-atrial y tiene su origen anatómico también en una posición septal superior. Trascurre por el techo de la AI y a este nivel sufre un cambio abrupto en la direccionalidad de sus fibras para penetrar en la pared posterior entre VVPP derechas e izquierdas. Alcanzada la altura de la vena pulmonar (VP) inferior derecha sufre un nuevo cambio de dirección. Rodea la vena por debajo y se dirige hacia el anillo aurículo-ventricular para insertarse en éste en una posición septal. Los bordes laterales del FSP no solo marcan un cambio abrupto en la direccionalidad de las fibras en la PPAI, sino que su presencia supone además un cambio marcado en el grosor del miocardio auricular. Así, el FSP determina en sus límites una transición abrupta tanto en la orientación de las fibras como en el grosor del miocardio, ambos fenómenos que han demostrado influir sobre las características de la propagación de los impulsos eléctricos en el miocardio.

1C.2 Importancia anatómica y funcional de la pared posterior de la aurícula izquierda.

La conducción y propagación en la AI de los frentes de onda sinusales o estimulados desde el seno coronario (SC) es un fenómeno no homogéneo. Betts et al observaron como en ambas circunstancias era posible delimitar líneas de bloqueo de la conducción identificadas por la presencia de dobles EGMs a nivel de la PPAI y el septo interauricular inferior⁹⁹. La disposición de los distintos fascículos se responsabiliza de múltiples de estas líneas de bloqueo funcional en la AI, las cuales influyen o condicionan muy probablemente el desarrollo de arritmias macro-reentrantes que complican los

procedimientos de ablación de VVPP⁹⁴. También en pacientes con FA paroxística, Markides et al analizaron la progresión de los frentes sinusales y de los primeros impulsos que desde las VVPP inducían episodios sostenidos de FA⁹¹. Basaron su análisis en una metodología en tiempo real de mapeo multielectrodo sin contacto (Array, Ensite Navigation System, ST Jude). Observaron como los impulsos sinusales penetraban la AI como un “*breakthrough*” endocárdico localizado más frecuentemente por delante de la VP superior derecha. La progresión del estímulo en la AI se producía en la mayoría de los casos delimitándose una línea de bloqueo que correspondía con la disposición anatómica del borde medial del FSP en la PPAI.

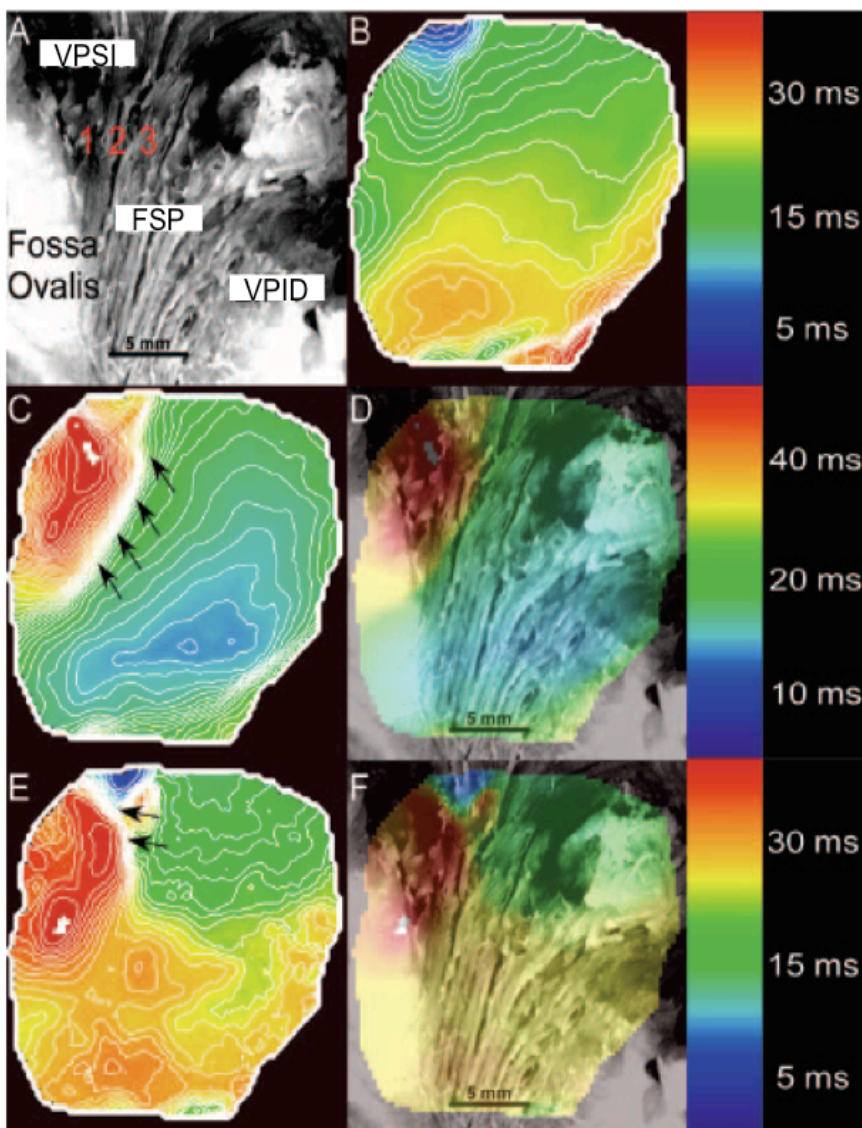


Figura 8. Ruptura de los frentes de propagación en los bordes del FSP. A) Disección anatómica de la PPAI en el corazón de oveja. Se observan las fibras del FSP y la abrupta transición que suponen en sus relaciones anatómicas. B) Progresión de un impulso sinusal con el mapa de isocronas de activación superpuesto. C y E) Mapas de isocronas durante estimulación en VVPP a alta frecuencia. Obsérvense las líneas de bloqueo y retrasos de la conducción, que como puede verse en D y F se corresponden anatómicamente con los bordes laterales del FSP. Adaptado de la cita bibliográfica 55.

De igual forma observaron como los estímulos con origen en las VVPP sufrían bloqueos y retrasos de la conducción en la misma localización, dando lugar a fenómenos de macro-reentrada responsables del inicio posterior de episodios sostenidos de FA. Así, la relación entre la arquitectura de la PPAI y los episodios de FA desencadenados por impulsos de alta frecuencia originados en las VVPP comenzó a cobrar importancia.

Estos aspectos fueron recientemente estudiados más en profundidad y desde el punto de vista experimental por Klos et al⁵⁵. Combinando técnicas de cartografía óptica con la electrofisiología convencional en el corazón de oveja, analizaron el comportamiento endocárdico de los frentes que penetraban a alta frecuencia la AI durante la estimulación en VVPP. Éstos experimentaban retrasos y bloqueos de la conducción en los límites del FSP (Fig. 8). Hasta en 10 de 28 casos, se observó como los límites de FSP eran el punto de fraccionamiento de los frentes de propagación donde se generaron fenómenos de reentrada funcional por ondas espirales o rotores (Fig. 9). En el resto de casos, un análisis indirecto de las primeras respuestas u ondas en FA pudo delimitar el origen de las mismas a los alrededores de la PPAI. Poniendo estos resultados en el contexto clínico de la FA paroxística, las altas frecuencias de activación recogidas en torno al ostium de las VVPP y el gradiente de frecuencias observado entre AI y AD estaría condicionado por la localización de fuentes reentrantes, presumiblemente rotores, en la región del antro de las VVPP. Estos se originarían o serían consecuencia de la interacción de los frentes de alta frecuencia procedentes de las VVPP con las discontinuidades anatómicas y electrofisiológicas que caracterizan a la transición del FSP.

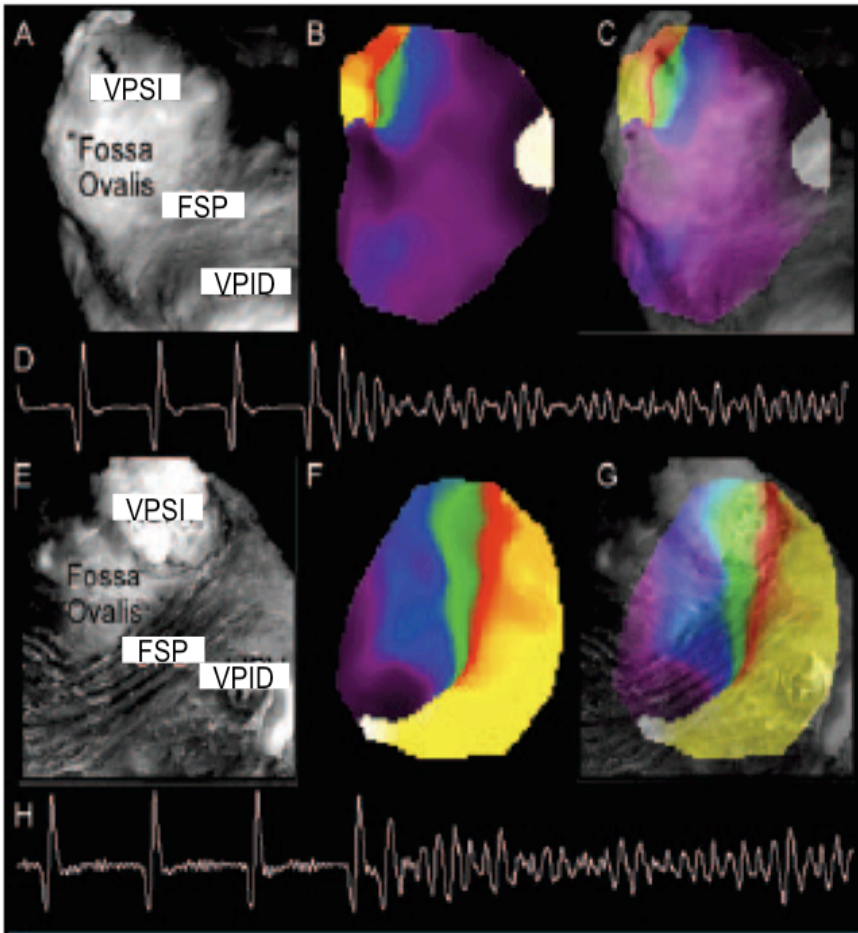


Figura 9. Formación de rotores en los bordes del FSP. A y E) Disección anatómica de dos corazones de oveja mostrando la disposición del FSP y sus relaciones anatómicas. B y F) Fragmentación de los frentes estimulados a alta frecuencia desde VVPP y formación de reentradas por ondas espirales o rotores. C y G) Las dos imágenes superpuestas muestran la relación entre la formación de los rotores y el FSP. Adaptado de la cita bibliográfica 55.

1C.3 Fibrosis intersticial. Un elemento determinante de la dinámica fibrilatoria.

La fibrosis de la aurícula humana, caracterizada por el incremento del colágeno intersticial, aumenta de forma progresiva con la edad y con la presencia de cardiopatía estructural e insuficiencia cardíaca, ambas situaciones clínicas clásicamente reconocidas como factores de riesgo para el desarrollo de FA^{100;101}. Además, la FA paroxística que aparece en el sujeto por lo general más joven y sin cardiopatía estructural se ha demostrado asociada también a un incremento de la fibrosis intersticial con respecto a los sujetos en ritmo sinusal¹⁰². Recientemente, Swartz et al demostraron como esto mismo ocurría en los pacientes que desarrollaban FA en el postoperatorio de una cirugía cardíaca⁷². Así, asociados al peso de la evidente asociación clínica entre fibrosis auricular y FA, múltiples experimentos basados en modelos teóricos matemáticos y en la investigación

animal han mostrado como la fibrosis intersticial supone un elemento de vulnerabilidad para el desarrollo de FA, creando por si misma un sustrato suficiente¹⁰³⁻¹⁰⁵.

La PPAI junto con el antro de las VVPP es un área especialmente susceptible al desarrollo de fibrosis tisular en los pacientes con insuficiencia cardiaca^{106;107}. En estudios experimentales, Tanaka et al demostraron como la fibrosis regional en esta área determina de modo marcado la dinámica fibrilatoria⁷⁸. Tanto en los controles como en el corazón de oveja con insuficiencia cardiaca inducida por estimulación continua a alta frecuencia, la fibrosis intersticial fue mayor en los límites periféricos de la PPAI y su unión con las VVPP que en la región central. El grado de fibrosis fue, no obstante, más marcado en la oveja con insuficiencia cardiaca y determinó el comportamiento de la actividad local endocárdica. El patrón de activación predominante en la PPAI fue el tipo “*breakthrough*” en ambos casos, pero su dinámica varió asociada al porcentaje y la distribución de la fibrosis. En la periferia de la PPAI y el antro de las VVPP se localizaron los obstáculos fibrosos de mayores dimensiones, el origen predominante de los patrones “*breakthrough*” y la más alta frecuencia de activación local. Conjuntamente, las predicciones matemáticas identificaron los parches fibróticos de la región antral como áreas preferentes para el anclaje de fenómenos de reentrada microanatómica basados en ondas espirales. Comparado con los controles, los patrones de activación no solo tenían un origen preferentemente de localización más periférica sino que los cambios en la direccionalidad de la propagación latido a latido fueron mucho más marcados. Con estos datos, los autores concluyen que la PPAI y sus límites, con una particular distribución de la fibrosis intersticial, juega un papel clave en el mantenimiento de la FA y sugieren la hipótesis de fenómenos de reentrada espiral e intramurales que emergen en la superficie endocárdica como “*breakthrough*” y permanecen anclados en el espesor del antro de las VVPP como resultado de la fibrosis intersticial.

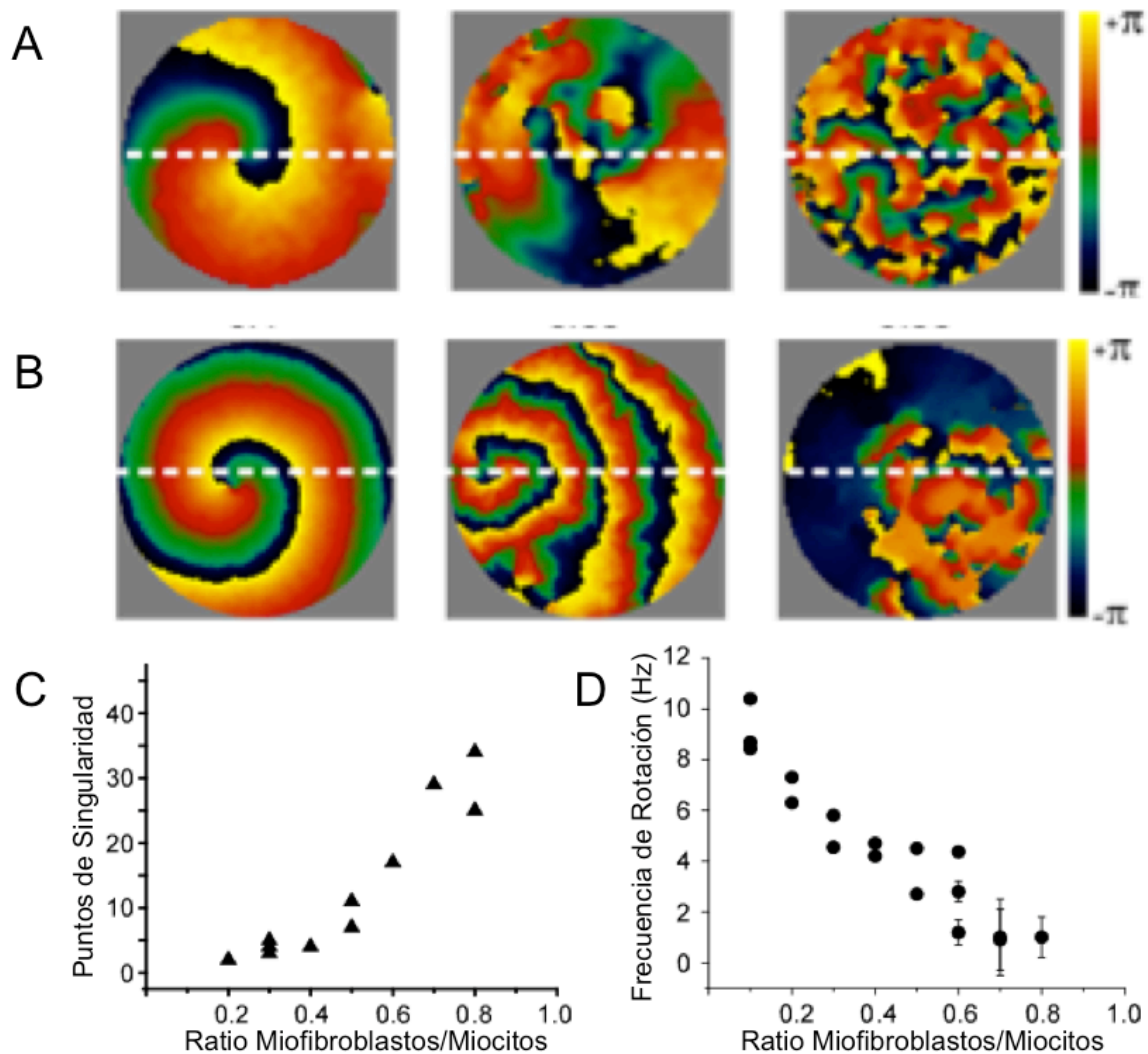


Figura 10. Efecto de la proliferación de miofibroblastos sobre la dinámica fibrilar. A) Mapeo óptico sobre una monocapa de miocitos y miofibroblastos en cultivo. La imagen de la izquierda corresponde a un rotor estable inducido en un medio con un 10% de miofibroblastos. La imagen central corresponde a un medio con 50% de miofibroblastos y la de la derecha a un 70% de miofibroblastos. Puede observarse como la actividad eléctrica se vuelve más compleja y los fenómenos de reentrada espiral menos estables pero más numerosos. B) La misma situación se reproduce en el contexto de las simulaciones matemáticas. C) La gráfica muestra como el número de puntos de singularidad observados se incrementa con la proporción de miofibroblastos. D) Paralelamente, la frecuencia de rotación de los rotores observados disminuye con el incremento de la proporción de miofibroblastos. Adaptado de la cita bibliográfica 79. Cortesía de la Dra V Muñoz y los Drs S Zlochiver, J Jalife y O Berenfeld.

El interés por la fibrosis continua y su papel adquiere cada día mayor relevancia. Recientemente, Zlochiver et al estudiaron el efecto de la diferenciación de los fibroblastos

auriculares a miofibroblastos y el resultado de su acoplamiento eléctrico con los miocitos mediado por “*gap junctions*”, un fenómeno observado en condiciones patológicas como la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca⁷⁹ (Fig. 10). El resultado observado fue una disminución en la frecuencia de activación local y de rotación así como de la VC, asociado a patrones más complejos de propagación con fragmentación de los frentes de onda y multiplicación de los fenómenos de reentrada. Así pues, la estructura anatómica tanto macro como microscópica de la AI juega un papel determinante en el origen y mantenimiento de las FA.

1D. ANÁLISIS ESPECTRAL DE LA SEÑAL ENDOCÁRDICA BIPOLAR

1D.1 Análisis de Fourier. Del dominio del tiempo al dominio de la frecuencia.

No es el objetivo de esta introducción una exposición detallada de los argumentos matemáticos implicados en el análisis espectral o análisis de Fourier. Sin embargo, la relevancia que estas técnicas han tenido en los procedimientos experimentales y su incorporación al ámbito clínico, como herramienta no solo académica si no también terapéutica, las hace merecedoras de al menos unas explicaciones someras.

Los trazados electrocardiográficos y electrofisiológicos pueden definirse como señales de V en el dominio del tiempo. Esto es, dicho de otro modo, la señal bipolar endocárdica supone la variación en el tiempo del potencial registrado entre los polos del receptor endocárdico. Si queremos expresarlo como función matemática no tenemos más que exponer el V registrado en cada segmento temporal en función del tiempo (t) [$f(t)=V$].

En una señal monofásica y rítmica se puede determinar su equivalente sinusoidal [$f(x)=\text{sen } x$] donde la amplitud del senoide se representa por la amplitud de la señal y su longitud de ciclo por la periodicidad (en unidades temporales).

Definir la frecuencia de activación local y la regularidad de la misma son parte de los procedimientos electrofisiológicos habituales. En arritmias bien organizadas y/o periódicas, la frecuencia de activación local de cada punto está en el contexto de esta misma periodicidad como un fenómeno en cadena que se repite de forma secuencial. Teniendo en cuenta la regularidad y periodicidad de la señal, la actividad local registrada en un punto podría representarse de forma ideal por un senoide perfecto. Sin embargo, la manifestación aparentemente caótica y desorganizada que caracteriza a la actividad eléctrica endocárdica durante la FA introduce disparidades evidentes en la actividad local registrada en diferentes puntos, al mismo tiempo que complica la representación espectral

en cada uno de los puntos analizados. El **Teorema de Fourier** nos explica como cualquier serie temporal, en nuestro caso de V , puede ser representada de forma exacta con la superposición de ondas sinusoidales perfectas, de magnitudes adecuadas (ciclo y amplitud) y con un acoplamiento en fase (φ) adecuado entre ellas. Una excelente y sucinta revisión se encuentra en Berenfeld O 2006³⁸, de donde extraemos el ejemplo de la Fig. 11.

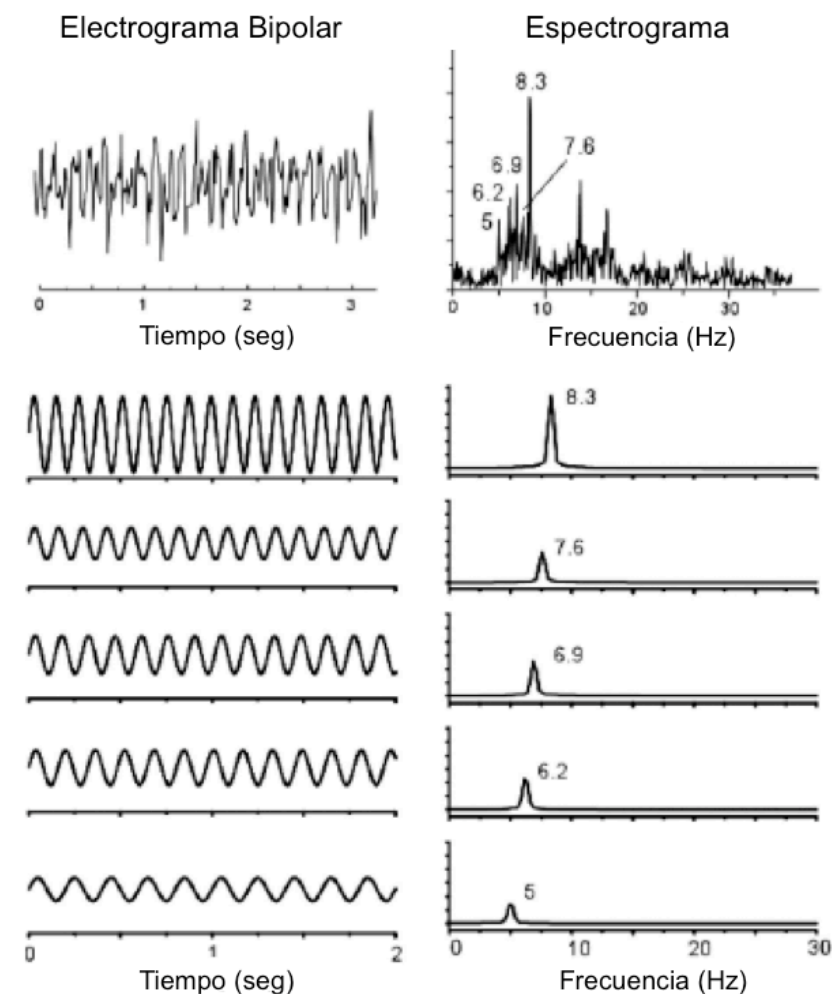


Figura 11. Esquema representativo del funcionamiento y significado de la transformación de Fourier. En la columna de la izquierda se muestra en primer lugar la señal bipolar a estudio. Debajo se dibujan cada uno de los sinusoides perfectos en los que puede ser descompuesta la señal. La superposición de todos ellos proporcionaría nuevamente la señal original. A la derecha se muestra el dominio de la frecuencia de cada sinusoide, con el pico de frecuencia que se corresponde con su longitud de onda. En la parte superior se muestra el

espectrograma, es decir, la representación conjunta de los picos de frecuencia de cada uno de los sinusoides que componen la señal original. Adaptado de la cita bibliográfica 38.

En ésta puede observarse como una señal bipolar propia de un fenómeno fibrilatorio se transforma en su equivalente espectral. Éste es el dominio de la frecuencia, donde no se representa la señal si no el “espectrograma” resultante de enfrentar la frecuencia frente a la

amplitud de cada uno de los sinusoides en los que se descompone la señal original. Puede observarse como cada uno de los picos discretos del espectrograma puede representarse en forma de onda sinusoidal. Si superponemos en la φ adecuada cada uno de los sinusoides obtendríamos nuevamente la señal original. El proceso matemático por el cual se produce la transformación desde el dominio temporal al dominio de la frecuencia es un algoritmo mediante el cual se calcula el espectrograma. Este algoritmo denominado **Transformada de Fourier** calcula la amplitud y la fase de las ondas sinusoidales para todas las frecuencias, que cuando son puestas en conjunto conforman la señal original como ha sido expuesto.

Las posibilidades que ofrece el análisis de Fourier de las señales fibrilatorias al descomponerlas en sus componentes espectrales, van más allá del conocimiento de la frecuencia de activación local. La transformación de Fourier nos permitiría un análisis individualizado de cada uno de estos fenómenos que en el dominio temporal se encuentran mezclados e indistinguibles en la señal final fibrilatoria. Recientemente Zlochiver et al han mostrado la correlación existente entre los movimientos rotatorios y de zigzagado (“*meandering*”) periódicos que caracterizan al punto de pivote de un rotor con las distintas frecuencias discretas que se observan en el espectrograma¹⁰⁸. Esta relación extrapolada de procesos de simulación matemática, fue corroborada con experimentos de mapeo óptico desarrollados sobre tejido auricular de oveja. Otras posibilidades que ofrece el análisis espectral se verán de forma más desarrollada en apartados subsiguientes.

1D.2 El concepto de Frecuencia Dominante.

De toda la información que aporta y puede aportar el estudio del espectrograma de las señales bipolares, sin duda ninguna la determinación de la **Frecuencia Dominante (FD)** es el que ha tenido mayor repercusión no solo experimental sino también clínica³⁸. Desde el

punto de vista de su identificación o descripción, la FD se corresponde con la frecuencia del espectrograma de mayor potencia, es decir, de mayor amplitud. Su definición sencilla desde el punto de vista cuantitativo como hemos visto, contrasta sin embargo con el problema de una definición cualitativa y con sentido biológico. En general se considera que de todas las frecuencias discretas identificadas en el espectrograma, la FD se corresponde con la frecuencia predominante de activación local. Esto ha tenido implicaciones mayores en el estudio y comprensión de la FA, siendo la FD la herramienta con la que se han generado conceptos hoy en día fundamentales como el gradiente de activación entre AI y AD⁴³.

Trabajos de simulación matemática ayudan a intelectualizar este problema. Imaginémonos un modelo simplificado de un músculo papilar y su inserción a la superficie subyacente. Jalife y cols elegantemente demuestran en esta situación el comportamiento de la FD en relación a la frecuencia media de activación local (Fig. 12)⁸⁰. La estimulación en el músculo papilar idealizado a una frecuencia de 8.4 Hz se traduce en una frecuencia media de activación local en la base de 5.7 Hz, exactamente con una periodicidad de conducción 3:2 fácilmente reconocible en los canales de registro. La conducción fibrilatoria desde el músculo papilar a la base como consecuencia del abrupto fenómeno de transición entre ellas explica la variabilidad en la conducción. Si atendemos al espectrograma de cada uno de los registros observamos como las FD registradas se corresponden con la frecuencia media de activación local. Además, la señal de la base contiene la información referente a la frecuencia de la fuente desde la cual se activa y que queda reflejada en un pico adicional del espectrograma de exactamente 8.4 Hz.

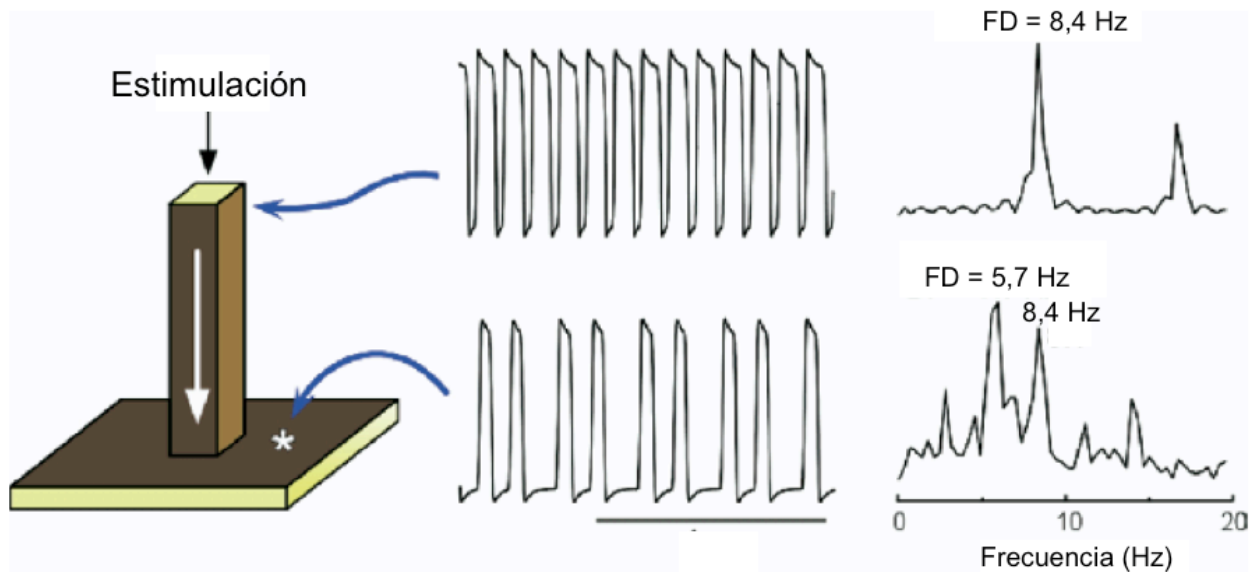


Figura 12. Análisis de la FD sobre un modelo idealizado de la inserción de un músculo papilar. Nótese la conducción 3:2 a la base de implantación y como la estimulación a 8.4 Hz en el músculo papilar se refleja en un pico adicional a la FD en el espectrograma de la base. Adaptado de la cita bibliográfica 80.

Como hemos expuesto en el apartado anterior (**1D.1**) una señal pura y periódica puede ser representada por su función sinusoidal [$f(x)=\text{sen } x$] y viceversa. El espectrograma de estas señales se caracteriza por un único pico dominante en el dominio de las frecuencias que corresponde con la inversa del ciclo sinusoidal. Sin embargo, y como se ha ejemplificado en el experimento de simulación previo, la irregularidad del ciclo de la señal proporciona complejidad al espectrograma aportando múltiples picos adicionales. La presencia de múltiples ciclos entre las señales discretas y las relaciones existentes entre estos, como los resultados de sus sumas y restas, quedan reflejados en el espectrograma en forma de estos picos adicionales. De todos ellos, la transformación de Fourier considera como de mayor potencia, y por lo tanto como FD, la combinación de ciclos más estable o estacionaria, la cual se corresponde con el número medio de activaciones locales. En definitiva y parafraseando a Berenfeld O, *“la Transformación de Fourier proporciona un*

espectro de frecuencia y potencia que refleja las propiedades estacionarias de toda la señal”³⁸.

1D.3 Consideraciones especiales acerca de la Transformación de Fourier y su uso en las señales fibrilatorias. Frecuencias armónicas e Índice de Regularidad.

El cálculo de la FD puede verse complicado por la complejidad del espectrograma. Una situación común es el registro de **frecuencias armónicas** de la frecuencia media de activación local, las cuales pueden enmascarar a la verdadera FD. Los armónicos son componentes sinusoidales de una señal cuya frecuencia es un múltiplo de la frecuencia fundamental. Cuando las señales son puras y su ciclo evidente, la identificación de armónicos resulta sencilla al tratarse de frecuencias superiores, de menor potencia y siempre múltiplos de la fundamental como se ha dicho. Sin embargo, cuando la señal no es regular ni su ciclo constante los armónicos pueden llevar a error. Algunos autores han observado que si las variaciones del ciclo se encuentran comprendidas en un rango del 30% del ciclo medio, la FD sigue mostrando una buena concordancia con la frecuencia media de activación¹⁰⁹. Cuando éste es el caso, la inspección visual de la señal y el cálculo aproximado de la frecuencia media es la técnica aconsejada para determinar el carácter de una frecuencia como armónico o fundamental²⁷.

La situación se complica cuando la irregularidad de la señal es más marcada y aparecen otros factores como la fragmentación de los electrogramas. En general, una irregularidad excesiva desaconseja la utilización de la FD como método de cálculo de la frecuencia local de activación debido a la confusión que introduce espectrogramas muy complejos con múltiples frecuencias discretas no armónicas. Un método útil para cuantificar el grado de irregularidad es el cálculo del denominado **Índice de Regularidad (IR)**^{42:26}, que se computa como la proporción del espectro (potencia) que queda englobado en una banda

fija de aproximadamente 0.75 Hz a cada lado de la FD con respecto a la potencia total de espectro. En general asumimos que cuando el IR se encuentra por debajo de 0.2 la regularidad de la señal es lo suficientemente baja para no permitir de forma adecuada la identificación de la FD y su asociación con la frecuencia media de activación local.

Por otro lado, la incorporación de estas técnicas a la experimentación y evaluación clínica de la FA está sujeta a limitaciones que pueden influir en el análisis de las señales. Evitar la contaminación externa de señales que puedan representarse de forma indeseada y aparecer como artefactos en el espectrograma no siempre es posible. Al mismo tiempo, la señal local registrada por un dipolo en contacto con el endocardio auricular representa la actividad eléctrica recogida probablemente de más de una estructuras individualizadas, además de señales de campo lejano procedentes del tejido circundante. Por todo ello, el análisis de Fourier exige máximo cuidado en la recogida y tratamiento de la señal y en su interpretación para evitar llegar a conclusiones erróneas²⁷.

1D.4 Otras consideraciones de aspecto técnico.

Cuestiones de razón técnico y de simplificación de los cálculos llevan a la implementación habitual de la transformación de Fourier como función discreta (en su concepto inicial el análisis de Fourier se define como una función continua) en lo que se conoce como **Transformación Rápida de Fourier** (FFT; del inglés “*Fast Fourier Transformation*”). Sin entrar en grandes detalles, refiero al lector a la dirección web <http://mathworld.wolfram.com/FastFourierTransform.html>, donde encontrará información abundante sobre el tema.

No obstante, un pequeño resumen se hace necesario para comprender parte de la metodología empleada. De forma sencilla, una función continua que se acota en dos extremos se convierte en una función discreta. El cálculo de FFT acota la transformación de

Fourier (originalmente definida entre $-\infty$ y $+\infty$) y limita el número de cálculos necesarios en relación directa con la frecuencia de muestreo de la señal. Si ésta puede ser expresada como el tamaño (en términos temporales; Δt) de los volúmenes muestra, la FFT implica que la longitud de la señal a analizar ($n\Delta t$) queda delimitada por la necesidad de corresponderse con una potencia de 2. Además, la resolución del cálculo de las frecuencias en el espectrograma es inversamente proporcional a la longitud de la señal analizada. La mayor parte de los trabajos publicados analizan señales de entre 2 y 10 seg, lo que implica una variabilidad en la resolución de los datos de 0.5 a 0.1 Hz³⁸. Algunos autores han observado como longitudes específicas de la señal a analizar presentan una mayor correspondencia entre DF y frecuencia local de activación¹⁰.

Por último, sabemos que la frecuencia de muestreo es limitante en cuanto a la frecuencia máxima que puede ser detectada en el espectrograma. Este fenómeno, denominado límite de Nyquist, no supone por lo general un problema porque a las frecuencias habituales de muestreo en los procedimientos electrofisiológicos (1000-2000 KHz) se sitúa como mínimo en 500 Hz, muy por encima de las frecuencias de activación local registradas en le aurícula durante FA (3-15 Hz). Sin embargo, los filtros utilizados en el procesado de la señal pueden llegar a influir de forma marcada en el espectrograma.

1E. ELECTROGRAMAS AURICULARES COMPLEJOS Y FRAGMENTADOS

Recientemente se ha comunicado cómo la localización y ablación de áreas caracterizadas por electrogramas locales complejos y fragmentados (CFAEs) se asocia al cese de la FA²⁰. Originalmente, los CFAEs fueron descritos como EGMs altamente fraccionados, con una longitud de ciclo muy corta (< 120 ms), larga duración (> 50 ms), bajo V (0,06-0,25 mV) y múltiples potenciales o espículas¹⁷. La combinación de estas características no obliga a que todas ellas deban estar presentes a la hora de considerar los EGMs como CFAEs, sin embargo algunas de ellas como la elevada frecuencia de activación y el incremento en el número de espículas por encima de tres si suponen una característica común (Fig. 13). Tras los prometedores resultados iniciales, la baja eficacia demostrada por otros autores con el abordaje exclusivo de estos EGMs pone en cuestión el papel que estos juegan en el mantenimiento de la FA^{22;23}.

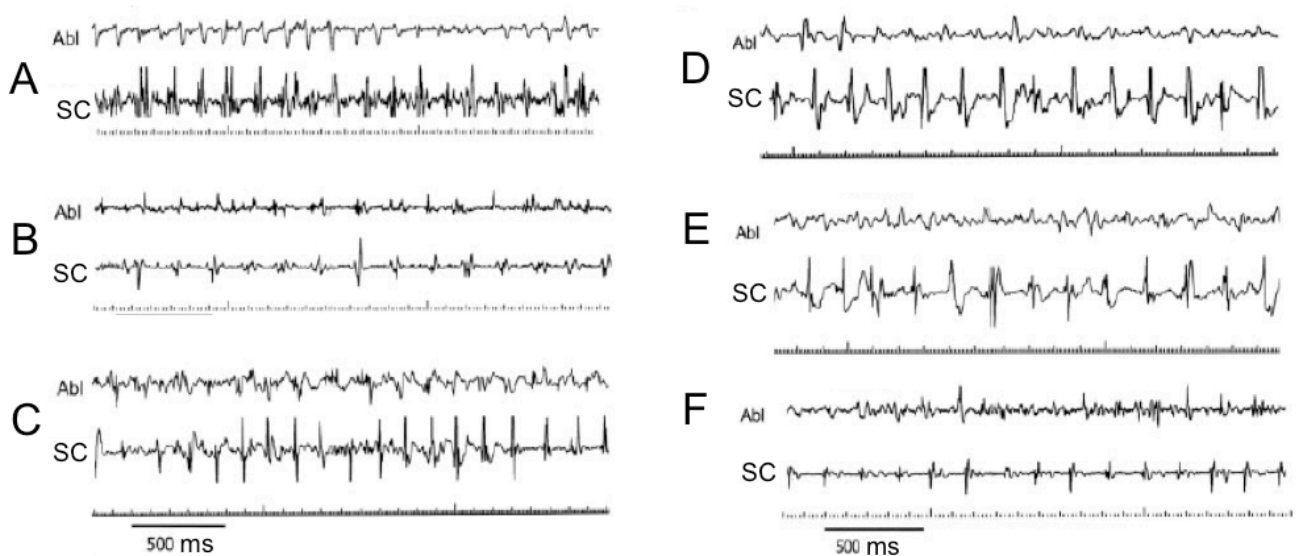


Figura 13. Múltiples ejemplos de EGMs que muestran actividad tipo CFAEs. Cada uno se corresponde con el ejemplo de un paciente con registros en el catéter de ablación (abl) y SC distal. Adaptado de la cita bibliográfica 22.

1E.1 Mecanismos implicados en la actividad auricular fragmentada.

La fragmentación de los EGMs no es un fenómeno exclusivo de la actividad fibrilatoria. Diversos autores han mostrado como durante el ritmo sinusal es posible identificar y caracterizar áreas fragmentadas en ambas aurículas, cuya electrofisiología pudiera estar relacionada con potenciales mecanismos inductores de la FA. Roberts-Thomson et al encontraron una clara relación de la fragmentación de los EGMs en la AD con la edad de los pacientes, correspondiendo a pacientes con edad más avanzada una mayor presencia de actividad fragmentada¹¹¹. El deterioro de la VC y la disminución del V del tejido en ritmo sinusal fueron los otros dos factores que claramente se correlacionaron con la fragmentación. Sin duda, son argumentos sólidos para considerar que las anomalías estructurales inducidas por la edad, y que se responsabilizan de la disminución en la capacidad de conducción, de la pérdida de V auricular y probablemente de la mayor incidencia de FA con la edad, son en si mismas causantes de la fragmentación de los EGMs. Se sabe que la fibrosis intersticial del tejido auricular se incrementa con la edad¹⁰⁰ y que ésta pudiera estar relacionada con la fragmentación de los EGMs y la aparición de FA¹⁰⁴. En experimentos de simulación matemática, Turner et al controlaron la cantidad de fibrosis que afectaba al tejido y observaron una relación de dependencia directa con la fragmentación de los EGMs estimulados²⁵. Las áreas de microfibrosis embebidas en el miocardio auricular humano generan un medio heterogéneo para la propagación de los frentes de activación eléctrica creando retrasos de la conducción y acentuando la anisotropía tisular no uniforme que condiciona la fragmentación de los mismos¹¹². Spach et al demostraron como la conducción por el haz de Bachman se ve claramente influenciada por la fibrosis asociada a la edad¹¹³. Recientemente, el papel de la fibrosis en la PPAI animal y su relación con la actividad fraccionada ha sido estudiada por Tanaka et al⁷⁸. La dinámica de la FA fue mucho más compleja en presencia de fibrosis auricular como consecuencia de retrasos en la conducción, fenómenos intermitentes de bloqueo de la

conducción, múltiples cambios en la direccionalidad de los frentes y fenómenos inestables de reentrada funcional. Todo ello se vio asociado a un incremento de la fragmentación eléctrica. En definitiva, la heterogeneidad tisular (anatómica o funcional) y la propagación discontinua son responsables de la fragmentación de los EGMs y explicarían el importante papel que juega la fibrosis en el inicio y mantenimiento de la FA.

Sin embargo, la dinámica de la fragmentación se muestra compleja y factores más allá de los puramente estructurales parecen estar implicados. La relación existente con la frecuencia de activación local^{114;115} pone de manifiesto como los CFAEs pudieran ser el reflejo de la interacción tisular con las fuentes de alta frecuencia que mantienen la FA.

1E.2 Conexión biológica entre frecuencia de activación local y fragmentación.

Ya en estudios practicados en FA, Rostock et al observaron como el incremento en la frecuencia de activación local medida en términos de acortamiento de la longitud del ciclo de activación precedía la formación de CFAEs¹¹⁵. No obstante, los autores no probaron ningún tipo de argumentación mecanicista que permitiera dar explicación al fenómeno. El hecho de que la FA humana y animal puede estar determinada por un número limitado de fuentes reentrantes de alta frecuencia abrió la posibilidad al estudio no solo de la fragmentación como resultado de la interacción con éstas, sino también de la fragmentación como marcador de la localización de las fuentes que mantienen la FA.

Basándose en un modelo experimental en el cual la FA se mantiene por fenómenos de micro-reentrada funcional por ondas espirales o rotores localizados en la AI, Kalifa et al analizaron la relación entre la organización espacio-temporal de la FA, la frecuencia de activación y el fraccionamiento de las ondas fibrilatorias²⁶. Mostraron como en el lado septal de la PPAI, la zona en la que se registraban EGMs con mayor grado de fragmentación se correspondía con los límites de la transición entre la zona que registraba la mayor FD, lugar

de localización las fuentes, y las áreas adyacentes con menor frecuencia de activación (Fig. 14). La direccionalidad de los frentes de propagación se afectaba de forma dramática en la transición entre dominios de FD, con una marcada variabilidad entre frentes consecutivos. La regularidad de la propagación observada en la región de máxima FD se recuperaba de nuevo una vez sobrepasado el límite de la transición, eso sí, asociado a una menor periodicidad o frecuencia de activación. Estos límites suponen zonas de ruptura de los frentes de propagación responsables de la fragmentación de los electrogramas locales, tal y como este mismo grupo observó en otro estudio⁴¹. Se ha descrito como la ablación de CFAEs se sigue de una regularización del ritmo auricular previo al cese de la FA¹¹⁶. Al igual que Moe y Allesie describieron como un número crítico mínimo de ondas aleatorias era necesario para el sostenimiento de la FA, quizás la misma circunstancia suceda en el caso de las reentradas por ondas espirales. Los CFAEs supondrían los puntos de fragmentación que mantendrían un aporte mínimo de rotores y su ablación haría caer el número de estos, regularizando el patrón de activación pero sobrepasando el punto crítico por debajo del cual la fuente se interrumpe.

Recientemente se han investigado otros mecanismos de fragmentación basados en la interacción con los rotores. Su comportamiento dinámico se asocia a desplazamientos y movimientos serpenteantes del punto de rotación (*“meandering”*)¹¹⁷, si bien ante determinadas circunstancias su anclaje a estructuras anatómicas se puede ver facilitado⁷⁸. Zlochiver et al describen como existe un área de influencia en torno a un rotor, donde el efecto de *“meandering”* resulta máximo y caracterizado por la fragmentación de los EGMs¹⁰⁸. Así pues, y aunque pueden ser múltiples y complejos, la comprensión de los mecanismos que soportan la fragmentación de los EGMs resulta básica para mejorar su definición, su interpretación e incluso su detección automatizada. El abordaje de los CFAEs mediante procedimientos de ablación que busquen el cese de la FA debe sin duda estar

guiado por un conocimiento previo del papel que estos juegan en el sostenimiento de la misma.

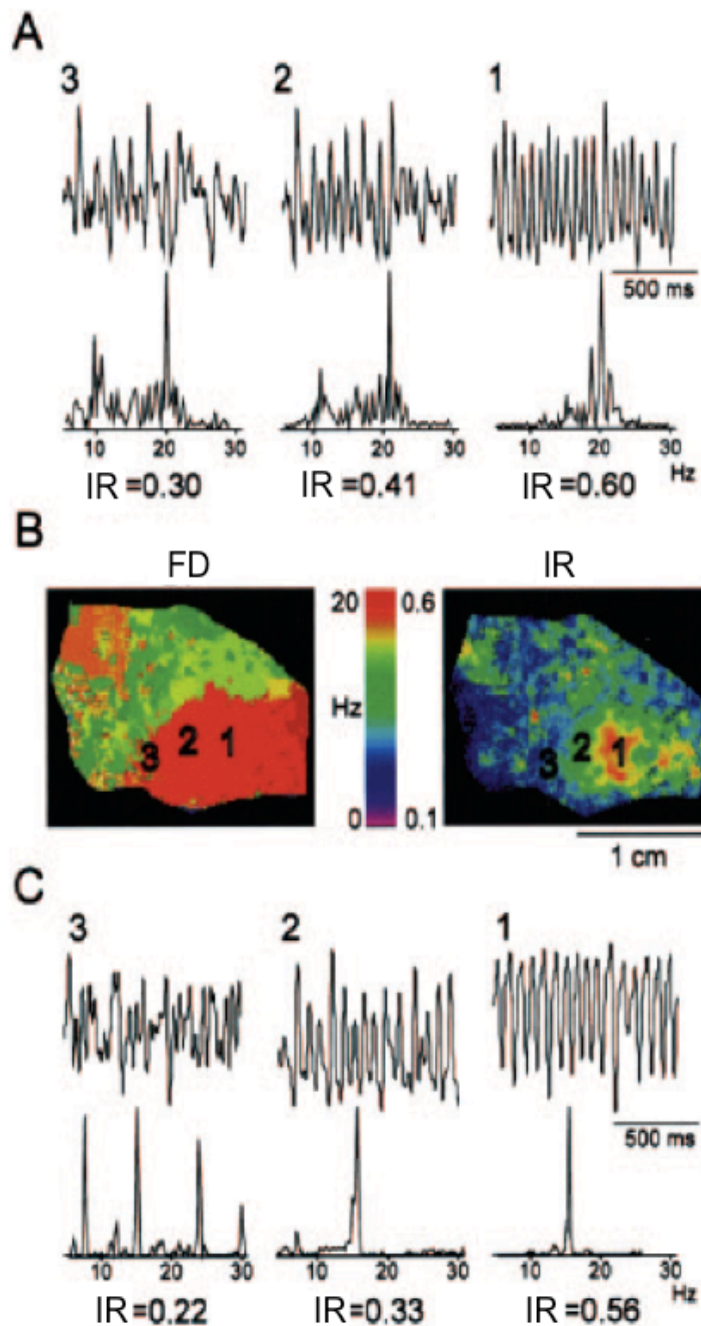


Figura 14. Mecanismos implicados en la formación de CFAEs. A) Registros ópticos de tres localizaciones distintas de la PPAI en el corazón de oveja y sus espectrogramas correspondientes. Nótese como el incremento en la fragmentación se acompaña de una mayor complejidad del espectrograma y una disminución en el IR. B) Mapa de FD y de IR. Se muestra la localización de los puntos analizados 1, 2 y 3. Se puede comprobar como el incremento de la fragmentación es máximo en el área límite entre territorios de FD (correspondiente al punto 3). C) EGMs bipolares registrados en los mismos puntos. Se produce la misma situación que con los registros ópticos. Obsérvese como pese a la fragmentación del punto 3 y su complejo espectrograma, aun persiste un pico de frecuencia que remeda el observado en la región de máxima FD y regularidad (punto 1). Adaptado de la cita bibliográfica 26.

1.F MODELOS EXPERIMENTALES DE FIBRILACIÓN AURICULAR HUMANA.

La experimentación animal ha permitido una aproximación muy cercana a los mecanismos que rigen el origen y comportamiento de la actividad fibrilatoria en las aurículas. Técnicas sofisticadas como el mapeo óptico han aportado información muy valiosa y relevante que han sido la base para entender estos fenómenos fibrilatorios en la aurícula humana. Sin embargo, múltiples limitaciones que se extienden desde el ámbito bioético hasta aspectos puramente técnicos hacen que las posibilidades de estudio de la FA humana se encuentren mucho más acotadas. Así, el mapeo óptico in vivo resulta a día de hoy imposible dado el carácter altamente tóxico de los tintes fotosensibles utilizados. Pero la medicina translacional ha desarrollado métodos de estudio compartidos también con la experimentación animal. El mapeo multielectrodo epicárdico aplicado en el curso de intervenciones quirúrgicas programadas por motivos clínicos y el más reciente acceso endocárdico mediante catéter a ambas aurículas han abierto posibilidades de estudio directo de los mecanismos fibrilatorios.

Durante los años 80 y principios de los 90, múltiples autores analizaron la actividad epicárdica de AD y AI durante la FA con placas multielectrodo que permitían el análisis de EGMs mono y bipolares en las regiones seleccionadas para estudio. Sin embargo, y pese a la calidad y validez de los datos obtenidos, las posibilidades de estudio por este método se reducen al ámbito quirúrgico, al estudio de la FA en el contexto de enfermedad estructural por lo general avanzada y a un análisis muy limitado desde el punto de vista regional. Las técnicas quirúrgicas aportaron además argumentos mecanicistas basados en la eficacia y resultados clínicos de la técnica MAZE. La teoría de la masa crítica se vio reforzada por la observación de que la compartimentación de las aurículas en áreas anatómicas de reducido

tamaño y eléctricamente desconectadas permitían un eficaz mantenimiento del ritmo sinusal.

Sin embargo, con el desarrollo tecnológico experimentado por la electrofisiología clínica en los últimos años y la oportunidad única que ofrece el amplio volumen de procedimientos endocavitarios con acceso a la AI practicados gracias a las actuales indicaciones clínicas de ablación de la FA, el estudio mediante catéter y análisis de los EGMs endocavitarios supone la mayor fuente de información hoy día.

Un aspecto común que afecta preferentemente al estudio de la FA paroxística y que preocupa en la interpretación de los datos obtenidos en el curso de los estudios electrofisiológicos, es el carácter de los episodios inducidos de FA mediante estimulación como representativo desde el punto de vista mecanicista de los episodios que suceden de forma espontánea en el humano. Si se analizan las series de pacientes estudiados en algunos de los trabajos de más relevancia de los últimos años, se observa que la FA inducida fue base importante de las conclusiones obtenidas. Sanders et al confirmaron la presencia de gradiente izquierda-derecha en la frecuencia de activación local basados en una muestra de FA inducida que supuso el 68% de los episodios de FA estudiados⁶³. Atienza et al aportaron sólidos datos indirectos del origen reentrante de la FA humana pero, como en el caso de Sanders, la FA inducida supuso el 71% de los episodios analizados⁶². ¿Son representativos estos datos de lo que sucede en la FA espontánea? Algunos autores han encontrado datos similares en episodios espontáneos, especialmente en lo que respecta a la presencia del gradiente de activación, pero esta pregunta permanece aún sin respuesta clara y constituye uno de los elementos de estudio de nuestro trabajo.

1.G HERRAMIENTAS ALTERNATIVAS EN EXPERIMENTACIÓN BIOLÓGICA. MODELOS DE SIMULACIÓN MATEMÁTICA.

¿Cuántas variables influyen en o son determinantes de los resultados obtenidos durante los experimentos u observaciones biológicas?. La respuesta puede resumirse de forma sencilla en dos tipos de variables, las conocidas previamente y aquellas que se desconocen. Desde el punto de vista biológico, la estadística se aproxima a la resolución satisfactoria de este problema permitiendo atribuir la relación causa efecto con el menor margen posible de error. Sin embargo, la evaluación de una o unas pocas variables a estudio en ausencia de la contaminación de variables añadidas, conocidas o no, es pocas veces posible en experimentación biológica. A este respecto, la modelización matemática de variables biológicas y de sus interacciones permite crear sistemas controlados y cerrados a la influencia de otros factores donde poder teorizar acerca de mecanismos y resultados biológicos.

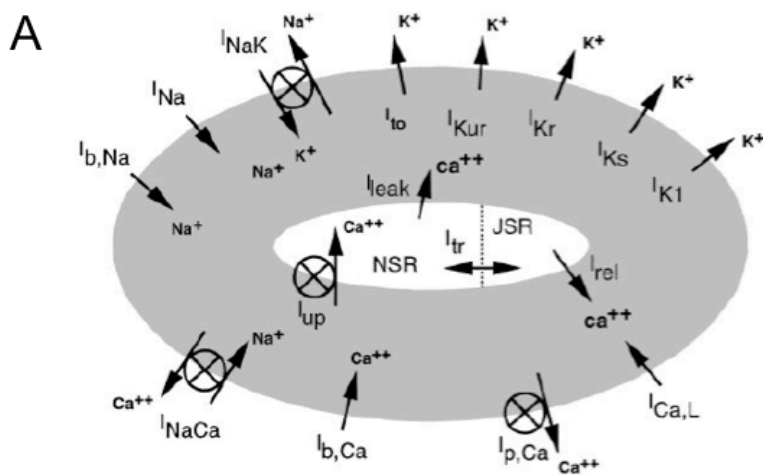
Desde su introducción en los años 70, la simulación matemática se ha mostrado como una potente herramienta experimental en el estudio de las arritmias cardiacas¹¹⁸. Las complejas relaciones de dinámica no lineal que rigen la interacción entre los distintos canales de membrana son difícilmente predecibles a priori sin un modelo experimental. Distintas corrientes iónicas de membrana, proteínas intracelulares también implicadas en la génesis del PA y las características de las interacciones de las diversas partes del sistema se han incluido en modelos matemáticos de distintas especies celulares para modelizar su comportamiento. De todos ellos, los modelos más ampliamente utilizados han sido el modelo de miocardiocito ventricular del cobayo de Luo-Rudy¹¹⁹ y el modelo de miocardiocito auricular de conejo¹²⁰. Además, sobre la base de estos modelos se han

generado otros con las características fisiológicas propias de los canales iónicos de los miocardiocitos auriculares humanos¹²¹ (Fig. 15 A).

Con independencia de las características específicas de las corrientes iónicas implementadas en cada modelo, y dependientes de la especie animal modelizada, todos los modelos matemáticos diseñados siguen un esquema general común. La membrana celular se modeliza como un condensador conectado en paralelo con múltiples resistencias variables y baterías, los cuales representan los canales iónicos y el gradiente electroquímico de los iones¹²². La corriente total que atraviesa la membrana es resultado de la suma algebraica de la corriente por cada uno de los canales y bombas iónicas (Fig. 15 B).

A su vez, la corriente que fluye por cada canal se modeliza en función de las características del mismo y en base a una formulación matemática dependiente del V. Para el modelo humano de Courtemanch et al, puede observarse en la Fig. 15 C como el Vm determina en cada instante la corriente que fluye por cada canal y como ésta resulta distinta para dos corrientes distintas, I_{Na} e I_{Kr} . A través del Vm las distintas corrientes interaccionan unas con otras para finalmente configurar el PA, considerado desde el punto de vista matemático como la variación o derivada del V con respecto al tiempo.

Basándose en estos conceptos, es posible modelizar la propagación de un frente de activación eléctrico y sus interacciones con el medio tisular en el que se desarrolla. En medios bidimensionales es posible inducir reentradas estables por ondas espirales mediante el choque de dos frentes de estimulación de progresión perpendicular. En un segundo término, la modificación de las corrientes iónicas en medios matemáticos controlados ha permitido predecir la importancia de distintas corrientes en la dinámica de los rotors^{117;85} y sus implicaciones en la arritmogénesis.



B

$$\frac{dV}{dt} = \frac{-(I_{ion} + I_{st})}{C_m}$$

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kur} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{Ca,L} + I_{p,Ca} + I_{NaK} + I_{NaCa} + I_{b,Na} + I_{b,Ca}$$

C

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h j(V - E_{Na}), \quad g_{Na} = 7.8$$

$$I_{Kr} = \frac{g_{Kr} x_r (V - E_K)}{1 + \exp\left(\frac{V + 15}{22.4}\right)}, \quad g_{Kr} = 0.0294$$

Figura 15. Modelos de simulación matemática. A) Corrientes iónicas mediadas por canales, intercambiadores y bombas iónicas incluidas en el modelo matemático con cinética humana de Courtemanch et al. B) La variación del potencial de membrana en el tiempo se modeliza según la ecuación diferencial mostrada, donde I_{ion} , I_{est} y C_m representan la corriente iónica total, la corriente de estimulación que inicia los procesos de despolarización de la membrana y la capacitancia de la misma. Como se muestra, la corriente total (I_{ion}) representa la suma algebraica de cada una de las corrientes individuales. C) Ejemplo de las ecuaciones que determinan las I_{Na} e I_{Kr} .

Como puede observarse en ambos casos, la magnitud de la corriente es dependiente del V . Como este es una magnitud variable en cada instante y determinada por el flujo de las diversas corrientes iónicas, cada corriente se ve modulada en cada instante por el efecto global de todas ellas. Se establecen así de forma controlada las complejas interacciones que rigen el comportamiento del PA, permitiendo introducir variaciones en corrientes concretas y observar la respuesta global e individuales. Adaptado de la cita bibliográfica 122.

Los modelos de simulación matemática son pues medios experimentales controlados en los que reproducir las características de la experimentación biológica. Si bien los datos aportados por ellos y las conclusiones derivadas no pueden considerarse como definitivos, son de gran utilidad para analizar los fenómenos observados en medios no del todo controlados como la experimentación animal o humana. Así mismo, sirven para la

generación de hipótesis que posteriormente habrán de ser confirmadas por otros medios experimentales.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS 1: La formación de CFAEs en la PPAI durante la FA paroxística es un fenómeno dependiente de la frecuencia y secundario a la conducción fibrilatoria de los frentes de onda que se originan en las fuentes de alta frecuencia localizadas en los antros de las VVPP.

HIPÓTESIS 2: La interacción de estos frentes de onda de alta frecuencia con las características anatómicas específicas de la unión veno-atrial y la PPAI ocasiona la fragmentación de los mismos que da lugar a la reentrada local responsable del mantenimiento de la FA.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO 1: Evaluar la validez del estudio de la FA inducida mediante estimulación desde VVPP como modelo experimental adecuado para el estudio de la FA paroxística espontánea humana.

OBJETIVO 2: Estudiar el comportamiento de la FA inducida mediante estimulación a alta frecuencia desde las VVPP en humanos con el objeto de:

- a. Estudiar los mecanismos de inicio de los episodios de FA.
- b. Analizar los niveles de organización en la activación de la PPAI.
- c. Conocer los mecanismos que rigen la aparición de la desorganización de la actividad eléctrica y la fragmentación de los EGMs.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4A. ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR INDUCIDA COMO MODELO EXPERIMENTAL.

4A.1 Selección de episodios inducidos y espontáneos de fibrilación auricular para análisis comparativo.

De forma retrospectiva, se analizaron los estudios electrofisiológicos practicados en nuestro laboratorio sobre pacientes con FA paroxística sometidos a ablación de VVPP. De ellos se seleccionaron aquellos en los que se trataba de un primer procedimiento de ablación y se realizó un análisis comparativo de los episodios inducidos y espontáneos de FA.

Según metodología habitual de nuestro centro, en todos ellos se realizó acceso a la AI mediante punción transeptal o foramen oval permeable, posicionando dos catéteres en la AI, uno en el SC y otro en la AD como sigue:

1. Catéter de ablación y registro en AI. Therapy Cool St Jude® 7,5F punta irrigada o Navistar Biosense Webster® 7,5F punta irrigada. Se trata de catéteres tetrapolares con espaciado de 2-5-2 mm, electrodo distal de ablación de 3,5 mm y el resto de electrodos de 2 mm de longitud. Al inicio el catéter se posicionó en una VP elegida de forma aleatoria.
2. Catéter multipolar de registro. Inquiry Focus II St Jude® 7F (20 electrodos de 2 mm de longitud con espaciado de 4,5 mm) o LASSO 2515 Biosense Webster® 7F (circunferencia regulable de 20 electrodos de 2 mm de longitud con espaciado de 8 mm) o LASSO Biosense Webster® 7F (circunferencia fija de

- 15 mm, 10 polos de 2 mm de longitud con espaciado de 4,5 mm). Se posicionó en la PPAI o en una unión veno-atrial de forma aleatoria.
3. Catéter tetrapolar en seno coronario (SC). Medtronic® Mariner deflectable 7F (4 electrodos con espaciado de 2-5-2 mm). Electrodo distal de 4 mm y el resto de 2 mm de longitud.
 4. Catéter tetrapolar diagnóstico en aurícula derecha alta (ADA). Supreme St Jude® 5F, 4 electrodos de 2 mm de longitud con espaciado de 2-5-2 mm.

Con este set de catéteres posicionados en la AI, AD y SC, se seleccionaron aquellos procedimientos en los cuales se mantuvieron los catéteres en posición estable durante 5 min después de iniciado el episodio inducido o espontáneo de FA.

Las señales endocavitarias bipolares de cada catéter fueron recogidas con el polígrafo CardioLab EP recording System, General Electric®, utilizando una frecuencia de muestreo de 1 KHz. Todas las señales fueron filtradas utilizando un filtro “*nocht*” para la banda de frecuencia de 50 Hz y “*band pass*” entre 30 y 500 Hz.

Se consideró como **episodio inducido** y seleccionado para análisis todo aquel episodio de FA sostenida desencadenado mediante estimulación rápida con trenes o extraestímulos en alguna de las VVPP. El protocolo de inducción de FA utilizado queda reflejado en apartados subsiguientes (**4C.3**). Se consideraron como **episodios espontáneos** aquellos en los cuales el episodio de FA comenzó sin mediar la realización de maniobra alguna para desencadenar la arritmia, ya fuera estimulación o manipulación de los catéteres, por lo que se descartaron los episodios de FA inducida mecánicamente con los movimientos de los catéteres.

4A.2 Extracción de datos para análisis espectral de las señales endocárdicas.

Para todos aquellos episodios sostenidos de FA inducida y espontánea se obtuvieron muestras de 5 seg de las señales bipolares endocavitarias registradas en los catéteres multipolares intracavitarios. Todas las muestras fueron obtenidas entre el minuto 3 y 5 desde el inicio de la FA.

En el caso del análisis de episodios inducidos y espontáneos dentro de un mismo paciente, las muestras se obtuvieron dentro de intervalos de tiempo exactos desde el inicio de cada uno de los episodios. Esto permitió un análisis comparativo intrapaciente de los episodios, obviando las variaciones que pudieran observarse en el comportamiento espectral a lo largo del tiempo.

Todas las muestras obtenidas fueron exportadas para su análisis “*off-line*” en entorno MatLab, siguiendo la metodología detallada en el apartado **4E.1**.

4A.3 Metodología del análisis comparativo entre episodios inducidos y espontáneos.

El análisis comparativo entre episodios inducidos y espontáneos se centro en el comportamiento espectral de la AI y la AD. En el caso de la AI y siguiendo la metodología expuesta en el apartado **4E.1**, se obtuvo la FD de la PPAI o la unión veno-atrial correspondiente mediante el cálculo del promedio de la FD derivada de la señal registrada en todos los dipolos del catéter multipolar. En el caso de la AD y del SC, se analizó la FD de la señal obtenida con el dipolo distal. Cuando la señal de éste no fue idónea para análisis se considero el dipolo próximal.

Una vez obtenidas las FD de cada una de las tres localizaciones AD, SC y AI (a nivel de la PPAI o una unión veno-atrial) se procedió al análisis comparativo para muestras

independientes. Se analizó la existencia de gradiente izquierda-derecha tanto en episodios inducidos como espontáneos. Así mismo, en el conjunto de la muestra, se comparó la FD registrada en cada una de las localizaciones. Este mismo análisis se repitió de forma pareada en los casos de episodios inducidos y espontáneos registrados dentro del mismo paciente.

4B. ANÁLISIS DE LA PARED POSTERIOR DE LA AURÍCULA IZQUIERDA EN LA GÉNESIS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR HUMANA. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN PARA ESTUDIO.

4B.1 Criterios y metodología de la inclusión.

Los **criterios de inclusión** de los pacientes a estudio fueron los siguientes:

1. Pacientes con episodios espontáneos y documentados de FA paroxística.
2. Que fueran a ser sometidos a un procedimiento de ablación de VVPP por indicación clínica.
3. Que en el momento de posicionar los catéteres en la AI estuviesen en ritmo sinusal.
4. Que hubiesen otorgado su consentimiento a participar en el estudio.

Los **criterios de exclusión** fueron:

1. Que hubiesen sido sometidos previamente a un procedimiento de ablación de VVPP.
2. Que se encontrasen en FA o la desarrollasen de forma espontánea durante las maniobras de ubicación de los catéteres dentro de las aurículas.
3. Que no otorgasen el consentimiento informado.

Los pacientes fueron evaluados y considerados aptos para el estudio desde la consulta externa de cardiología. En este momento o durante los días previos al ingreso hospitalario se recogió la información clínica necesaria, incluida la enfermedad

cardiovascular u otros procesos patológicos si los hubiese y la medicación bajo la que se encontraban en tratamiento. Se recogieron, así mismo, los datos correspondientes a las características estructurales y funcionales cardíacas y las anomalías que pudieron presentar en este campo. Tras esto los pacientes fueron incluidos en lista de espera para estudio electrofisiológico.

4B.2 Consideraciones y requerimientos éticos.

Las características, propósito y naturaleza de este estudio fueron evaluadas por el **Comité Ético del Hospital General Universitario Gregorio Marañón**, considerándose apto para su desarrollo. Así mismo, todos los procedimientos y actividades fueron realizadas cumpliendo con las normas de experimentación clínica y humana recogidas en la **Declaración de Helsinki** revisada en su edición del 2004¹²³.

Los pacientes incluidos fueron informados del propósito del estudio y de los riesgos y detrimentos que en su salud pudieran haberse producido como consecuencia del mismo. También fueron informados del carácter experimental con el que fueron analizados los datos clínicos y electrofisiológicos, otorgando su consentimiento para participar en el estudio.

4B.3 Manejo preoperatorio de los pacientes.

Todos los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista clínico antes del procedimiento electrofisiológico. La presencia de comorbilidades que pudiesen influir en el curso del estudio fueron evaluadas y se comprobó la ausencia de **contraindicaciones para la infusión de Adenosina**:

1. Historia de Asma o hiperactividad bronquial.

2. Enfermedad coronaria susceptible de fenómenos de robo vascular.
3. Tratamiento previo con Dipyridamol y/o Aminofilina.

Todos los pacientes fueron ingresados en la unidad de hospitalización del Servicio de Cardiología del HGU Gregorio Marañón con 24 horas de antelación. Los **fármacos antiarrítmicos**, incluidos B-bloqueantes, fueron suspendidos durante al menos 5 vidas medias. En el caso de la amiodarona, esta fue suspendida dos semanas antes.

Todos los pacientes fueron valorados por el Servicio de Anestesiología y encontrados sin contraindicaciones para la anestesia general. De forma rutinaria se practicó un estudio ecográfico transtorácico y transesofágico con objetivo de descartar la presencia de trombos en la AI.

4C. PROTOCOLO DURANTE EL ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO

4C.1 Material electrofisiológico y posicionamiento de los catéteres.

Bajo anestesia general y por cuádruple punción venosa femoral (técnica de Seldinger), se realizó un acceso endovascular a la AD. Siguiendo la metodología convencional de nuestro laboratorio se practicó una punción transeptal para acceso a la AI.

Los catéteres fueron posicionados como sigue:

1. Catéter tetrapolar diagnóstico en aurícula derecha alta (ADA). Supreme St Jude® 5F, 4 electrodos de 2 mm de longitud con espaciado de 2-5-2 mm.
2. Catéter tetrapolar en seno coronario (SC). Medtronic® Mariner deflectable 7F (4 electrodos con espaciado de 2-5-2 mm). Electrodo distal de 4 mm y el resto de 2 mm de longitud.
3. Catéter de ablación y registro en AI. Therapy Cool St Jude® 7,5F punta irrigada o Navistar Biosense Webster® 7,5F punta irrigada. En ambos casos 4 electrodos con espaciado de 2-5-2 mm, electrodo distal de ablación de 3,5 mm y el resto de electrodos de 2 mm de longitud. Durante el protocolo de inducción se posicionó en una VP.
4. Catéter duodecapolar en la PPAI, en posición equidistante entre las 4 VVPP. Inquiry Focus II St Jude® (7F, 20 electrodos de 2 mm de longitud con espaciado de 4,5 mm) o Inquiry Optima St Jude® (7F, 20 electrodos de 2 mm de longitud con espaciado de 2-4,5-2 mm)

En la Fig. 16 puede apreciarse la posición fluoroscópica de los catéteres y las características morfológicas de algunos de ellos.

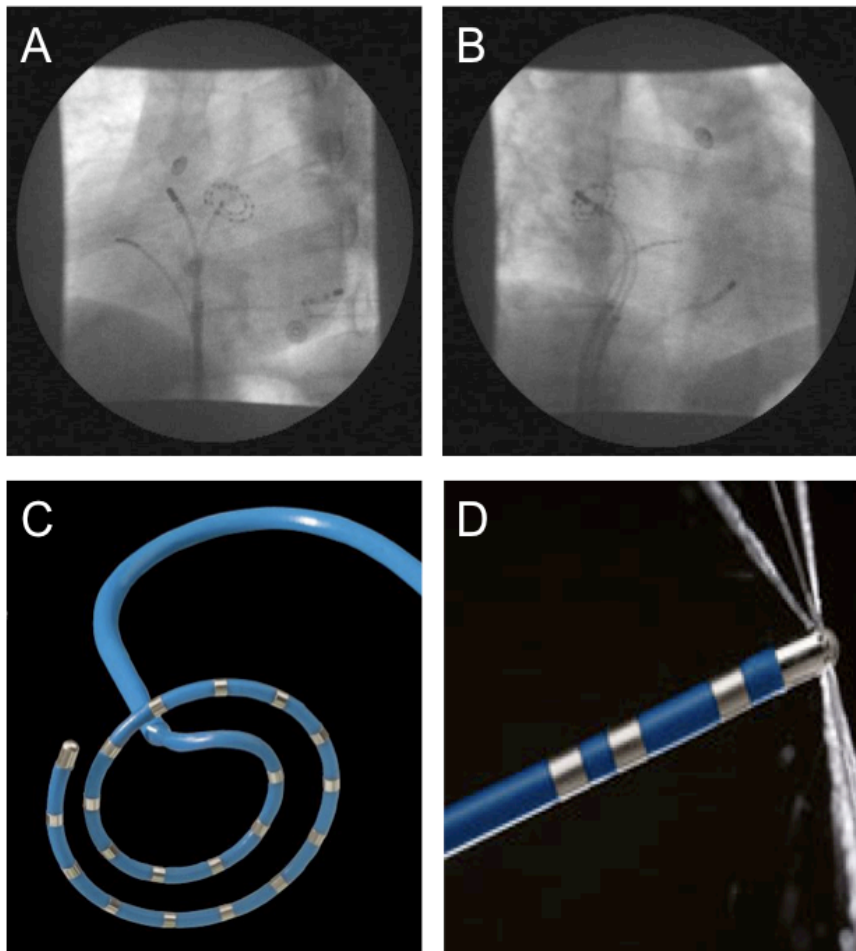


Figura 16. Catéteres y posicionamiento de los mismos. A) Visión fluoroscópica en oblicua anterior izquierda. Se muestra el catéter espiral posicionado en la PPAI y el catéter de ablación en la VP superior derecha. Así mismo se observan los catéteres cuadripolares de SC y ADA. B) Visión en oblicua anterior derecha con la misma posición de los catéteres. C) Catéter Inquiry Focus II, St Jude, con su morfología espiral que permite un mapeo de alta densidad en la PPAI. D) Catéter de ablación

Therapy Cool, St Jude.

Las señales endocavitarias bipolares de cada catéter fueron recogidas con el polígrafo CardioLab EP recording System, General Electric®, utilizando una frecuencia de muestreo de 1 KHz. Todas las señales fueron filtradas utilizando un filtro “*nocht*” para la banda de frecuencia de 50 Hz y “*band pass*” entre 50 y 500 Hz.

4C.2 Reconstrucción electroanatómica de la aurícula izquierda.

Con el objetivo de obtener una reconstrucción tridimensional de la AI, en todos los pacientes se utilizó el sistema de navegación EnSite NavX (St Jude® Mineapolis, USA) o el sistema CARTO (Biosense Webster®, USA). Ambos sistemas se emplean de forma habitual en los procedimientos de ablación de FA y permiten efectuar una reconstrucción anatómica de precisión junto con la obtención de la información electrofisiológica de los puntos adquiridos (tiempo de activación, V y morfología de los EGMs).

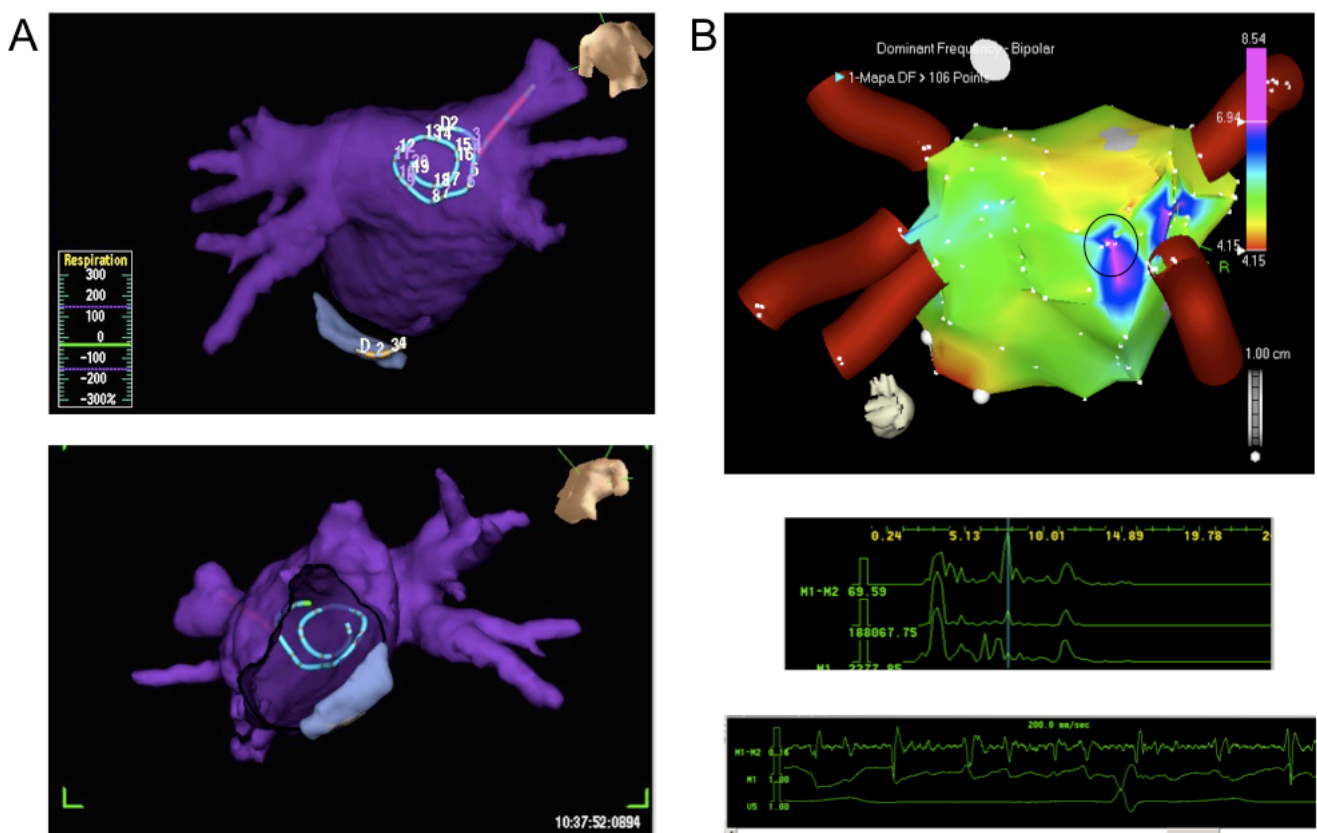


Figura 17. Sistemas de navegación. A) Reconstrucción anatómica de la AI, VVPP y SC con el sistema NavX Ensite (ST Jude). En el panel superior se observa una visión posterior con el catéter multipolar espiral en la PPAI (los números corresponden a los dipolos). Se observa además la posición del catéter de SC y del catéter de ablación en la VP superior derecha. En el panel inferior misma situación con una vista interior desde el anillo mitral. B) Reconstrucción anatómica de la AI y VVPP con el sistema CARTO (Biosense Webster). Se muestra el mapa obtenido de FD, con la mayor FD registrada en el entorno de la VP inferior derecha. El espectrograma y la señal de los paneles inferiores corresponden a uno de los puntos señalados en el mapa con un círculo.

4C.3 Protocolo de estimulación, inducción y registro durante fibrilación auricular.

Una vez finalizada la adquisición anatómica y posicionados los catéteres según se describe en apartado **4C.1**, se realizó el protocolo de estimulación e inducción de FA según se expone:

1. Estimulación con ciclo basal de 600 ms desde cada una de las VVPP y registro de la secuencia de activación en la PPAI.
2. Situación del catéter de ablación en una VP seleccionada de forma aleatoria para estimulación/inducción.
3. Trenes de estimulación a 600 y 400 ms con un extraestímulo acoplado hasta alcanzar el periodo refractario efectivo de la VP.
4. Trenes de estimulación a 600 y 400 ms con extraestímulos acoplados S2-S3 hasta inducción de FA.
5. Trenes de estimulación a frecuencias crecientes de 10 ms de duración hasta pérdida de captura local 1:1.

El primer paso de nuestro protocolo nos permitió reconocer la secuencia de activación recogida en el PPAI con la propagación de un frente de onda procedente de cada VP. Tras esto se dio paso a los siguientes pasos secuenciales del protocolo con el objetivo de la inducción de FA. Tras inducir FA se detuvo el protocolo de estimulación y todos los catéteres se mantuvieron en posición estable para registro, sin modificar la posición de ninguno de ellos durante 5 min. En caso de que los episodios de FA tuvieran una duración inferior a 5 min, se repitió el protocolo de estimulación. Si con la estimulación en la VP seleccionada no fue posible la inducción de FA, el catéter de ablación se reposicionó en cualquiera de las VVPP restantes y se repitió el protocolo.

Cualquier episodio de FA que diera comienzo sin estimulación y con los catéteres posicionados en su lugar anatómico seleccionado, fue considerado como episodio de FA espontánea. Ante la imposibilidad de diferenciar episodios inducidos mecánicamente con el movimiento de los catéteres de los episodios espontáneos, solo fueron considerados como episodios espontáneos aquellos que se iniciaron con los catéteres en posición estable.

4C.4 Protocolo de infusión de Adenosina.

Entre el minuto 3 y 5 del periodo de registro, se procedió a la infusión endovenosa de adenosina siguiendo la metodología descrita previamente⁶². El protocolo consistió en la infusión de un primer bolo de 6 mg de adenosina por vía venosa central, acompañado de la infusión rápida de suero salino. Se consideró que existió respuesta a la adenosina cuando se produjo bloqueo AV o enlentecimiento manifiesto de la frecuencia cardiaca ventricular.

En caso de que el primer bolo de adenosina no resultase efectivo, tras dos minutos de espera, se procedió a la infusión de un bolo adicional de 12 mg de adenosina hasta alcanzar respuesta o un máximo de tres bolos.

Para el análisis de la respuesta a la adenosina, se consideró como periodo de máximo efecto el comprendido en el intervalo RR más largo obtenido en el electrocardiograma (ECG) de superficie. En este periodo se tomaron muestras de 5 seg destinadas al análisis espectral, que fueron comparadas con muestras basales obtenidas inmediatamente antes del inicio del efecto electrocardiográfico de la adenosina. Como más adelante se explicará, las infusiones de adenosina también fueron objeto de análisis para el estudio de la organización y la fragmentación de los EGMs.

4C.5 Reconstrucción de los mapas tridimensionales de Frecuencias Dominantes.

Tras finalizar el tiempo de adquisición y registro con los catéteres en posición estable durante 5 min, y una vez realizado el protocolo de infusión de adenosina, se procedió a la obtención del mapa de FD. Mediante la utilización del software específico incorporado a cada uno de los sistemas de navegación que fueron utilizados (NavX vs CARTO), fue posible determinar la representación tridimensional en tiempo real de la FD sobre la anatomía previamente adquirida. Los detalles técnicos y metodológicos acerca del software empleado en cada uno de los sistemas de navegación para el análisis espectral pueden encontrarse con mucha mayor extensión en las referencias 27 y 62. En ambos casos el análisis espectral de cada punto se realizó mediante la adquisición de segmentos de señal de 5 seg de duración, mientras el catéter se mantenía estable y sin desplazamientos objetivables^{27;62}.

Se adquirieron puntos en toda la cavidad auricular izquierda y en el antro y porción proximal del “*ostium*” de las VVPP. Para llevar a cabo la adquisición de puntos con el sistema NavX, la adquisición de la información en cada punto para el cálculo espectral se realizó con el catéter espiral Inquiry Focus II, que permitía tomar la información de 10 dipolos de forma simultánea. En el caso del sistema CARTO la información se tomó punto a punto con el catéter de ablación Navistar (Fig. 17). Todos los puntos fueron analizados de forma visual y las determinaciones erróneas de la FD fueron eliminadas o corregidas (vide Infra, **4E.1**).

Una vez finalizado el mapa de FD, se dio por concluido el protocolo de investigación clínica y se procedió a la practica de la ablación con radiofrecuencia de las VVPP. En todos los casos se diseñó una estrategia de ablación circunferencial con aislamiento eléctrico de las VVPP como objetivo terapéutico, según metodología habitual de nuestro centro⁶².

4D. ANÁLISIS DE LOS REGISTROS INTRACAVITARIOS.

4D.1 Definición y cuantificación de la actividad organizada y desorganizada.

Durante los cinco primeros min de la FA, la actividad fue considerada como organizada o desorganizada en función de las características y secuencia de activación de la actividad endocárdica registrada en los 10 dipolos la PPAI. La presencia de EGMs discretos con una secuencia de activación regular, repetitiva y constante en la PPAI durante al menos 4 ciclos y con línea isoelectrica definida entre ellos, fue considerada como **actividad organizada** (Fig. 18). Teniendo en cuenta la forma espiral del catéter de registro en la PPAI, estas secuencias fueron consideradas como correspondientes a una penetración excéntrica de un frente de propagación o “*incoming wave*”, cuando la ordenación de los electrogramas correspondientes a los dipolos de la circunferencia exterior e interior del catéter se organizaban en forma de doble paréntesis (Fig. 19). Para ello, la activación más precoz en cada una de las circunferencias debía suceder primero en la parte exterior del área de registro.

Otras formas distintas y/o más complejas de actividad organizada en la PPAI no fueron analizadas desde el punto de vista de su propagación en este punto y se consideraron en los mapas de propagación en 3 dimensiones (*vide infra*), pero si fueron cuantificadas como actividad organizada y contabilizadas a tal efecto.

La actividad eléctrica endocárdica que no mostró secuencias de ordenación estables tal como se ha definido previamente fue definida como **actividad desorganizada**. Esto incluyó los periodos del trazado que mostraron actividad eléctrica fragmentada y/o CFAEs, tal y como se definen en el apartado **1E** (Fig. 18).

Se cuantificó la duración (en ms) de cada una de las fases, organizada y desorganizada, según se sucedían de forma alternante. Se cuantificó minuto a minuto el

tiempo total que transcurría en fase organizada y desorganizada y se analizó la evolución temporal de cada fase durante los primeros cinco min de registro de la FA. De este modo obtuvimos el comportamiento evolutivo de fenómenos organizados en el seno de la FA, así como su relación de dependencia si la hubiese con la actividad propiamente fibrilatoria y desorganizada.

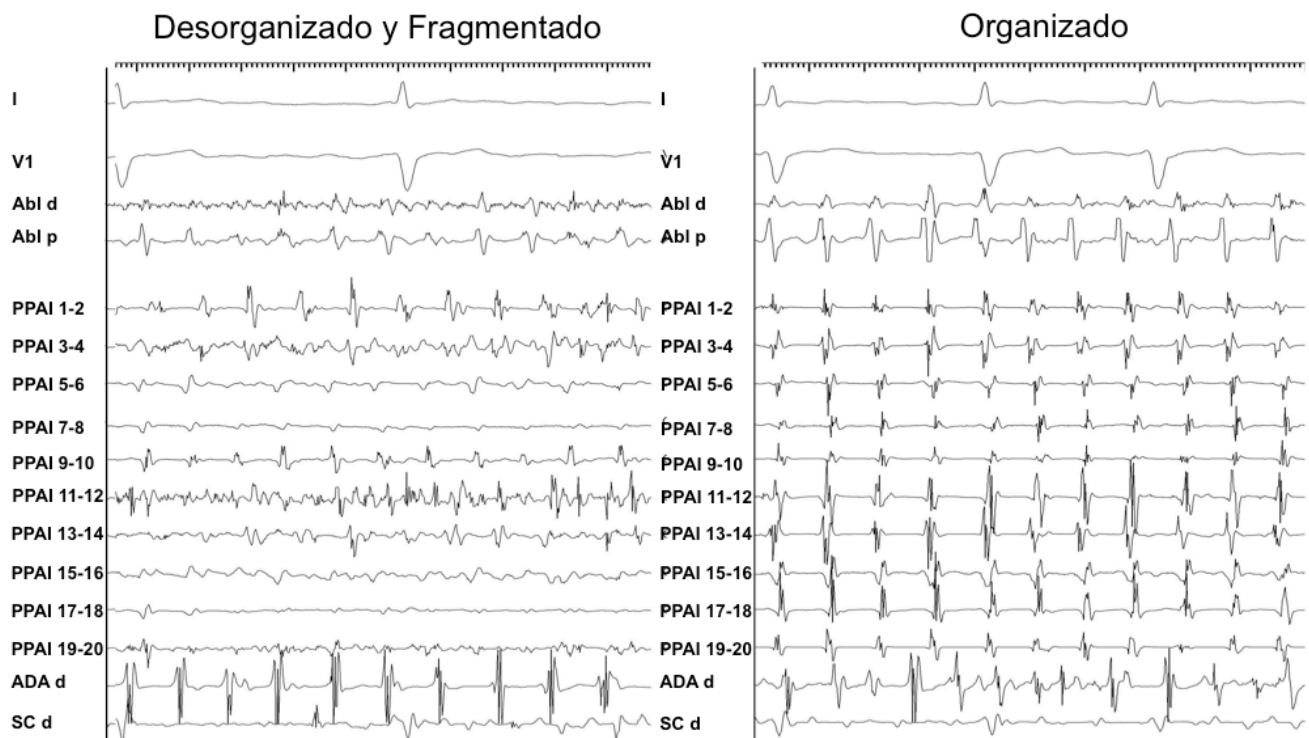


Figura 18. Actividad organizada y desorganizada en la PPAI. En el panel de la izquierda se muestra un ejemplo de fase desorganizada. No se reconoce ninguna secuencia de activación regular y repetitiva en la PPAI. Muchos canales muestran además actividad altamente fragmentada (CFAEs). Por el contrario, en el panel de la derecha la PPAI muestra una activación regular con una secuencia de activación constante pese a discretas irregularidades del ciclo de activación. Nótese la disociación existente entre AD y AI. A efectos del cálculo de los Intervalos Sistólicos (IS; Apartado 4D.2), el canal PPAI 9-10 de la fase desorganizada muestra 11 EGMs consecutivos discretos. En este caso, la medición y cálculo del promedio de los 10 IS se realizaría únicamente en el canal PPAI 9-10.

La duración de los episodios organizados y desorganizados o fragmentados se realizaron utilizando los calibres del polígrafo de registro. La identificación del inicio y final

de las fases organizadas se realizó en función de la actividad más precoz de la primera secuencia organizada a la actividad más tardía de la última secuencia organizada (dentro de la misma fase). El resto de la actividad intercalada entre las organizadas fueron consideradas como tiempo desorganizado a efectos de su cuantificación en ms.

4D.2 Análisis de los ciclos de activación local en fase organizada y desorganizada.

El ciclo de activación local a nivel de cada dipolo de la PPAI se calculó mediante la medición de los **intervalos sistólicos** (IS). Tanto para las fases organizadas como para las desorganizadas, los IS fueron medidos sobre EGMs no fraccionados. Esto supuso que en las fases desorganizadas fueron excluidos de este análisis los canales que exhibían fragmentación manifiesta y/o CFAEs.

Los IS fueron definidos como el intervalo en ms entre la deflexión rápida inicial de un EGMs y la deflexión rápida inicial del siguiente. En cada una de las fases se consideraron 11 EGMs consecutivos localizados en una posición media respecto a la duración total de la fase analizada. En las fases organizadas se asumió que, por definición, los IS fueron iguales entre ciclos consecutivos a nivel de los distintos canales de la PPAI. En las fases desorganizadas y tras excluir los canales que mostraban CFAEs, los IS fueron medidos en los canales con EGMs discretos y no fragmentados (Fig.18).

Los 10 IS resultantes del análisis de los 11 EGMs consecutivos, fueron promediados dentro de cada fase para su posterior comparación pareada entre fases organizadas y desorganizadas.

4D.3 Evaluación de los patrones de activación de la pared posterior de la aurícula izquierda.

El análisis de las fases organizadas se continuo con la evaluación de secuencias de activación de la PPAI. Cada una de las secuencias específicas fue considerada como un patrón de activación (Fig. 19). La direccionalidad y organización de estas secuencias en la PPAI fue analizada en esta fase utilizando criterios electrofisiológicos convencionales. Siguiendo una clasificación basada en trabajos previos de nuestro grupo, la propagación de un frente de activación en una región determinada puede desarrollarse de tres formas distintas⁵⁵. La dispersión radial desde el área de registro, a modo de cómo sucedería en una actividad focal, daría lugar a una actividad concéntrica y centrífuga. Esto puede también corresponder con la emersión en el endocardio de un frente en propagación, fenómeno conocido con el anglicismo “*breakthrough*”. Desde un punto de vista teórico, teniendo en cuenta la morfología espiral del catéter de registro en la PPAI, es de esperar una actividad simultánea en los dipolos correspondientes a cada una de las circunferencias interior y exterior.

La penetración excéntrica de un frente de propagación que barre el área de registro se conoce como “*incoming wave*”. Ya ha sido expuesto como se identifican con un registro de catéter espiral este tipo de propagaciones (Fig. 19), en forma de doble paréntesis con concordancia anatómica de los puntos de activación más precoces en cada una de las circunferencias, interior y exterior. La direccionalidad de estas ondas se infiere de su propia secuencia de activación, con los puntos de penetración en la PPAI correspondientes a los puntos de activación más precoces. La comparación de estas secuencias con las obtenidas durante la estimulación en cada una de las VVPP en el primer paso del protocolo de estimulación, permitió identificar el origen de los patrones tipo “*incoming wave*” como

procedentes o concordantes con una procedencia de alguna de las VVPP (Fig. 19). Como luego veremos, éste análisis constituyó una de las partes fundamentales de nuestro trabajo.

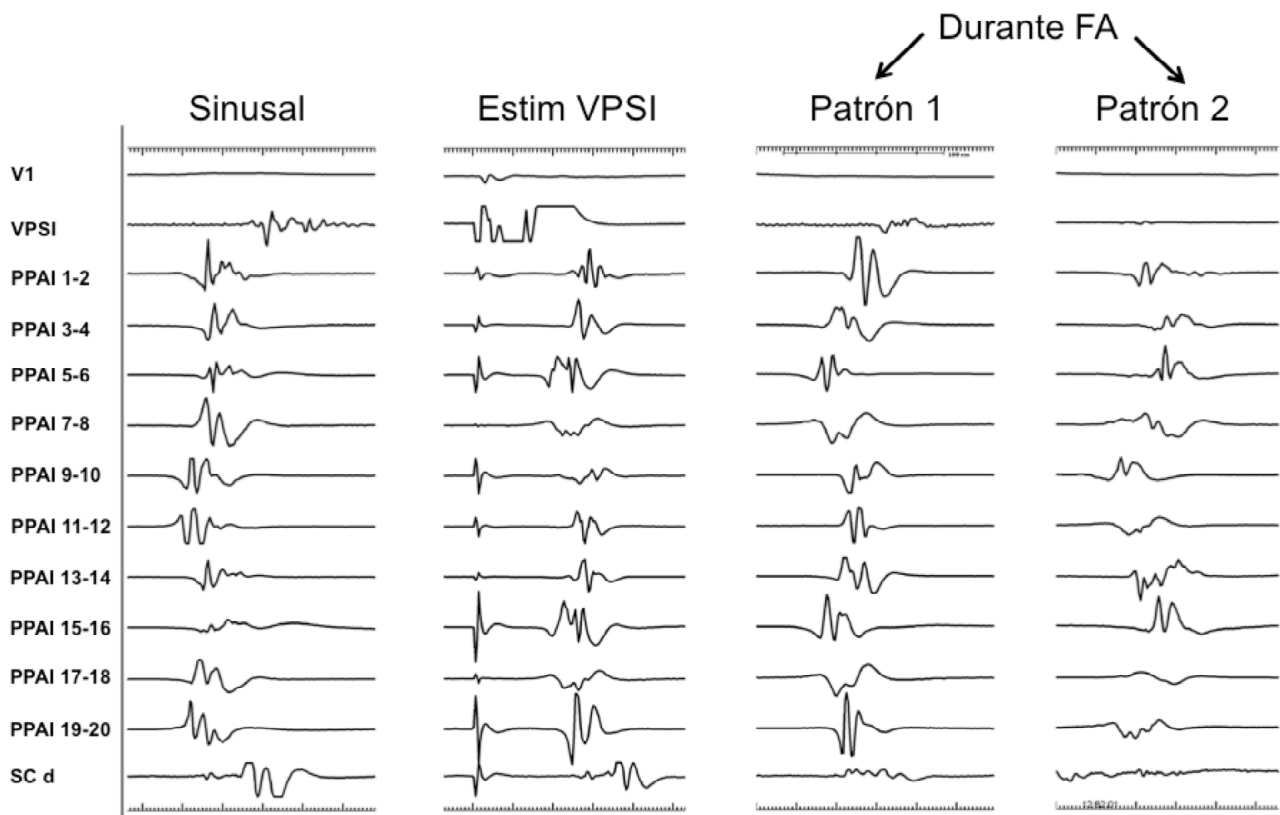


Figura 19. Ejemplo de patrones de propagación tipo “*incoming wave*”. El registro en la PPAI muestra durante ritmo sinusal y durante estimulación en VP superior izquierda una secuencia congruente con una progresión excéntrica del frente de propagación. Durante la FA inducida, en este paciente se registraron dos tipos de patrones organizados cuyas secuencias se muestran. Como puede observarse, la secuencia del Patrón 1 remeda la obtenida mediante estimulación en la VP superior izquierda y la del Patrón 2 simula la observada durante el ritmo sinusal. Este análisis permitió relacionar los patrones durante FA con aquellos encontrados durante estimulación desde alguna de las VVPP. Además, considerando el punto de activación más precoz en la PPAI y la trayectoria del frente, los patrones fueron divididos en homo y contralaterales al punto de estimulación desde el que se indujo la FA.

Por último, la ondas con una forma de propagación espiroidea dan lugar a patrones de activación complejos cuando el punto de pivote se localiza en el área de registro. Lo mismo sucede cuando un frente de onda uniforme se rompe en una onda espiroidea,

fenómeno conocido con el anglicismo “*wavebreak*”. Así, la identificación de ambos por métodos convencionales basados en la secuencia de los electrogramas es compleja y por lo general se requieren métodos más sofisticados como el empleo de mapas de propagación sobre reconstrucciones anatómicas tridimensionales (*vide infra*). La identificación de este tipo de propagaciones fue por lo tanto, objeto de estudio en fases siguientes de nuestro protocolo.

Como ha sido definido previamente, la fases organizadas se corresponden con la presencia de electrogramas discretos con una secuencia de activación regular, repetitiva y constante en la PPAI durante al menos 4 ciclos y con línea isoeletrica definida entre ellos. Cada una de las distintas secuencias observadas que cumplían los criterios de organización fue considerada como un **patrón específico de activación** y clasificada según las distintas posibilidades expuestas. Para cada episodio de FA, inducido o espontáneo, se cuantificaron y caracterizaron los patrones observados durante los 5 min de registro estable en la PPAI. Se analizó el número de patrones observados y la frecuencia de cada uno de ellos dentro de las fases organizadas (Fig. 19), así como su relación con las VVPP y con las áreas anatómicas de FD máxima en fases posteriores del estudio.

4D.4 Análisis de las transiciones hacia la actividad fragmentada.

Una característica observada en la activación de la PPAI durante los 5 primeros min de la FA fue la alternancia de episodios de activación organizada y desorganizada de duración variable (Fig. 20). El objeto de nuestro estudio en este punto se centro en el análisis cualitativo y cuantitativo de los fenómenos que caracterizan a la transición entre ambas fases. De forma más concreta y dado que la desorganización se caracterizó no solo por la ausencia de secuencias regulares de los EGMs si no también por la presencia de CFAEs, se analizo la forma en que la actividad local con EGMs no fragmentados de las

fases organizadas daba paso a una actividad consistente en CFAEs. Así mismo, se estudió la forma en la que la actividad desorganizada y fragmentada se constituía de nuevo en actividad organizada con EGMs discretos no fragmentados.

A tal efecto, se consideraron los siete últimos EGMs previos a la fragmentación y los tres primeros EGMs fragmentados (Fig. 21). A cada una de ambas fases se las denominó como *fase de pre-fragmentación* y *fase de fragmentación*. Se definieron las características de cada uno de los EGMs como su **duración**, el **número de espículas** y la presencia de **dobles EGMs**, así como el comportamiento evolutivo de las mismas hacia la fragmentación. La duración del EGM se definió como el intervalo en ms desde la deflexión

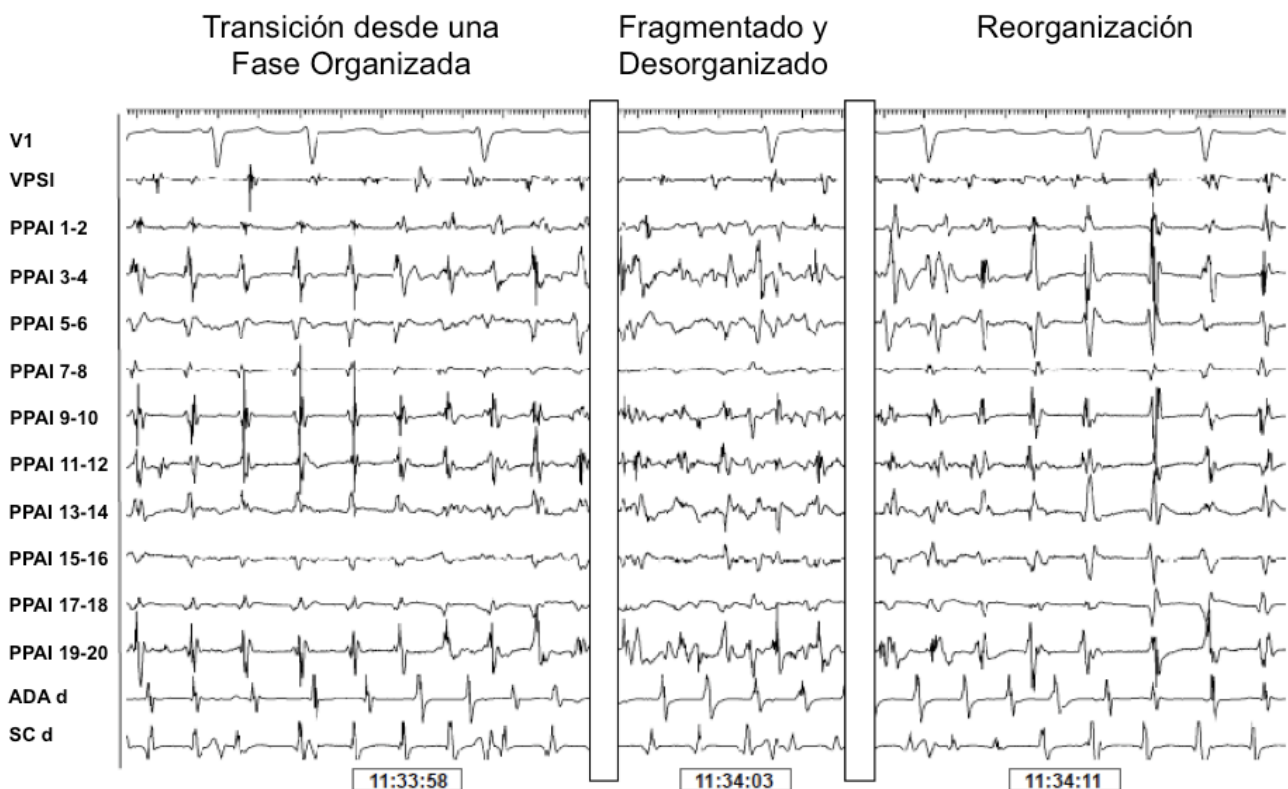


Figura 20. Transición de fases. Durante los primeros 5 min de FA, las fases organizadas y desorganizadas se sucedieron de una forma alternante. En el ejemplo se muestra como los EGMs discretos y con una secuencia de activación regular en la PPAI, dan paso a una fase marcada por la desorganización y la fragmentación. Tras ésta, nuevamente se recupera la organización y el carácter discreto de los EGMs. Obsérvese como el patrón de reorganización coincide con el observado previamente durante la transición.

rápida inicial del EGM hasta la restauración final de la línea de base. En el caso de EGMs fragmentados, se consideró como inicio del EGM la desviación inicial desde la línea de base, de acuerdo con la metodología seguida por otros autores²¹. El número de espículas se computó teniendo en cuenta el número total de deflexiones positivas que constituían cada uno de los EGMs. En el caso de los dobles EGMs, se consideraron como tales aquellos EGMs con línea isoeletrica entre ellos de duración menor de 130 ms, límite considerado de la activación local posible por dos frentes distintos de propagación²⁰.

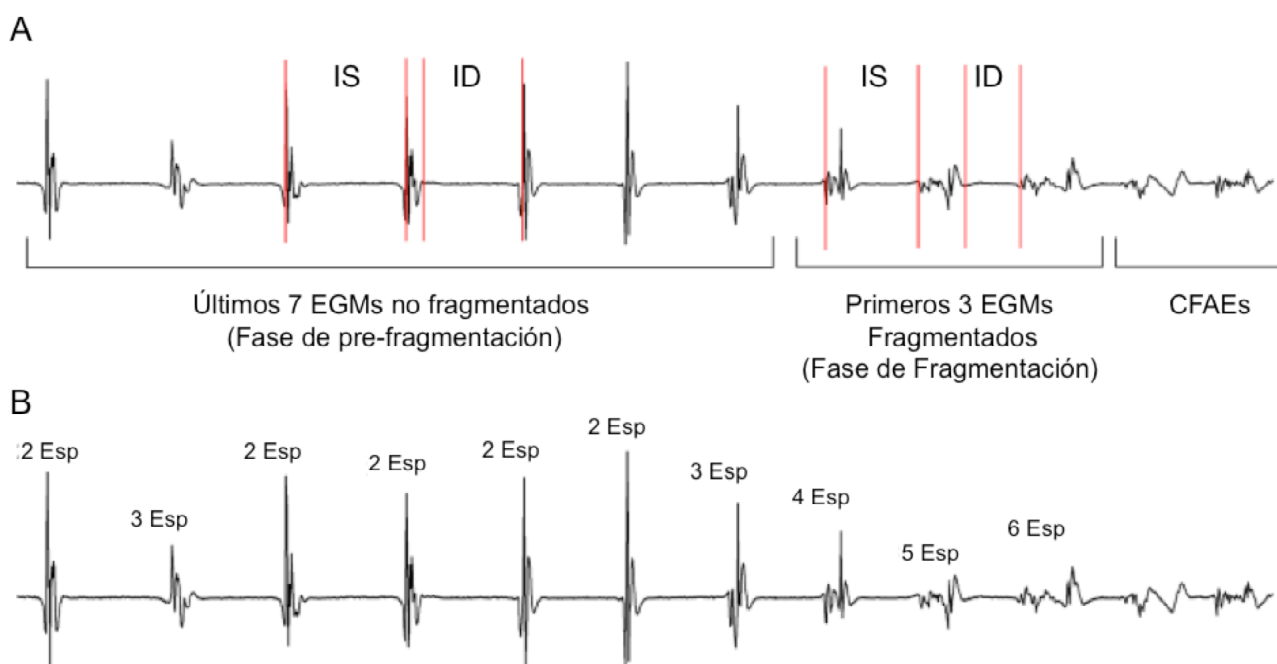


Figura 21. Metodología de las mediciones durante las transiciones. Secuencia de EGMs en uno de los dipolos de la PPAI durante una transición. A) Se muestra la metodología seguida en la consideración de las distintas fases de las transiciones analizadas, así como, las referencias tomadas para la medición de los correspondientes IS e intervalos diastólicos ID. B) Mismo registro mostrando la metodología seguida en la cuantificación de las espículas (Esp) de cada EGM.

Con el objetivo de analizar el comportamiento del ciclo de activación local durante la transición, se calcularon los IS correspondientes a los 10 EGMs que definieron las fases de pre-fragmentación y de fragmentación. A tal efecto, se consideró que el IS correspondiente

al 1^{er} EGM de la fase de pre-fragmentación correspondía al intervalo en ms desde la deflexión rápida inicial del EGM precedente hasta la deflexión rápida inicial del siguiente EGM. Esto fue así considerado dado el posible carácter frecuencia dependiente de las características de los EGMs. Al igual que con la definición de la duración del EGM fragmentado, una vez alcanzada la *fase de fragmentación* los IS de definieron considerando como inicio de la actividad local la desviación inicial desde la línea de base (Fig. 21).

4D.5 Evaluación del efecto de la adenosina sobre la frecuencia de activación local y las características de los electrogramas de la pared posterior.

Las transiciones hacia la fragmentación observadas durante el pico de efecto de la infusión de adenosina, fueron analizadas siguiendo la misma metodología descrita en el apartado previo **4D.4** para las transiciones espontáneas. Como ha sido expuesto previamente, el efecto de la adenosina quedó marcado por la presencia de un incremento significativo de los intervalos RR en el ECG de superficie. Este análisis se completo con la evaluación del efecto local de la adenosina sobre la FD registrada, tal y como se expondrá en apartados subsiguientes.

4E. ANÁLISIS ESPECTRAL DE LOS REGISTROS INTRACAVITARIOS.

4E.1 Análisis de las señales intracavitarias.

Las señales intracavitarias, obtenidas con el polígrafo CardioLab EP recording System, General Electric[®], con una frecuencia de muestreo de 1 KHz, se exportaron en archivo de texto con objeto de su análisis “*off-line*”. Los datos fueron tratados en el entorno MatLab (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA), mediante la aplicación de un “*software*” específicamente diseñado a tal efecto por nuestro grupo para el cálculo espectral y descrito con detalle en la referencia 62.

Para el análisis espectral, en todos los casos se seleccionaron segmentos de 5 seg de duración. Todas ellas fueron procesadas con una ventana basada en la Función de Hann (“*Hanning Window*”). En el procesado de señales es común el uso de funciones, denominadas ventanas, que fuera de un intervalo determinado adoptan el valor 0. La *multiplicación* de las señales originales por estas funciones o ventanas modifica las características espectrales de la señal en el rango de la ventana dada. Por otro lado, el fenómeno de aliasing se deriva directamente de la conversión analógico-digital de las señales. Una frecuencia de muestreo inadecuada puede derivar en la asignación errónea de una potencia correspondiente a un senoide a su equivalente con frecuencia $f/2$. La reducción de los fenómenos de aliasing con la aplicación de la función de Hann permite disminuir errores en el cálculo de la FD.

Las señales fueron filtradas utilizando un filtro de paso de banda (“*band-pass filter*”) de entre 1 y 20 Hz, con objeto de minimizar señales ondulatorias sobre la línea de base y los armónicos de alta frecuencia.

Se obtuvo una 4096FFT para el cálculo de la FD y del IR. Este tipo de transformación de Fourier se basa en que N ($n\Delta t$, tal y como se a explicado en el apartado **1D.4**) ha de ser

una potencia de 2 comprendida entre 32 y 4096. La resolución espectral del método utilizado fue de 0,24 Hz.

La FD y el IR fueron definidos tal y como se expone en los apartados **1D.2** y **1D.3** respectivamente. Para el cálculo del IR se consideró la potencia del espectro comprendido en la franja de frecuencias de entre 1 y 20 Hz. Únicamente aquellas señales con IR superior a 0,2 se consideraron para análisis. Además, todas las señales y su equivalente espectral fueron analizadas visualmente con objeto de detectar determinaciones erróneas de la FD y corregirlas en caso de que fuese posible.

4E.2 Frecuencia de activación local en fases organizadas y desorganizadas.

Con objeto de comparar la frecuencia de activación local durante las fases organizadas y desorganizadas, se obtuvieron muestras de 5 seg en fases consecutivas excluyendo la transición de las mismas. En el estudio de la PPAI, se consideró la media aritmética de la FD en los 10 dipolos de registro como frecuencia de activación regional. En un segundo análisis se consideró de forma separada la frecuencia de activación local que exhibían los dipolos con y sin fragmentación durante las fases desorganizadas.

4E.3 Frecuencia de activación local durante la infusión de adenosina.

De igual forma, se tomaron muestras de 5 seg inmediatamente antes del inicio del efecto electrocardiográfico de la adenosina y durante el pico de efecto de la misma, considerado como el momento coincidente con el intervalo RR más amplio. Se comparó el promedio de la FD en la PPAI antes y durante el efecto máximo de la adenosina, en un análisis conjunto con el comportamiento de las características morfológicas de los EGMs y de los IS.

4E.4 Evolución temporal de la Frecuencia Dominante en los primeros 5 minutos de la fibrilación auricular.

Con objeto de conocer el perfil y evolución temporal de la frecuencia de activación local calculada en función de la FD, se obtuvieron muestras secuenciales de 5 seg en la PPAI. La primera muestra fue tomada a los 30 seg de iniciado el episodio. Desde éste se tomaron nuevas muestras cada min a los 90, 150, 210 y 270 seg. Nuevamente, se consideró la media aritmética de la FD en los 10 dipolos de registro como frecuencia de activación regional y se comparó intrasujeto a lo largo del tiempo.

4E.5 Análisis “on-line” de las señales intracavitarias.

Se efectuó siguiendo la metodología descrita previamente en el apartado **4C.5** (*vide supra*). Igualmente, en ambos casos (CARTO vs NavX) el análisis de Fourier se centró sobre segmentos de señal de 5 segundos.

4E.6 Análisis de correlación entre las regiones de Frecuencia Dominante máxima y los patrones de activación.

Bajo la hipótesis de que las regiones que muestran la máxima FD y/o frecuencia de activación local se corresponden con la localización de las posibles fuentes de mantenimiento de la FA, los patrones de activación observados en la PPAI se analizaron desde un punto de vista topográfico buscando la relación de concordancia que pudiera existir entre la localización de los puntos de alta FD y la direccionalidad de los frentes de activación (Fig. 22).

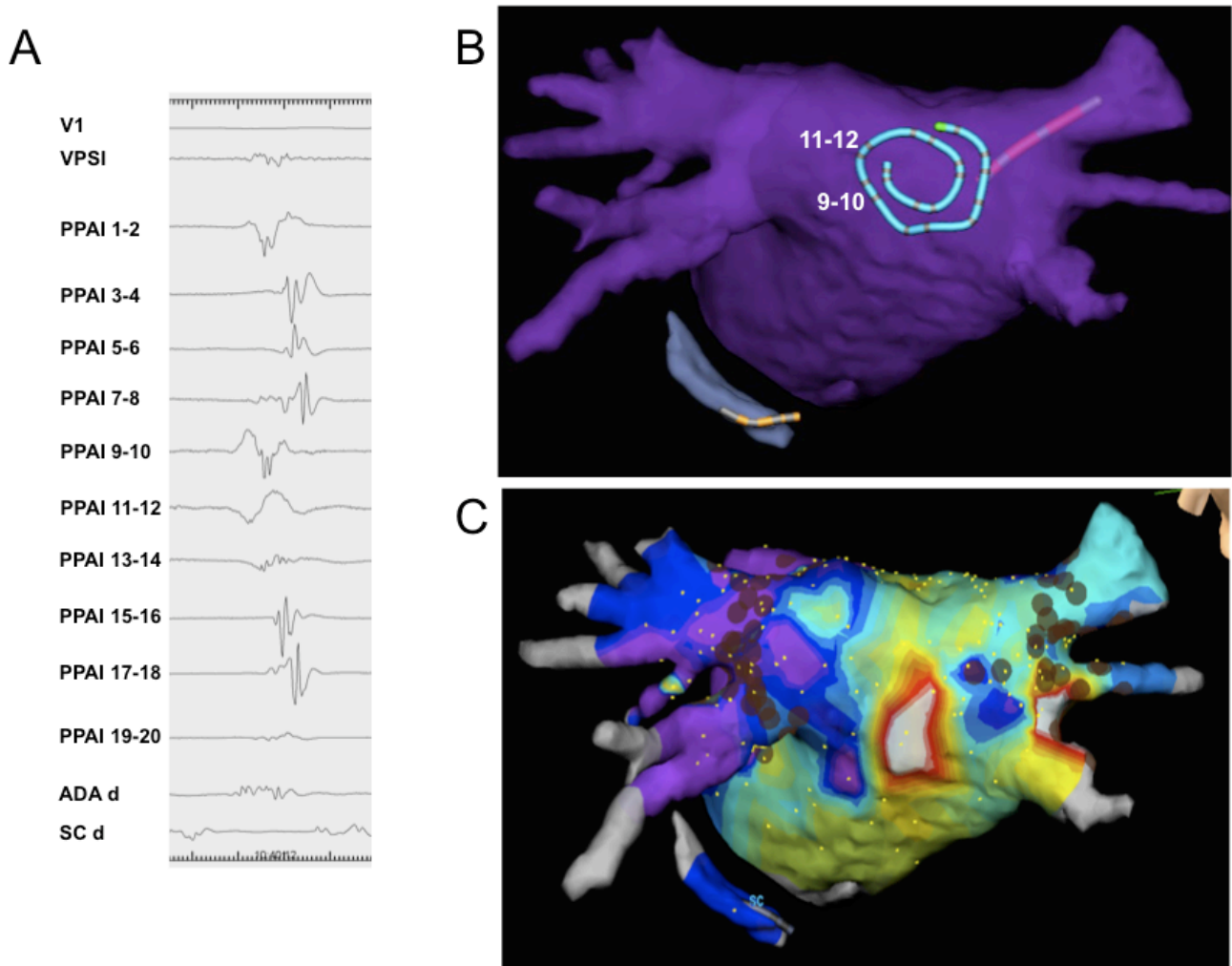


Figura 22. Correlación entre patrones y áreas de máxima FD. Los patrones específicos de activación fueron analizados con respecto a los puntos de FD máxima. A) Muestra el patrón preferente de activación en la PPAI durante las fases organizadas que se observaron en este paciente. La actividad más precoz corresponde con 9-10 y 11-12 y la secuencia resulta compatible con una activación tipo “*incoming wave*” que barre la PPAI de izquierda a derecha. B) Muestra la disposición del catéter en la PPAI con los dipolos 9-10 y 11-12 enfrentados a las VVPP izquierdas. C) Mapa de FD donde puede observarse como la actividad local más rápida se localizó en el antro de las VVPP izquierdas. La imagen sugiere la propagación en la PPAI de un frente de activación con origen en fuentes de alta frecuencia localizadas en el antro de las VVPP izquierdas.

Con este propósito se analizó la direccionalidad de los frentes de activación tipo “*incoming wave*” que constituían patrones de activación. Esta direccionalidad se puso en relación con la localización anatómica de las regiones de máxima FD. Se consideró que

existía concordancia entre el patrón de activación y la región de máxima FD cuando la direccionalidad del primero se correspondía con aquella obtenida durante la progresión de un frente que tuviese origen en el área de máxima FD estudiada.

Dado que la localización preferencial esperada de las regiones de máxima FD en el contexto de la FA paroxística se encuentra en la región de las VVPP y su unión con la AI, durante el protocolo de estimulación (tal y como se ha expuesto en el apartado **4C.3**) se realizó una estimulación basal desde cada una de las VVPP recogiendo el patrón de activación provocado por la progresión del frente en la PPAI. El análisis de los EGMs registrados durante la estimulación y los recogidos durante los patrones de activación observados, permitió considerar cada patrón concreto como compatible con una procedencia de VP o no (Fig. 19). Así, y en aquellos casos donde las regiones de máxima FD se localizó en alguna de las VVPP, se pudo establecer la relación de cada uno de los patrones con la localización de las regiones de máxima FD. Un argumento adicional en esta relación de fuentes de activación y propagación periférica fue la concordancia exclusivamente anatómica. Cuando un área de máxima FD se localizó fuera del antro de alguna de las VVPP o bien en un punto donde no fue posible estimular para obtener la secuencia de activación en la PPAI, se consideró que existía una relación de concordancia cuando el área analizada se encontraba en la línea de progresión que marca la direccionalidad del patrón estudiado (Fig. 22).

Este análisis se completó con la creación de mapas de propagación en sistemas 3D durante la estimulación basal en VVPP y durante los patrones de activación, tanto organizados como fragmentados, durante FA tal y como se expondrá en apartados subsiguientes.

4F. MAPAS DE ACTIVACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENDOCÁRDICA.

Las secuencias de activación en la PPAI durante las fases organizadas y durante la estimulación basal en VVPP fueron analizadas sobre los mapas tridimensionales obtenidos con el sistema de navegación Ensite NavX Sistem.

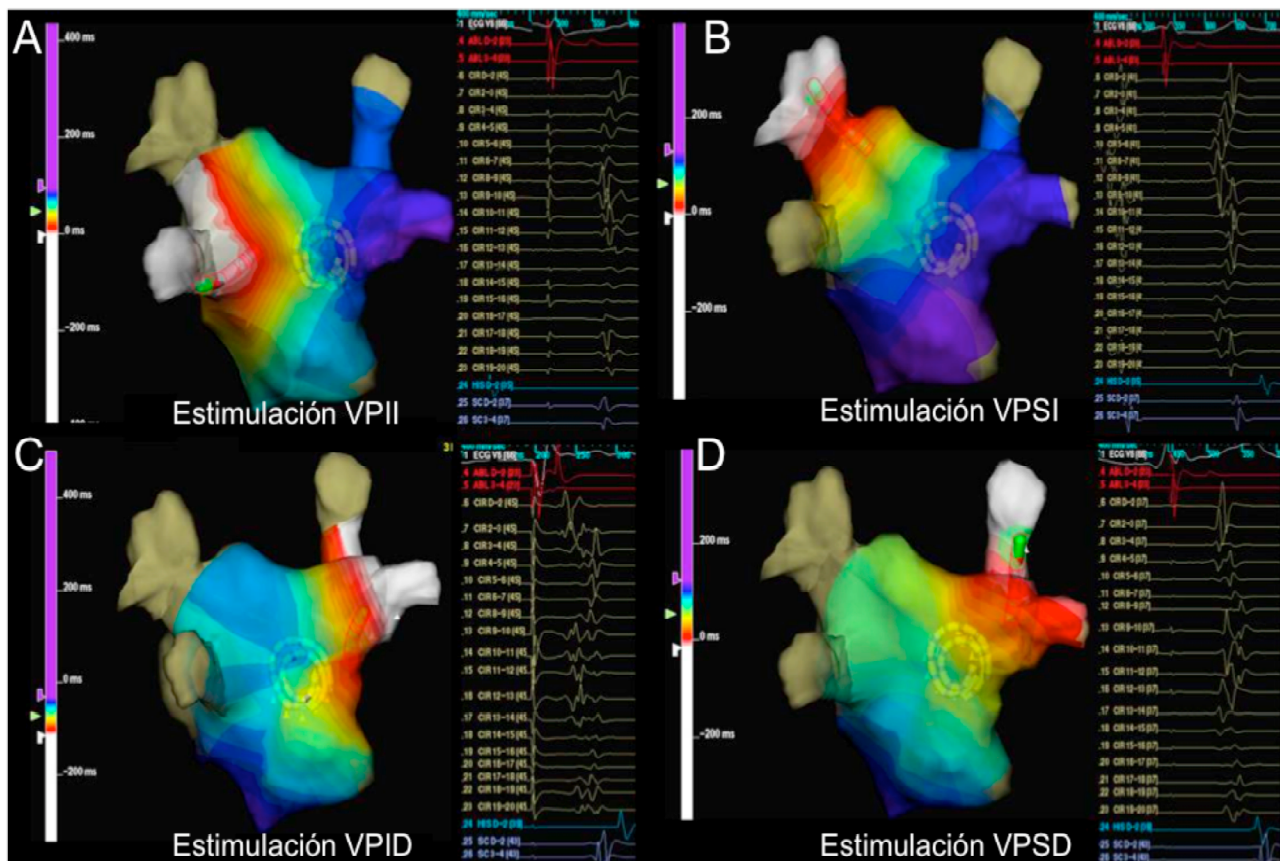


Figura 23. Mapas de activación en el sistema NavX Ensite. Activación de la PPAI durante la estimulación en cada una de las VVPP. Se muestra la secuencia de activación obtenida en cada caso. Para su reconstrucción se tomó como tiempo cero la espícula de estimulación. En todos los casos, los frentes de propagación se inician (Blanco) con la estimulación desde el catéter posicionado en la VP correspondiente. La propagación se produce de forma uniforme a través de la PPAI hasta alcanzar el punto de activación más tardío (Azul).

Tomando por ejemplo un patrón de activación concreto, los tiempos de activación de cada uno de los dipolos del catéter espiral y del dipolo distal del catéter de ablación

localizado en una VP fueron corregidos con respecto a una referencia constante dentro de cada secuencia (Fig. 23). Se tomó como inicio de la actividad local la deflexión rápida inicial de los EGMs. Esto se realizó con cada uno de los EGMs que constituían la secuencia de activación objeto de estudio.

Una vez corregidos los tiempos de activación, el sistema calcula automáticamente las isocronas correspondientes a la secuencia y codifica los tiempos de activación con un código de colores (blanco lo más precoz y azul lo más tardío) que facilita la visualización y análisis de la direccionalidad del frente de propagación. Basándose en la misma metodología, el sistema permitió la reconstrucción de secuencias animadas de la propagación del frente de activación durante los patrones de activación y durante los frentes creados con la estimulación en VVPP.

Las transiciones a la fragmentación también fueron analizadas por este método. La dificultad en la reconstrucción de los patrones de propagación durante secuencias de activación complejas en el análisis exclusivo de los EGMs, se ve facilitada por su reconstrucción informática como mapa de propagación. Este método aporta información visual que permite reconocer patrones rotatorios o “*breakthrough*”. De esta forma se analizaron los cambios cualitativos que sucedieron en las transiciones estudiadas.

Vídeos correspondientes a la propagación durante patrones organizados y transiciones a la fragmentación pueden encontrarse en la documentación adjunta (Vídeo Clips adjuntos en CD).

4G. MODELOS DE SIMULACIÓN MATEMÁTICA.

Las simulaciones matemáticas fueron practicadas sobre un modelo de $5 \times 5 \text{ cm}^2$ con cinética auricular humana¹²². El modelo fue creado con una distribución heterogénea de corriente $I_{k,Ach}$ en presencia de $0,1 \text{ } \mu\text{m}$ de acetilcolina. La conductancia para la $I_{k,Ach}$ variaba de forma sigmoidea desde un extremo del modelo al contrario entre $1,6$ y $0,8 \text{ nS/pF}$. Las células que constituían el modelo computacional fueron separadas por $0,1 \text{ mm}$ y la integración se realizó siguiendo un esquema de Euler con paso escalonado de $0,05 \text{ ms}$ y condiciones de no-flujo en los límites.

Los rotors se iniciaron en el modelo mediante estimulación de campo cruzado en la región de máxima $I_{k,Ach}$. En la dirección del gradiente, el rotor se desplazó hacia la región de menor $I_{k,Ach}$ con un movimiento periódico del núcleo que simuló el “*meandering*” observado en condiciones experimentales.

Teniendo en cuenta la disposición anatómica espiral del catéter de registro en la PPAI, se calcularon los EGMs pseudo-bipolares correspondientes a cada uno de los 10 dipolos de un catéter espiral representado en el medio de simulación. Su cálculo se basó en la distancia ponderada entre los puntos que constituían cada dipolo y los gradientes de V del modelo. Para simular las características de los EGMs en relación a la dinámica de los rotors creados, el área de registro espiral se posicionó en la región de menor $I_{k,Ach}$ y contraria al punto de inicio de la actividad reentrante espiral. Así, se simuló las características de la actividad local con un rotor localizado en la periferia del área de registro y los cambios que se producían con la aproximación progresiva del mismo.

4H. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar cuando presentaron distribución normal. En caso de distribución no normal fueron expresadas como mediana y rango intercuartílico. Previamente, las propiedades de normalidad de las variables se exploraron con los test estadísticos de Kolmogorov-Smirnov y Sapiro-Wilk. Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje y desviación estándar.

Las comparaciones de medias entre variables se realizó con la T de Student para variables con distribución normal. En caso de no normalidad se recurrió al test no paramétrico U de Mann-Whitney. Para el caso de datos pareados se recurrió a la T de Student para datos pareados si se presentaba distribución normal y al test de Wilcoxon en caso de distribución no normal. En caso de comparaciones múltiples se realizó corrección de Bonferroni de los datos obtenidos. Las comparaciones de porcentajes se efectuaron mediante test de χ -cuadrado.

El análisis de respuestas múltiples intrasujeto se efectuó mediante el test de ANOVA para respuestas múltiples en variables con distribución normal. En caso de distribución no normal de los datos se recurrió al test no paramétrico de Friedman.

Las correlaciones entre variables cuantitativas continuas se realizó mediante el coeficiente de Pearson. En el caso de distribución no normal se empleó el coeficiente de Spearman.

El procesado de los datos se efectuó con el software SPSS Inc (IBM Company, Chicago, Illinois, USA), versión 16 para Windows. El límite de la significación estadística se estableció en 0,05.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5A. ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR INDUCIDA.

5A.1 Población a estudio y episodios seleccionados.

Se incluyeron en esta fase del estudio 39 pacientes con diagnóstico de FA paroxística sometidos por primera vez a un procedimiento de ablación de VVPP. Todos ellos llegaron al laboratorio de electrofisiología en ritmo sinusal, el cual se mantuvo estable hasta el correcto posicionamiento de los catéteres en AI y AD. Las características clínicas de los pacientes estudiados se muestran en la Tabla 1.

Característica Clínica	Valor
Edad	53 ±9,7
Varones	73,2 %
HTA	22 %
FA paroxística	100 %
Enfermedad Coronaria	4,9 %
Insuficiencia Mitral (Grado II o mayor)	2,4 %
Dilatación ligera de la AI	29,3 %
Disfunción sistólica leve de VI	4,8 %
Amiodarona	17,1 %
Flecainida	53,7 %
Propafenona	7,3 %
β-Bloqueantes	29,3 %

Tabla 1. Características clínicas de la población a estudio. HTA: Hipertensión Arterial; FA: Fibrilación Auricular; AI: Aurícula Izquierda; VI: Ventrículo Izquierdo.

De los 39 pacientes se obtuvieron 50 episodios de FA sostenida para análisis. En 26 pacientes se indujeron 30 episodios (60%) de FA mediante estimulación en VVPP. De estos 26 pacientes, 4 presentaron cardioversión espontánea a ritmo sinusal tras el primer episodio sostenido de FA inducida. En ellos el protocolo de estimulación se repitió, provocándose 4 nuevos episodios de FA inducida que también fueron seleccionados para análisis.

Un total de 20 pacientes desarrollaron 20 episodios (40%) sostenidos de FA espontánea, una vez todos los catéteres se hallaban en su posición predefinida. Del conjunto de todos los pacientes estudiados, 7 de ellos presentaron tanto episodios espontáneos como inducidos, y constituyen la población sobre la que se realizó el análisis pareado de episodios.

5A.2 Análisis comparativo de la frecuencia de activación local.

Entre el minuto 3 y 5 de evolución de la FA, se obtuvieron muestras de 5 seg de todos los episodios para análisis espectral (Fig. 24). La FD registrada en la AI no mostró

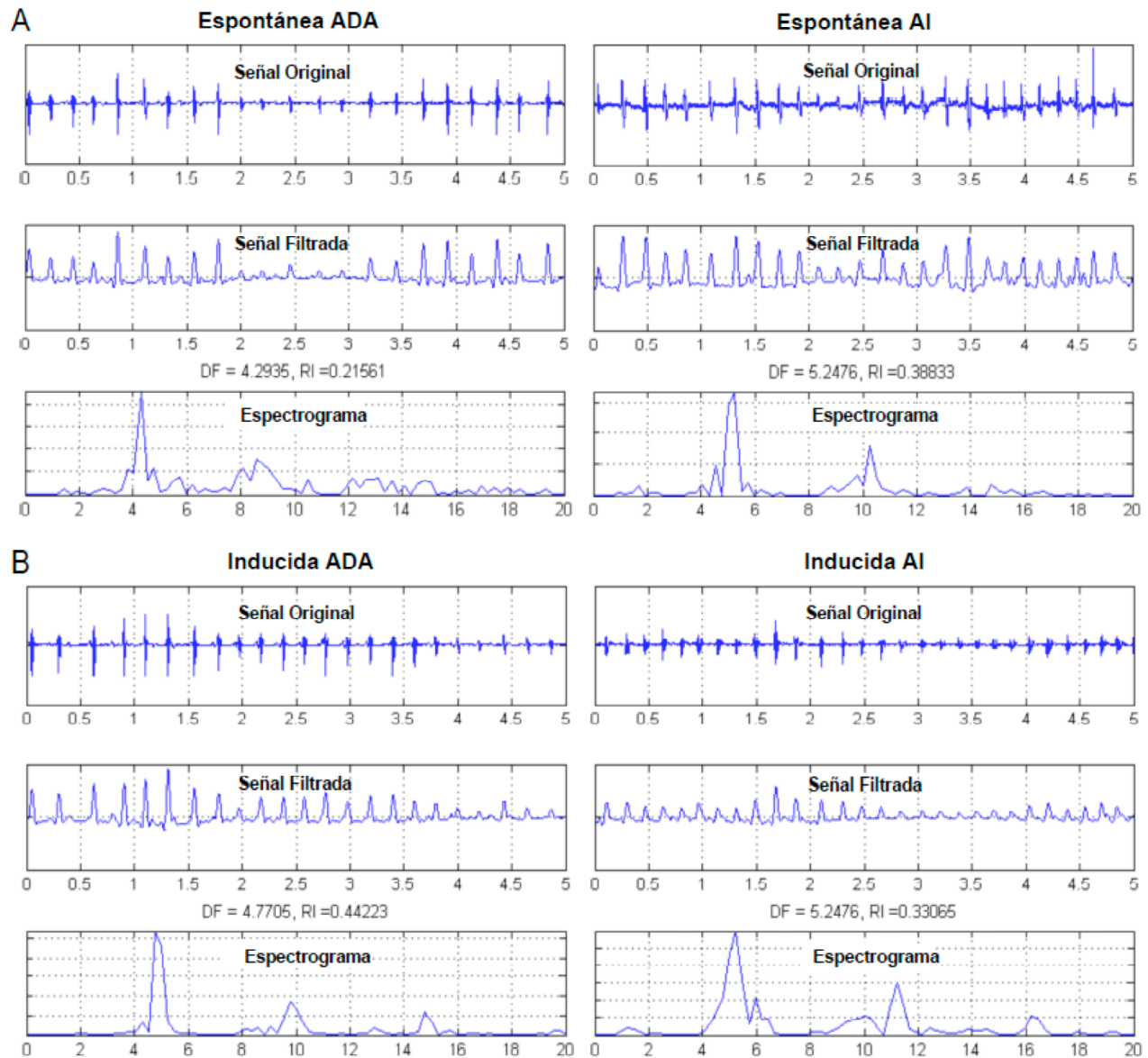


Figura 24. Ejemplos del procesado de la señal para el cálculo espectral comparativo entre episodios espontáneos (A) e inducidos (B). El ejemplo fue tomado de un paciente que presentó ambos episodios. Pueden observarse las similitudes en la FD registrada en la ADA y en la AI cuando se comparan episodios inducidos y espontáneos de FA.

diferencias significativas entre episodios inducidos y espontáneos de FA (Espontánea $5,55 \pm 0,89$ Hz vs Inducida $5,69 \pm 0,73$ Hz; $p=0,54$). Lo mismo se pudo observar en la ADA (Espontánea $4,94 \pm 0,99$ Hz vs Inducida $5,03 \pm 1,32$ Hz; $p=0,83$), y en el SC (Espontánea $5,16 \pm 0,81$ Hz vs Inducida $5,4 \pm 0,7$ Hz; $p=0,41$) (Fig. 25).

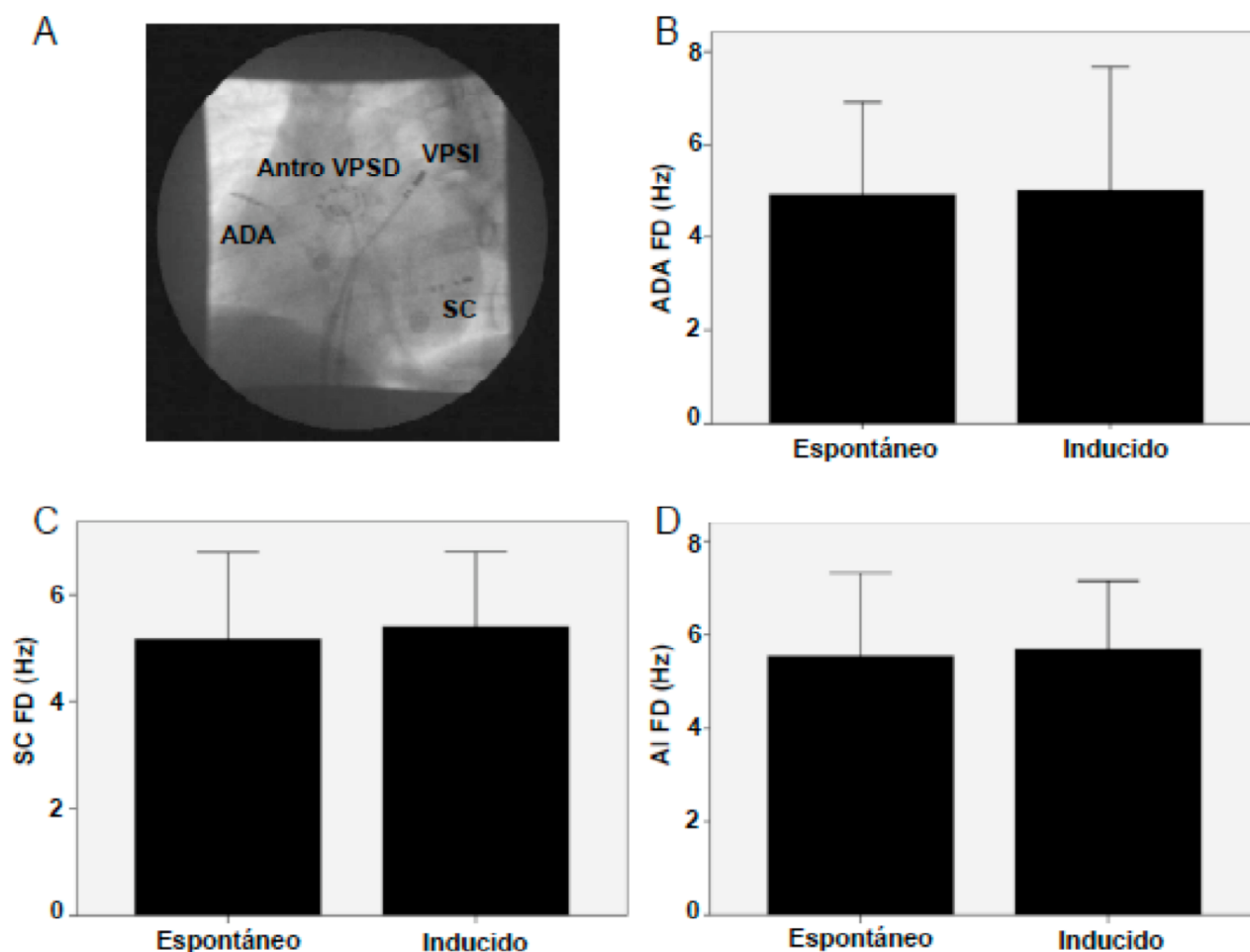


Figura 25. Análisis comparativo entre FA inducida y espontánea. A) Posición radiológica de los catéteres. B, C y D) Análisis comparativo de la FD a nivel de la ADA, el SC y la AI (a nivel de los antros de las VVPP) entre episodios inducidos y espontáneos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las localizaciones. VPSD: VP superior derecha; VPSI: VP superior izquierda.

Este mismo análisis realizado de forma pareada en los 7 episodios inducidos y espontáneos que tuvieron lugar en los mismos pacientes, no mostró diferencias significativas entre las distintas localizaciones anatómicas evaluadas: AI (Espontánea $5,23$

$\pm 0,79$ Hz vs Inducida $5,49 \pm 0,78$ Hz; $p=0,35$), ADA (Espontánea $4,9 \pm 1,32$ Hz vs Inducida $4,88 \pm 0,75$ Hz; $p=0,92$) y SC (Espontánea $5,4 \pm 0,99$ Hz vs Inducida $4,95 \pm 0,83$ Hz; $p=0,16$) (Fig. 26).

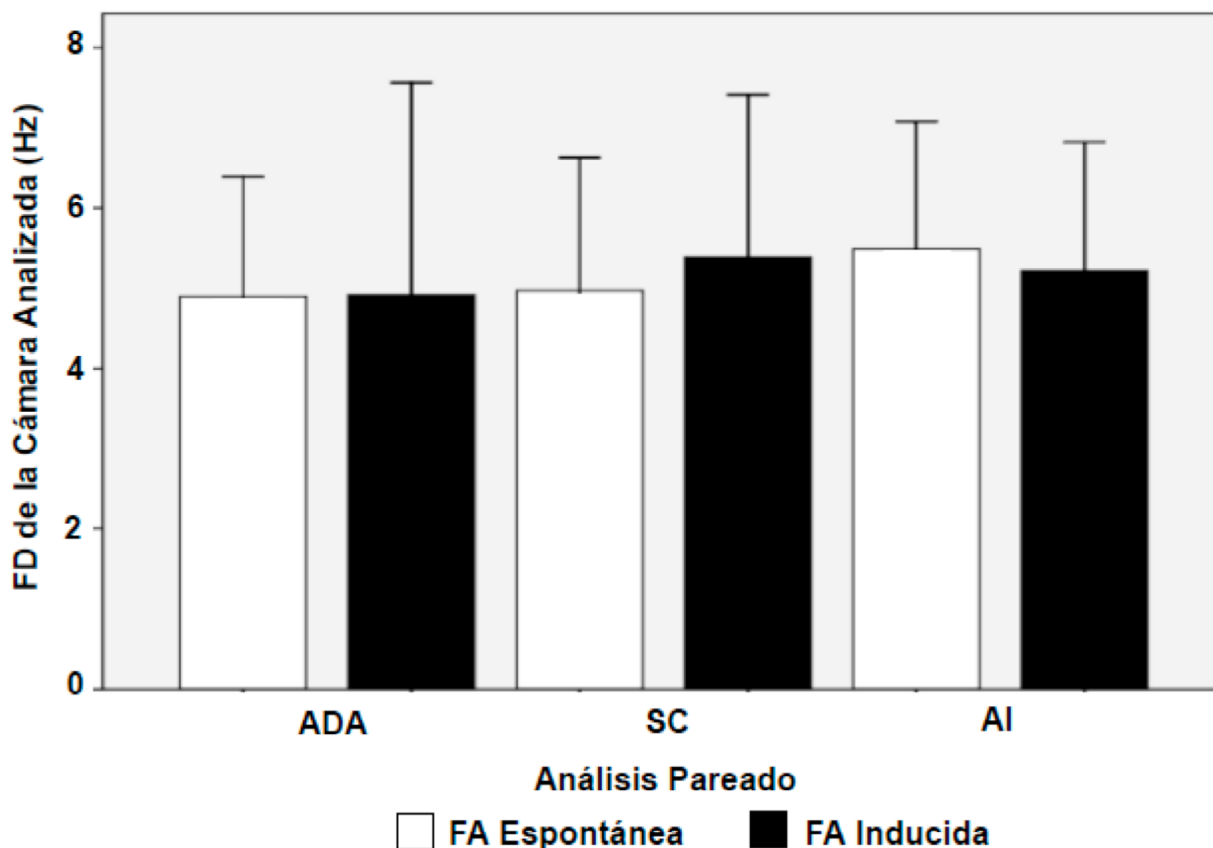


Figura 26. Análisis pareado comparativo entre FA inducida y espontánea. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distintas cámaras analizadas.

5A.3 Gradiente de activación izquierda-derecha en episodios inducidos y espontáneos.

La distribución de la FD en el conjunto de ADA, AI y SC, mostró la existencia de un gradiente izquierda-derecha, siendo la FD de la AI significativamente mayor que la de la AD (AI $5,66 \pm 0,69$ Hz vs ADA $4,94 \pm 1,15$ Hz; $p=0,015$). Considerados por separado, se observó gradiente de activación izquierda-derecha tanto en episodios inducidos (AI $5,78 \pm$

0,7 Hz vs ADA $4,94 \pm 1,28$ Hz; $p=0,015$) como espontáneos (AI $5,5 \pm 0,88$ Hz vs ADA $4,95 \pm 0,98$ Hz; $p=0,047$) (Fig. 27).

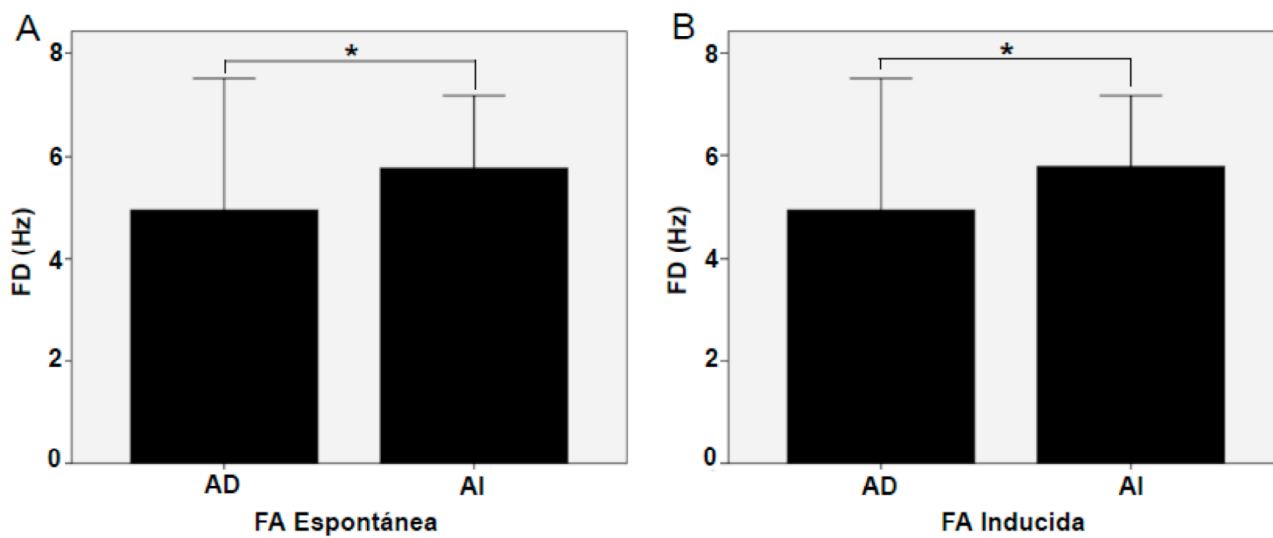


Figura 27. Presencia de gradiente de activación izquierda-derecha en episodios espontáneos (A) e inducidos de FA (B).

5B. ANÁLISIS DE LA PARED POSTERIOR DE LA AURÍCULA IZQUIERDA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR HUMANA. POBLACIÓN A ESTUDIO.

Se incluyeron en el estudio 22 pacientes con FA paroxística ingresados en nuestro hospital de forma programada para primer procedimiento de ablación de VVPP. La edad media fue de 53 ± 10 años y un 72,7% fueron varones. Las características clínicas quedan recogidas en la Tabla 2. Del total, 20 pacientes presentaban ausencia de cardiopatía estructural, mientras que 2 mostraron disfunción sistólica leve de ventrículo izquierdo (45%) sin otras anomalías. Otros 6 pacientes mostraron leve dilatación de la AI, siendo en el resto de casos de dimensiones normales.

Característica Clínica	Valor
Edad (años)	53 ± 10
Varones	72,7 %
HTA	22,7 %
FA paroxística	100 %
Enfermedad Coronaria	9,1 %
Insuficiencia Mitral (Grado II o mayor)	0 %
Dilatación ligera de la AI	27,2 %
Disfunción sistólica leve de VI	9,1 %
Amiodarona	22,7 %
Flecainida	50 %
Propafenona	13,6 %
β -Bloqueantes	37,4 %

Tabla 2. Características clínicas de la población a estudio. HTA: Hipertensión Arterial; FA: Fibrilación Auricular; AI: Aurícula Izquierda; VI: Ventrículo Izquierdo.

Todos los pacientes llegaron al laboratorio de electrofisiología en ritmo sinusal, el cual se mantuvo hasta que los catéteres se ubicaron en los lugares previamente descritos.

Del total, 18 pacientes desarrollaron episodios sostenidos de FA inducida mediante estimulación en VVPP. En cuatro de ellos los episodios inducidos de FA pasaron espontáneamente a ritmo sinusal antes de iniciado el procedimiento de ablación. El protocolo de inducción se repitió en estos casos, lográndose de nuevo inducir FA y obteniéndose finalmente para análisis 22 episodios de FA inducida. Además, 9 pacientes entre los que se encontraban 4 en los que no fue posible obtener episodios sostenidos de FA inducida, desarrollaron 10 episodios de FA espontánea. Tomando en conjunto los episodios inducidos y espontáneos, se obtuvieron 32 episodios de FA para análisis.

El mapeo electroanatómico de la AI se practicó con el sistema Ensite NavX en 8 pacientes y con CARTO en 14 pacientes. Para recoger la actividad de la PPAI se utilizó el catéter St Jude Inquiry AfocusII en 14 pacientes y el catéter St Jude Inquiry Optima en 8 pacientes.

5C. ACTIVIDAD ORGANIZADA EN EL SENO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.

5C.1 Activación de la pared posterior durante los 5 primeros minutos de la fibrilación auricular.

En el conjunto de todos los episodios, la duración media de registro estable fue de $4,41 \pm 1,5$ min. Durante los primeros min de la FA se observó como las fases organizadas alternaban de forma intermitente con fases desorganizadas (Fig. 20). Las fases organizadas mostraron un patrón regular de activación en la PPAI tal y como ha sido descrito en el apartado de material y métodos. Por el contrario, las transiciones hacia la actividad fragmentada y desorganizada mostraron un patrón complejo y cambiante de activación, hasta que ninguna forma de activación regular podía ser definida en lo que ya constituía la actividad propiamente desorganizada. Durante los primeros 5 min de la FA, la actividad organizada supuso el $30,5 \pm 0,67$ % del tiempo de registro. Analizada su evolución temporal, se observó como la proporción de actividad de la PPAI organizada disminuía progresivamente con el tiempo ($p=0,007$), tal y como se muestra en la Fig. 28.

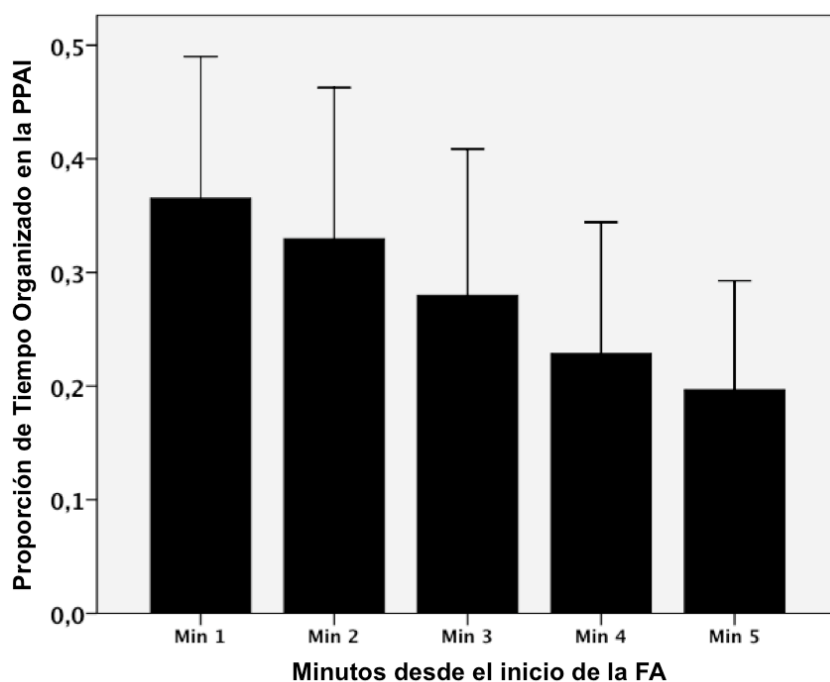


Figura 28. Evolución temporal de la actividad organizada en la PPAI. Se observa una tendencia a la disminución progresiva del tiempo organizado desde la inducción de la FA hasta 5 min después del inicio de la misma. Media Min1: 0,37; Min2: 0,33; Min3: 0,28; Min4: 0,23; Min5: 0,2.

La duración media de las fases desorganizadas y fragmentadas fue de $7,02 \pm 5,5$ seg. Al igual que sucedió con las fases organizadas, se observó una tendencia progresiva al incremento de la duración de las fases desorganizadas con la evolución temporal de la FA tal y como se muestra en la Fig. 29, si bien ésta no alcanzó la significación estadística ($p=0,17$).

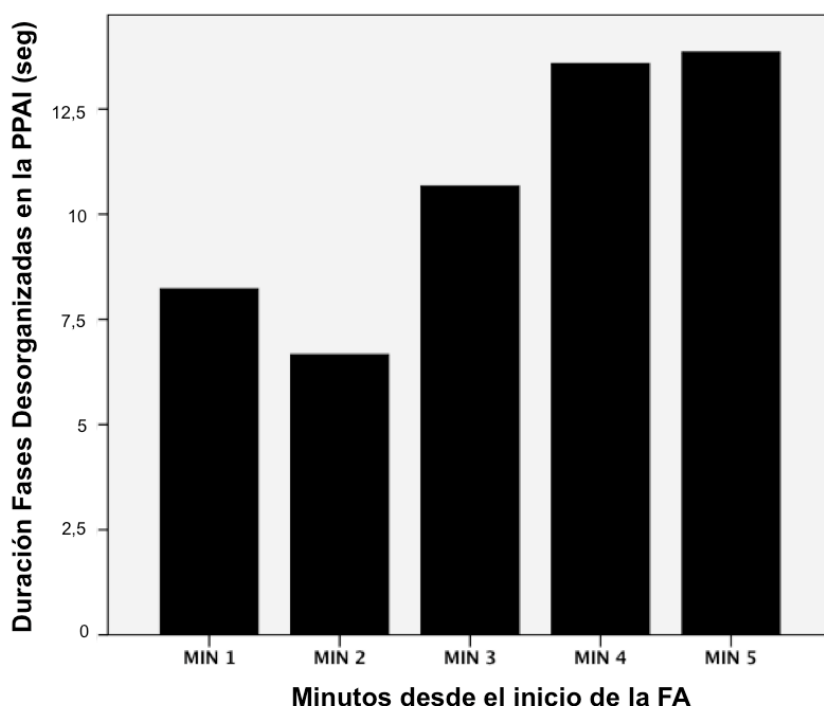


Figura 29. Duración en segundos de las fases desorganizadas en la PPAI y su perfil evolutivo temporal durante los primeros 5 min de la FA. Los datos se refieren al análisis ANOVA de datos pareados, que mostró una tendencia lineal sin significación estadística ($p=0,17$). Media Min1: 7,6; Min2: 6,4; Min3: 10,1; Min4: 13,6; Min5: 13,8.

La actividad organizada se mostró preferentemente en forma de secuencias de activación con propagación excéntrica o “*incoming waves*”. En total se observaron de media $2,5 \pm 0,67$ patrones por episodio de FA. De ellos, el $46,46 \pm 26,6$ % presentaban una secuencia de activación similar a la obtenida durante la estimulación en la VP desde la cual se indujo el episodio de FA (Fig. 19 y Fig. 30 A y C) o bien similar a la secuencia con la que se inició el episodio en caso de tratarse de FA espontánea ($p=NS$). Cuando se analizó la lateralidad de los patrones, definidos por el punto de penetración en la PPAI, se observó

que el porcentaje de los mismos que penetraban en la PPAI desde el mismo lado desde el cual la FA se inició o indujo suponían el $63,01 \pm 23,9 \%$ ($p=0,025$) (Fig. 30 B y D).

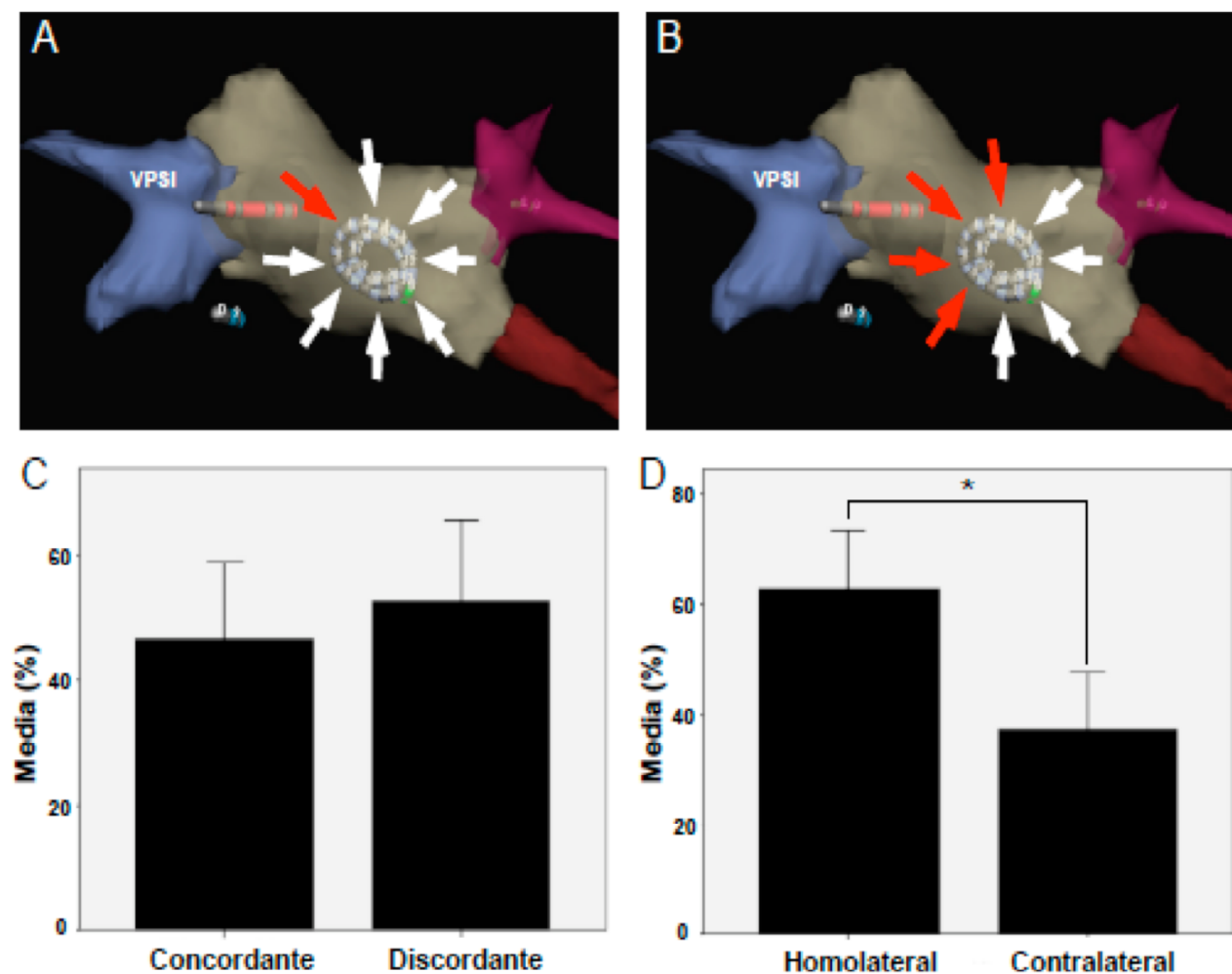


Figura 30. Análisis de concordancia y lateralidad de los patrones observados en FA con el punto de inducción de la FA. A) Catéter de ablación situado en el antro de la VP superior izquierda (VPSI). La flecha roja marca el punto de penetración en la PPAI de los frentes estimulados desde catéter de ablación. Se consideró que un patrón observado en FA era concordante con el punto de inducción cuando su secuencia mostraba un punto de penetración en la PPAI similar al de los frentes estimulados. B) Se consideró que un patrón observado en FA era homolateral con el punto de inducción cuando su secuencia mostraba un punto de penetración en la PPAI localizado anatómicamente en el mismo lado (izquierda o derecha tomando como referencia la disposición teórica del FSP) del punto de inducción. C y D) Resultado del análisis de los patrones en comparación con el punto de inducción de la FA.

En 5 casos, el análisis de direccionalidad de los patrones se practicó mediante la creación de mapas de activación tridimensionales mediante el sistema NavX. En todos ellos, la actividad se mostró congruente con los criterios previamente definidos como “*incoming waves*”. La Fig. 31 muestra la secuencia de activación correspondiente a un patrón de activación. Como puede observarse, la progresión del frente de activación desde el punto de incursión en la PPAI se realiza de forma uniforme barriendo todo el área de registro.

La reconstrucción de la forma de propagación de los estímulos aplicados en las VVPP puede verse en la Fig. 23. Estas secuencias penetran en la PPAI como “*incoming waves*” permitiendo el análisis de correlación con los patrones específicos observados durante la FA. La reconstrucción de los mismos por este método confirmó el carácter excéntrico de la propagación tal y como había sido considerado con el análisis de los EGMs endocavitarios (Fig. 19 y 31).

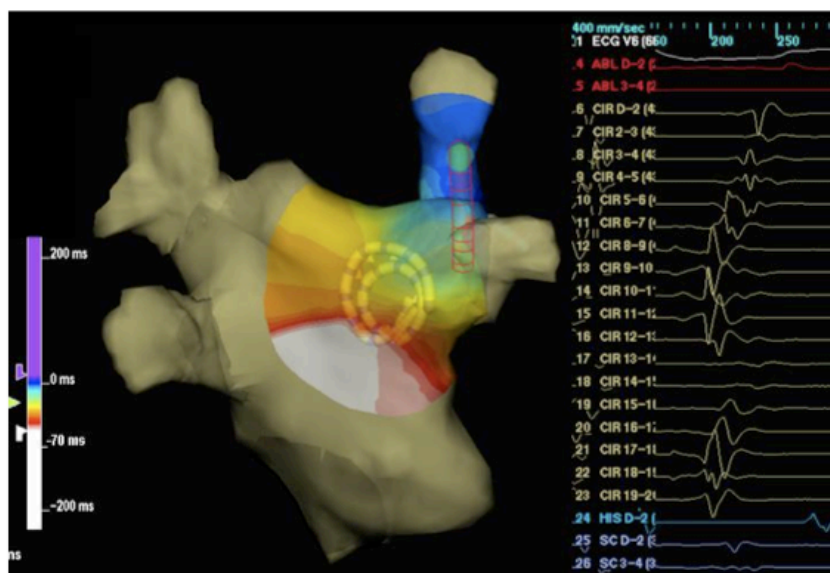


Figura 31. Mapa de activación obtenido con el sistema de navegación NavX Ensite y correspondiente a un patrón predominante de activación durante las fases organizadas. Se observa como el frente de activación barre el área de registro desde una posición inferior izquierda. En el material suplementario (CD adjunto; Vídeo 1)

puede encontrarse el vídeo correspondiente a esta propagación.

5C.2 Correlación entre actividad organizada y áreas de Frecuencia Dominante máxima.

En 10 pacientes, los mapas de cartografía espectral de la FA mostraron áreas de máxima FD que se localizaban en la región de las VVPP y su unión con la AI. En número medio de estas áreas fue de $2.1 \pm 0,99$, similar al número medio de patrones de activación observados en estos pacientes ($2,2 \pm 0,78$; $p=0,48$).

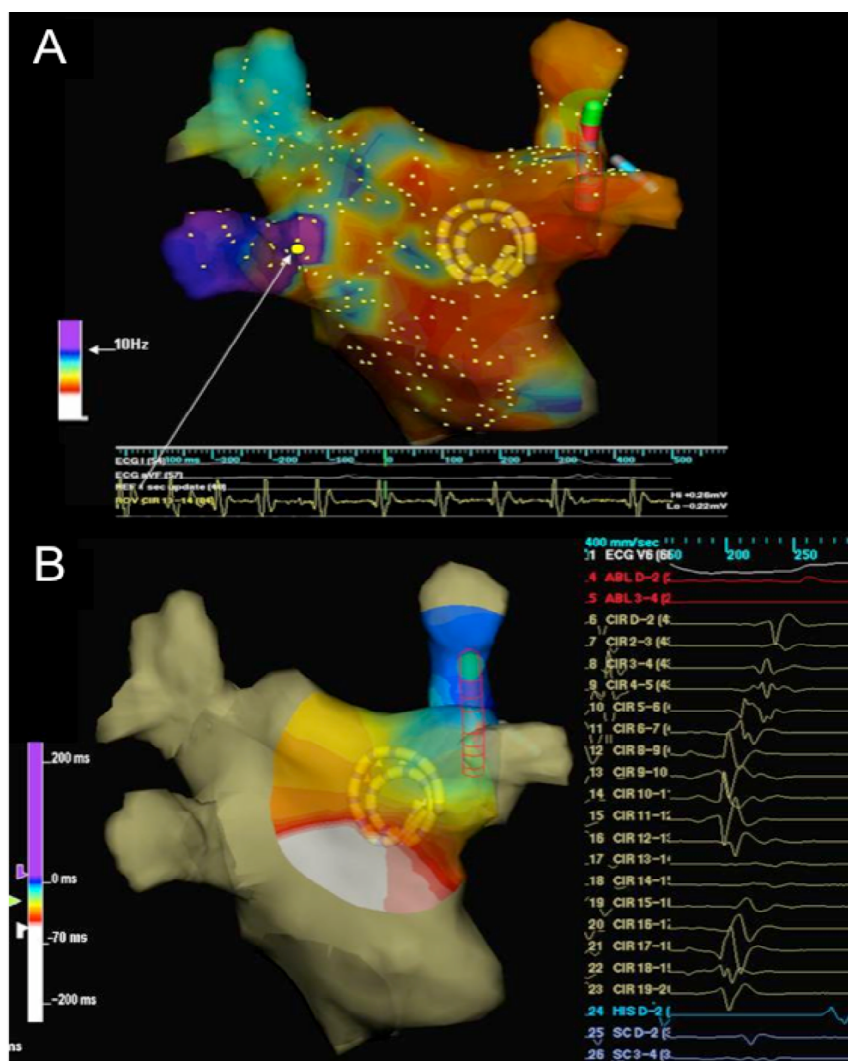


Figura 32. Correlación entre patrones y áreas de máxima FD. A) Mapa de FD mostrando máxima frecuencia de activación local a nivel de la VP inferior izquierda. El registro corresponde al EGM de uno de los puntos localizados en esta misma VP. B) Mapa de activación del patrón predominante en este episodio de FA junto con la secuencia de activación de los EGMs. Se advierte como la propagación en la PPAI es congruente con un origen del frente de activación en la VP que muestra la máxima FD.

Analizando la direccionalidad de los patrones de activación en relación con la localización anatómica de las áreas de máxima FD, 7 pacientes mostraron como el patrón

predominante (considerado como aquel que ocupó un mayor porcentaje del tiempo organizado) se mostraba congruente con un origen en el área de máxima FD. Como puede verse en la Fig. 32, una única región localizada en la VP inferior izquierda y su unión con la AI presentó los valores máximos de FD. Se advierte además, un gradiente intra-auricular que discurre desde las VVPP izquierdas hasta las VVPP derechas con una disminución progresiva de la frecuencia de activación local. En este mismo caso, la direccionalidad y propagación del patrón de activación más frecuentemente encontrado corre paralelo a la disposición del gradiente con un punto de penetración en la PPAI enfrenteado a la VP inferior izquierda. Igualmente, la Fig. 22 muestra otro ejemplo de concordancia entre patrones de activación y regiones de FD máxima.

En 7 pacientes se encontraron múltiples regiones donde se localizaban las áreas de máxima FD. De estos, 5 casos mostraron concordancia múltiple, entendiendo como tal una correlación anatómica entre la localización de los distintas áreas de máxima FD con respectivos patrones de activación. Se observó además, una tendencia no estadísticamente significativa a incrementarse el número de patrones a medida que se incrementaba el número de regiones con máxima FD observadas (tendencia 0,2; $p=0,47$).

5C.3 Relación entre organización y frecuencia de activación local.

La longitud de ciclo media durante las fases organizadas fue significativamente más larga que durante las fases desorganizadas ($200,34 \pm 28,1$ ms vs $176,25 \pm 27,33$ ms; $p < 0,001$) (Fig. 33A). El análisis espectral en ambas fases mostró que, de acuerdo con los datos observados en las mediciones de los IS, la FD registrada fue superior en las fases desorganizadas que en las organizadas ($6,44 \pm 1,15$ Hz vs $5,28 \pm 0,93$; $p < 0,001$) (Fig. 33B).

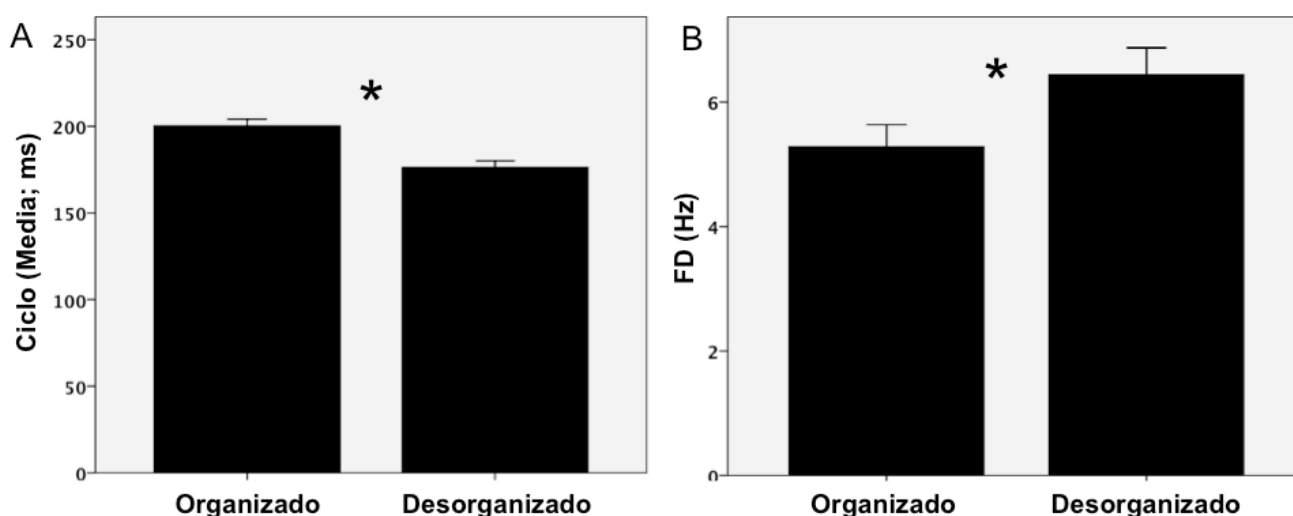


Figura 33. Frecuencia de activación local en fases organizadas y desorganizadas. A) Ciclo medio de activación local a nivel de la PPAI. B) FD media a nivel de la PPAI. En ambos casos se muestra como la frecuencia de activación local resulta mayor durante las fases desorganizadas.

Cuando ambos métodos de medición de frecuencia fueron comparados mediante la conversión del ciclo de activación en ms a su equivalente en Hz, no se encontraron diferencias en la frecuencia de activación local de las fases organizadas atribuibles al método de medida utilizado en cada caso. Así, la frecuencia de activación en ms transformada a Hz resultó en $4,93 \pm 0,56$ Hz y la FD observada en los mismos segmentos fue de $4,95 \pm 0,76$ Hz ($p = \text{NS}$) (Fig. 34). Sin embargo, durante las fases desorganizadas la

frecuencia de activación local medida mediante análisis espectral fue mayor que la medida mediante la determinación de los IS ($6,52 \pm 1,26$ Hz vs $5,76 \pm 0,83$ Hz; $p=0,018$).

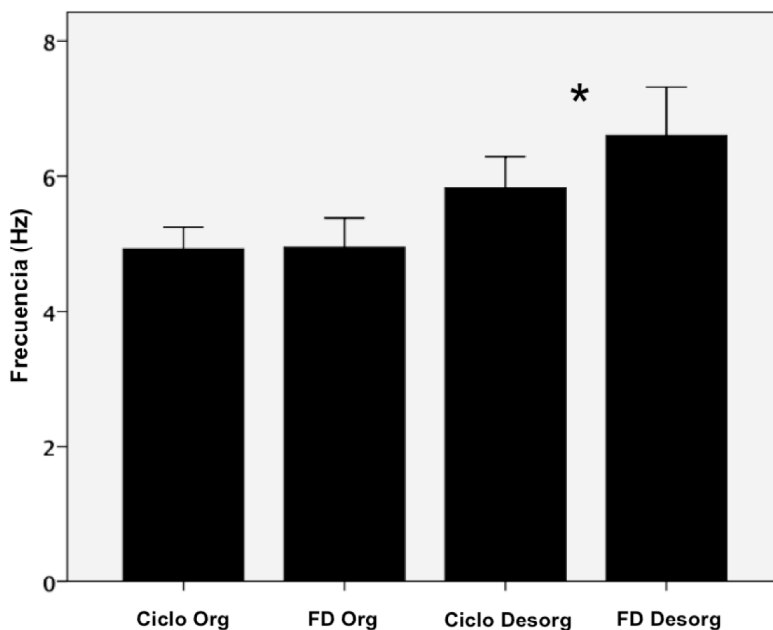


Figura 34. Resultados de la transformación del ciclo (en ms) en su inversa en Hz. Las fases organizadas no muestran diferencias. Sin embargo, la determinación del ciclo de activación local fue mayor con el análisis espectral durante las fases desorganizadas.

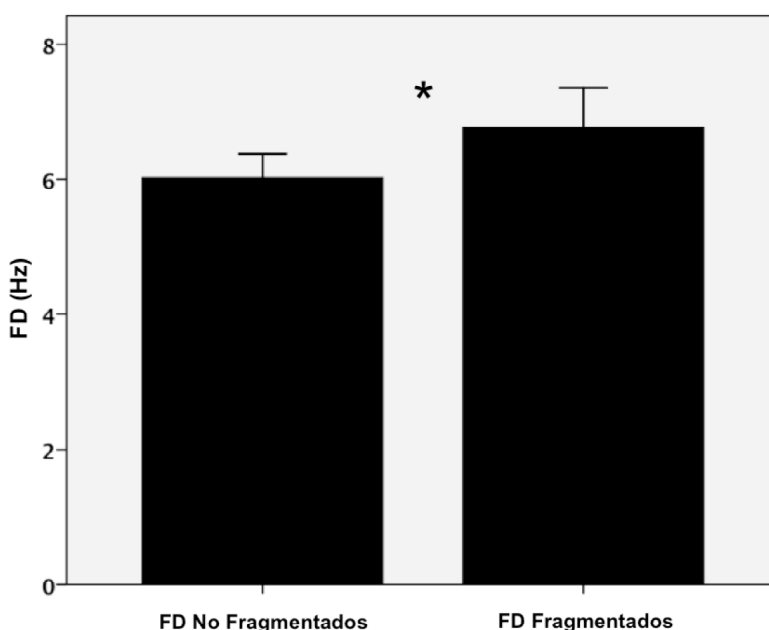


Figura 35. Comparativa de la FD de los canales que muestran fragmentación y formación de CFAEs con aquellos que no dentro de las fases desorganizadas. Se advierte una mayor frecuencia de activación local en los canales fragmentados.

Estas diferencias fueron atribuidas a un incremento en la frecuencia de activación local de los canales fragmentados con respecto a los no fragmentados ($6,76 \pm 1,33$ Hz vs $6,02 \pm 0,79$ Hz; $p=0,021$) (Fig. 35). Como fue expuesto en los apartados metodológicos, los

IS durante las fases desorganizadas fueron medidos únicamente en las localizaciones próximas a las áreas fragmentadas pero que no mostraron fragmentación, todo ello con objeto de permitir una correcta delimitación del inicio y final de los EGMs. Esta limitación del método queda resuelta con el análisis espectral que permite considerar todas las localizaciones.

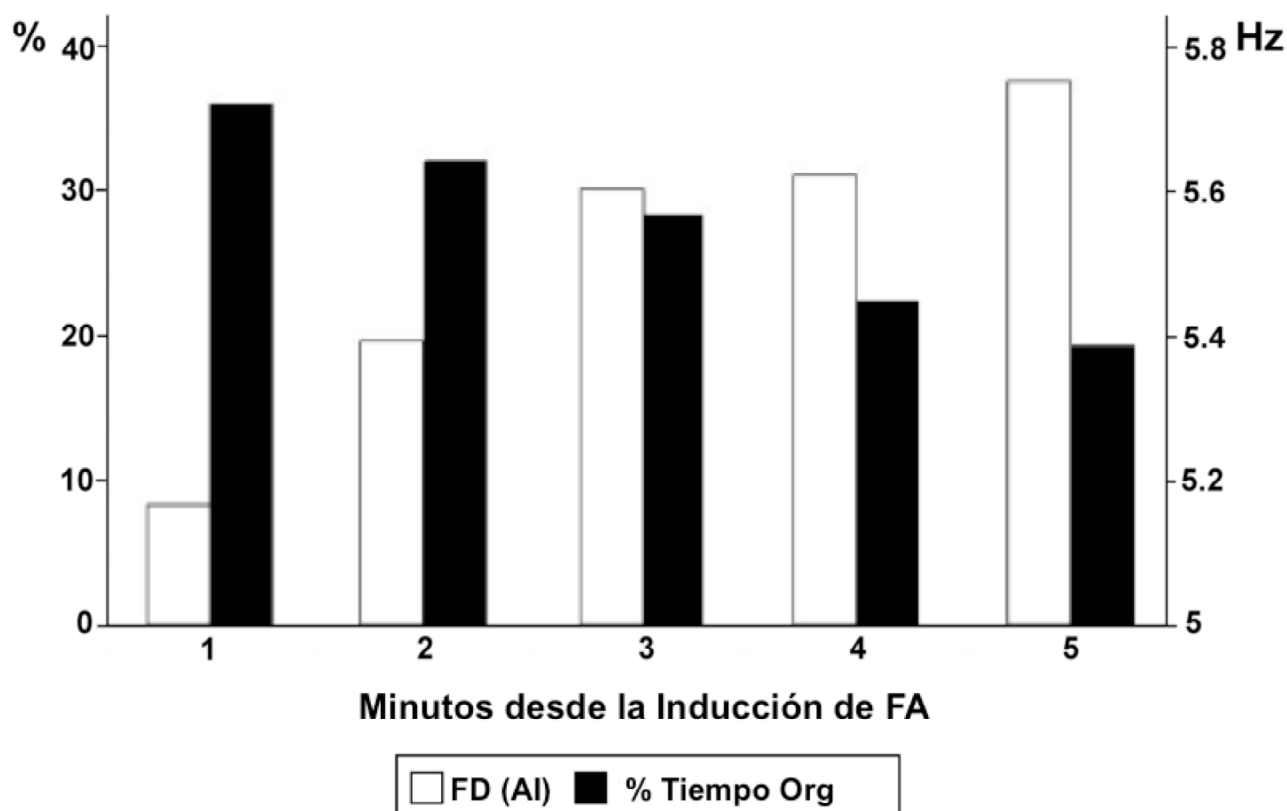


Figura 36. Evolución temporal de la actividad organizada y la frecuencia de activación local. El porcentaje de tiempo organizado (barras en negro) disminuye progresivamente con el tiempo. Esta disminución se muestra paralela a un incremento de la FD de la AI. Ambos fenómenos mostraron una correlación estadísticamente significativa.

Por otro lado, y si bien los cambios instantáneos en la frecuencia de activación local se encontraron de esta forma relacionados con el carácter cualitativo de la actividad en la PPAI, el perfil temporal y evolutivo de ambos fenómenos también se vio asociado en modo similar. El carácter descendente observado en el porcentaje de actividad organizada a lo

largo de los 5 min de registro, discurrió de forma paralela a un incremento progresivo en la frecuencia de activación local. Como se muestra en la Fig. 36, la FD calculada para cada min sigue una tendencia de incremento lineal estadísticamente significativa ($p < 0,001$), la cual se correlacionó significativamente con el patrón descendente en el porcentaje de tiempo organizado (Correlación de Pearson = $-0,373$; $p < 0,001$).

5C.4 Gradientes de activación local izquierda-derecha y organización en la pared posterior.

Se encontró un gradiente de activación izquierda-derecha en los episodios inducidos tanto en las fases organizadas (PPAI $5,21 \pm 1,07$ Hz vs ADA $4,68 \pm 1,08$ Hz; $p = 0,043$) (Fig. 37A) como a las fases desorganizadas (PPAI $6,6 \pm 1,28$ Hz vs ADA $5,57 \pm 1,33$ Hz; $p = 0,026$) (Fig. 37B). Además, se pudo observar una tendencia no estadísticamente significativa al incremento del gradiente de activación durante las fases desorganizadas con respecto a las organizadas ($1,07 \pm 1,17$ Hz vs $0,37 \pm 0,65$ Hz; $p = 0,12$).

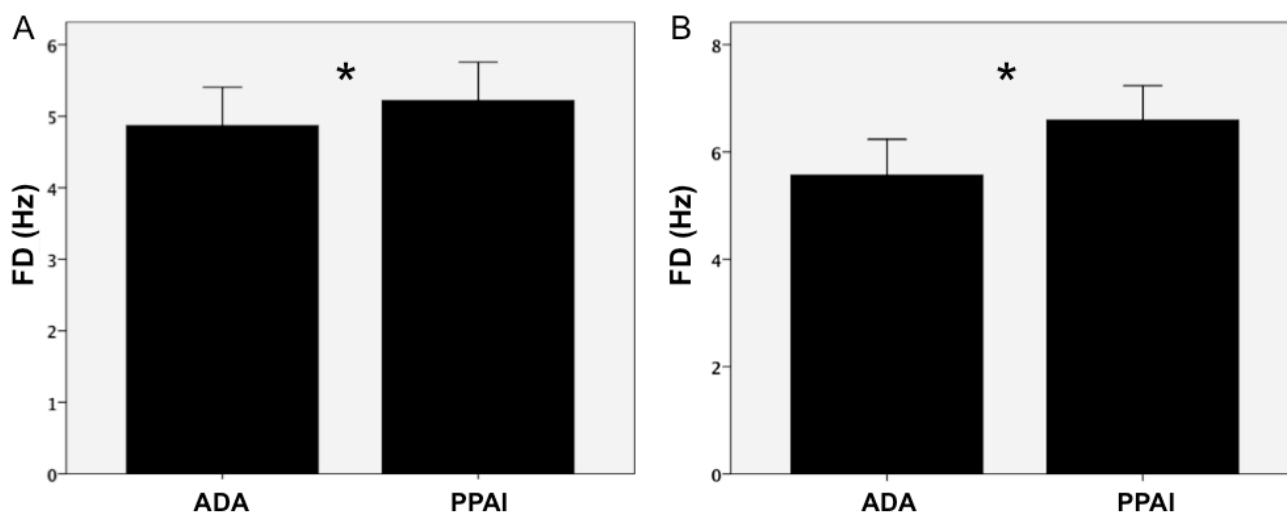


Figura 37. Gradiente de activación local (FD) entre AI y AD. A) Durante fases organizadas de la activación de la PPAI. B) Durante fases desorganizadas de la activación de la PPAI.

5D. PROGRESIÓN HACIA LA DESORGANIZACIÓN Y FRAGMENTACIÓN DE LOS ELECTROGRAMAS

5D.1 Ciclo de activación local y fragmentación de los electrogramas.

Como se muestra en las Fig. 20 y 21, las transiciones desde las fases organizadas hacia las fragmentadas se caracterizaron por la aparición de EGMs altamente fragmentados, con desaparición de los EGMs discretos, secuencias de activación identificables y/o de línea isoeletrica. Siguiendo la metodología expuesta en el apartado **4D.4**, se observó como la duración de los EGMs, la ocurrencia de dobles EGMs y el número de espículas en cada EGM se incrementaba de forma lineal desde los EGMs no fragmentados de las fases de pre-fragmentación, hasta el establecimiento de una actividad desorganizada y la formación de CFAEs.

Para aquellos canales en los cuales la desorganización se acompañó de la formación de CFAEs, esta tendencia lineal quedó reflejada por valores R^2 de 0,9, 0,87 y 0,96 respectivamente (Pendiente de la recta 4,68, IC95% 3,42-5,94; 0,06, IC95% 0,04-0,09; 0,26, IC95% 0,22-0,3) (Fig. 38A y B). Al margen de la ocurrencia de dobles EGMs, estos parámetros también se incrementaron en aquellos canales que no mostraron fragmentación (R^2 0,71 y 0,58 para la duración de los EGMs y el número de espículas), aunque la magnitud de este incremento fue significativamente menor (Pendiente de la recta 1,29, IC95% 0,63-1,97; 0,03, IC95% 0,009-0,046).

El curso evolutivo de las características morfológicas de los EGMs en su progresión hacia la fragmentación, se vio acompañado de una tendencia lineal descendente en el comportamiento del ciclo de activación local (Fig. 38C). Tanto para aquellos canales que derivaban a la formación de CFAEs como los que se mantenían no fragmentados, los IS se acortaban progresivamente con comportamiento lineal (R^2 0,94 y 0,79 respectivamente).

Además y al contrario de lo que sucedía con las características morfológicas de los EGMs, la magnitud del acortamiento de los IS fue similar en ambas situaciones (Pendiente de la recta 3,86, IC95% 4,4-2,9 vs 2,8, IC95% 3,9-1,6).

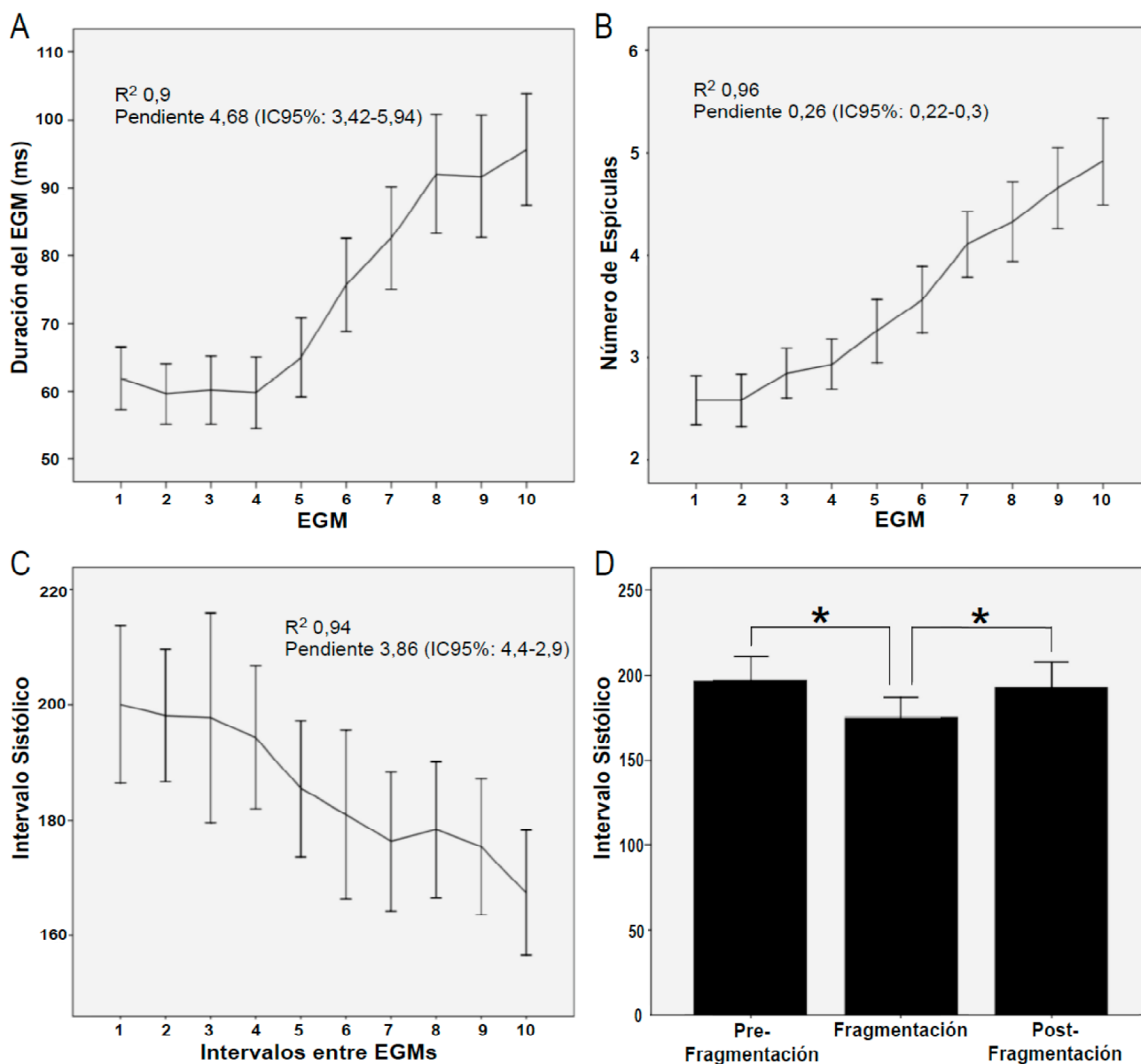


Figura 38. Comportamiento de la frecuencia de activación local y de los cambios morfológicos de los EGMs durante las transiciones hacia la fragmentación y durante la reorganización. A) y B) Muestran un incremento progresivo en la duración y número de espículas. Al mismo tiempo, en C) puede observarse como el ciclo de activación local disminuye con una tendencia lineal. D) Tras el incremento en la frecuencia de activación local que supone el paso a la fase de fragmentación, la reorganización de los EGMs y la desaparición de la fragmentación de los mismos se caracteriza por un nuevo incremento en el ciclo de activación. Todos estos datos sugieren un comportamiento frecuencia dependiente de la fragmentación local.

En esta situación, el comportamiento dependiente entre la longitud de ciclo/IS y la fragmentación de los EGMs queda reflejada por la asociación lineal observada entre ambos. Así, el acortamiento progresivo de los IS se correlacionó los parámetros morfológicos de fragmentación (R 0,86, 0,81 y 0,84 respectivamente para la duración de los EGMs, la ocurrencia de dobles EGMs y el número de espículas).

Este fenómeno de asociación con la frecuencia de activación local, quedó nuevamente de manifiesto con el análisis de las distintas fases definidas en las transiciones. Se observó un claro comportamiento bimodal cuando se tenían en cuenta los IS de la fase de pre-fragmentación, la fase de fragmentación y la recuperación nuevamente de la actividad organizada y no fragmentada o fase de post-fragmentación (Fig. 38D). Se produjo una aceleración en la frecuencia de activación local desde la fase de pre hasta la fase de fragmentación (diferencia media entre fases $21,39 \pm 14,8$ ms, $p < 0,001$) que se acompañó de una deceleración de la misma desde la fase de fragmentación hasta la de post-fragmentación (diferencia media entre fases $18,38 \pm 16,45$ ms, $p < 0,001$) (Fig. 42D). Durante las fases desorganizadas, los IS resultaron significativamente más cortos ($177,6 \pm 25,6$ ms) que en las fases de pre-fragmentación ($198,91 \pm 34,23$ ms) y de post-fragmentación ($193 \pm 39,14$ ms) ($p = 0,006$ y $0,038$ respectivamente).

5D.2 Incremento de la frecuencia local por adenosina y fragmentación.

La infusión de bolos de adenosina durante la FA se practicó en 9 pacientes. En ellos se pudo observar como la FD media a nivel de la PPAI se incrementaba de forma significativa durante el pico de acción con respecto a la situación basal ($7,64 \pm 1,57$ Hz vs $6,22 \pm 1,39$ Hz; $p < 0,05$). De todos ellos, la infusión se practicó coincidiendo con una fase organizada estable en 4 pacientes. En éstos, el pico de efecto de la adenosina se acompañó de la transición desde la actividad organizada a la formación de CFAEs, todo ello coincidente con un acortamiento significativo de los IS (Fig. 39).

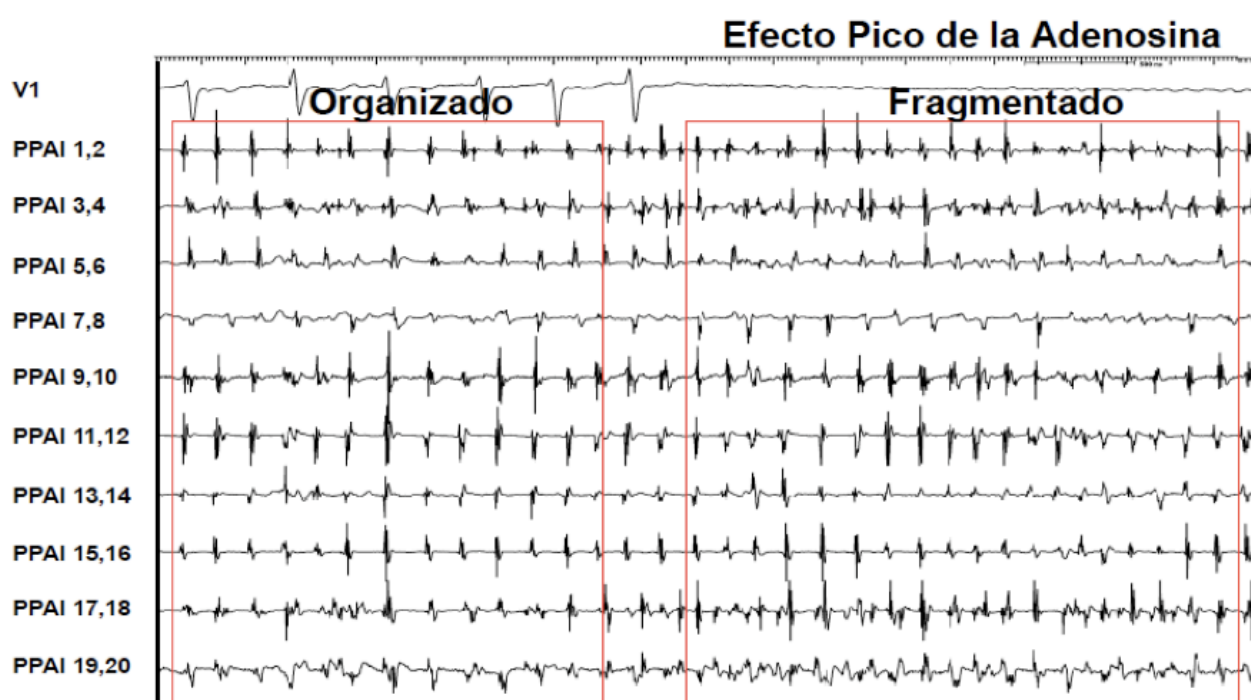


Figura 39. Transiciones a la fragmentación durante la infusión de adenosina. Ejemplo representativo de una transición bajo infusión de adenosina. Se consideró como pico de efecto adenosina la aparición de bloqueo AV, marcado por la ausencia de complejos ventriculares. Durante la misma, puede observarse como el patrón previamente organizado se pierde y algunos canales pasan a mostrar fragmentación de los EGMs y formación de CFAEs, especialmente en PPAI 3-4, 17-18 y 19-20.

Al igual que durante las transiciones espontáneas, aquellas registradas durante el efecto pico de la adenosina presentaron el mismo comportamiento de los IS, la duración de

los EGMs y el número de espículas (R^2 0,78, 0,71 y 0,91 respectivamente). Del mismo modo, la longitud del ciclo de activación mostró el mismo comportamiento bimodal al considerar y comparar las fases de pre-fragmentación, fragmentación y post-fragmentación ($p=0,021$ y $0,004$) (Fig. 40).

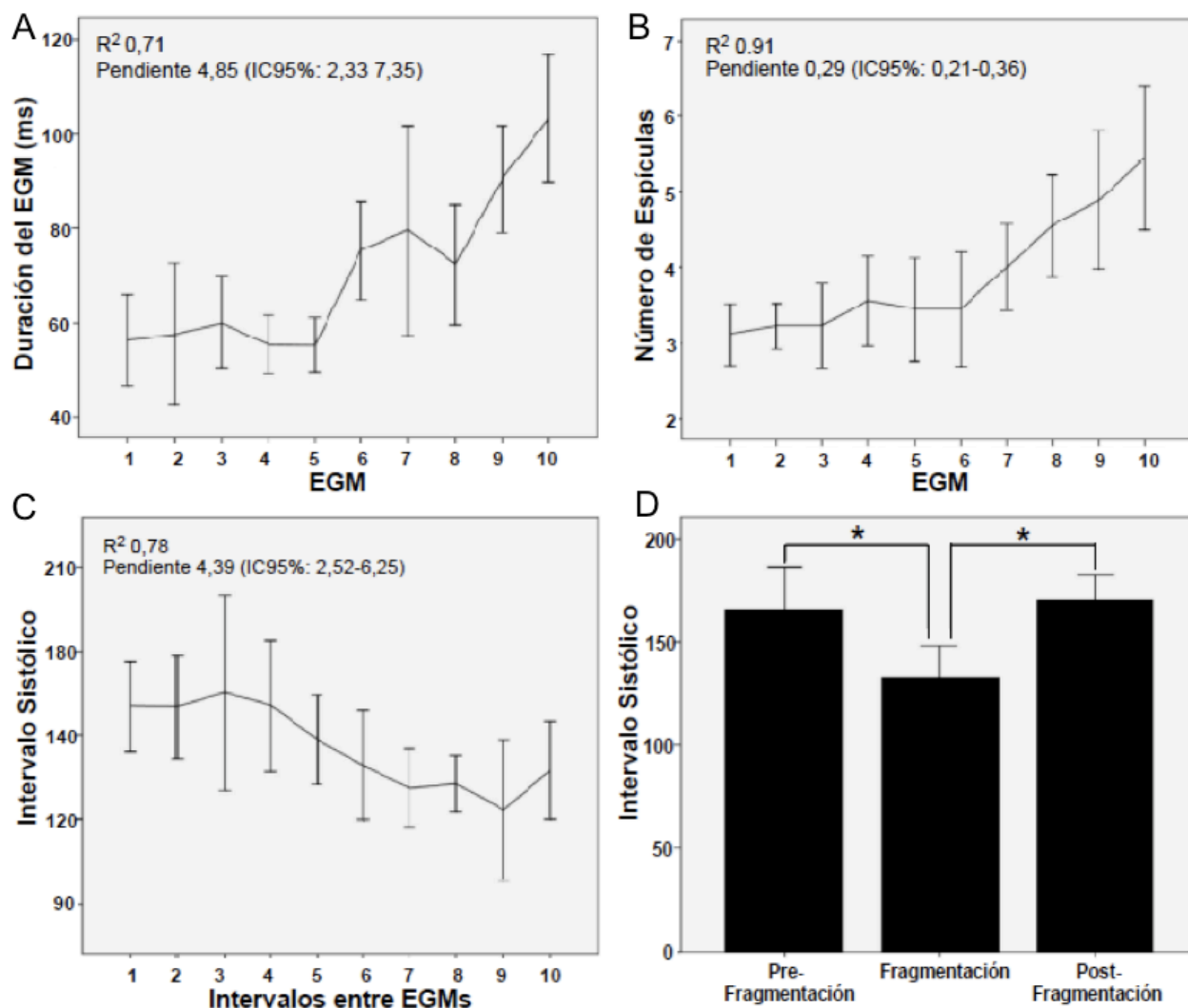


Figura 40. Transiciones a la fragmentación durante la infusión de adenosina. A y B) muestran el ensanchamiento de los EGMs y el incremento en el número de espículas coincidente con la transición a la desorganización y fragmentación. C) Al igual que en las transiciones espontáneas, los cambios morfológicos en los EGMs se acompañan de un aumento progresivo de la frecuencia de activación local medida mediante los IS. D) El patrón bimodal en el comportamiento del ciclo se reproduce. La reorganización tras la aceleración mediada por la adenosina se acompaña de una prolongación del ciclo de activación local.

En los 5 pacientes restantes la infusión de adenosina se practicó sobre fases ya desorganizadas y fragmentadas, razón por la que no fue posible realizar el análisis de las transiciones.

5D.3 Patrones de activación durante las transiciones hacia electrogramas fragmentados.

En 5 casos se analizaron las transiciones mediante la reconstrucción de mapas de activación endocárdicos. La Fig. 31 muestra el mapa de propagación obtenido con el sistema tridimensional NavX y correspondientes a una de las secuencias organizadas. Tal y como había sido predicho por el análisis de los EGMs, estas fases organizadas estables se corresponden con patrones de propagación excéntricos tipo “incoming waves”, altamente regulares y periódicos que penetran la PPAI y se propagan de forma uniforme y lineal, activando pasivamente la PPAI desde un origen en el área con FD máxima.

Las transiciones analizadas mostraron este mismo patrón de propagación en las secuencias correspondientes a la fase de pre-fragmentación, con un punto de penetración en la PPAI que se mostró próximo y congruente, en cuanto a la direccionalidad de la onda en propagación, con las áreas de FD máxima registradas comúnmente en la unión venoatrial de las VVPP (Fig. 22 y 32). Sin embargo, el ensanchamiento de los EGMs, el incremento en el número de espículas y la aparición de dobles electrogramas responsables del inicio de la fragmentación (fase de fragmentación) se acompañaron de importantes cambios latido a latido en la forma y secuencia de activación de la PPAI. Así, acompañado de un incremento en la frecuencia de activación de la PPAI, los frentes organizados tipo “incoming wave” que caracterizaron a la fase de pre-fragmentación dieron paso a patrones de activación complejos y cambiantes durante las secuencias constituyentes de la fase de fragmentación. La mayor frecuencia de activación local se acompañó de cambios en la

direccionalidad de las ondas y retrasos locales en la conducción coincidentes con el registro de dobles EGMs.

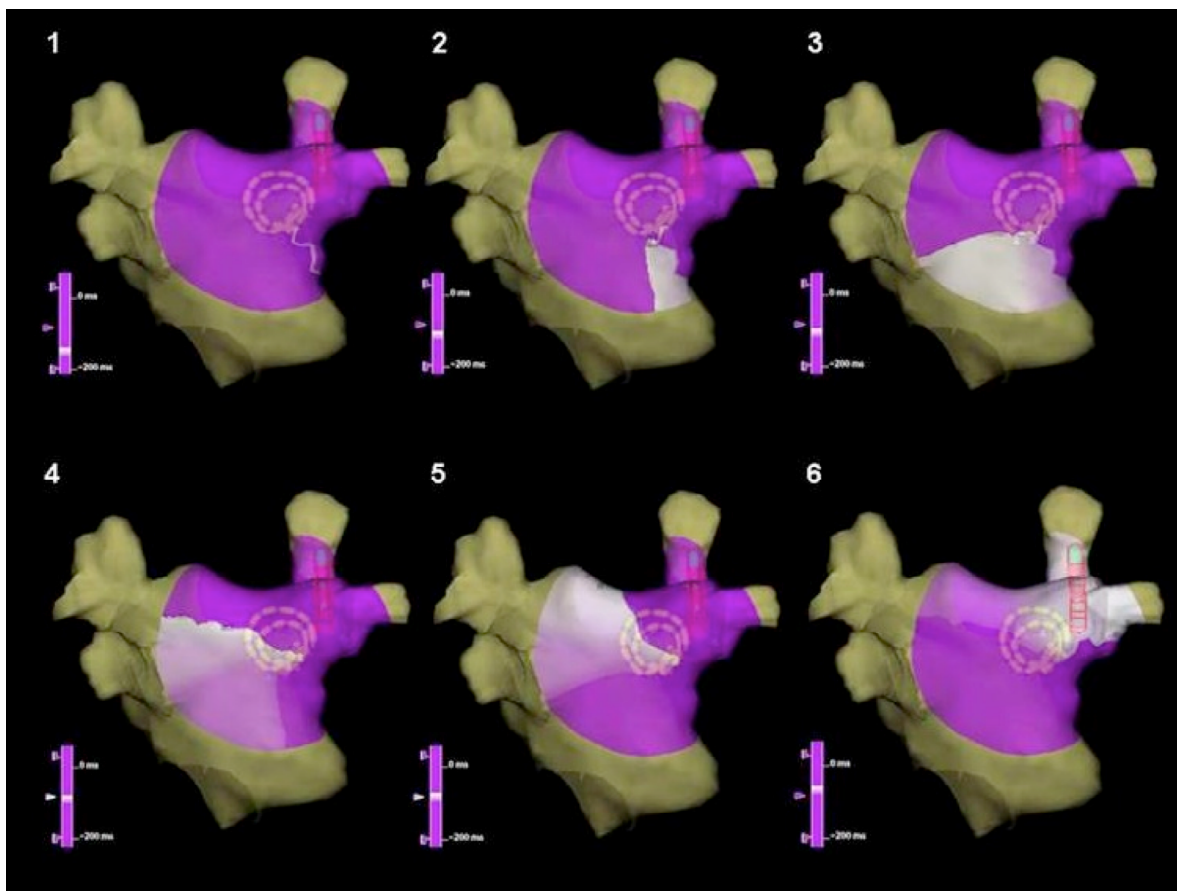


Figura 41. Frente de propagación durante la transición a la fragmentación. Tras un frente repetitivo de activación tipo “*Incoming wave*” (correspondiente a la Fig. 31; Vídeo 1), la transición a la fragmentación se caracteriza en este caso por un frente de activación espiroideo o rotacional con un punto de pivote localizado en un área de bloqueo de la conducción que corresponde anatómicamente con el borde septal del FSP. En esta región se localizaron dobles EGMs durante la transición y configuración de este patrón de activación rotacional. Se muestran 6 imágenes consecutivas correspondientes a la secuencia rotacional completa, la cual puede encontrarse en formato video en el CD adjunto (Vídeo 2).

Estos mapas de activación practicados en tiempo real sobre las reconstrucciones anatómicas tridimensionales permitieron la identificación de dos patrones de activación diferenciados en la fase de fragmentación. Las “*incoming waves*” dieron paso a: A) Un patrón de reentrada en torno a un área de bloqueo funcional. En la Fig. 41 se muestra el

ejemplo de un frente reentrante espiroideo con el punto de pivote o rotación localizado en un área coincidente con los límites anatómicos del FSP. B) Un patrón emergente tipo “breakthrough” en torno a una línea de conducción lenta. En el ejemplo de la Fig. 42, la activación de la PPAI se produce inicialmente en dos direcciones, superior e inferior, para finalmente converger en la región anterior del antro de la VP superior derecha. El frente penetra en la PPAI con un enlentecimiento de la conducción que se produce en un área coincidente anatómicamente con la disposición del borde lateral del FSP. Finalmente, todos los EGMs de la PPAI se fragmentan haciendo imposible cualquier tipo de análisis secuencial en la activación.

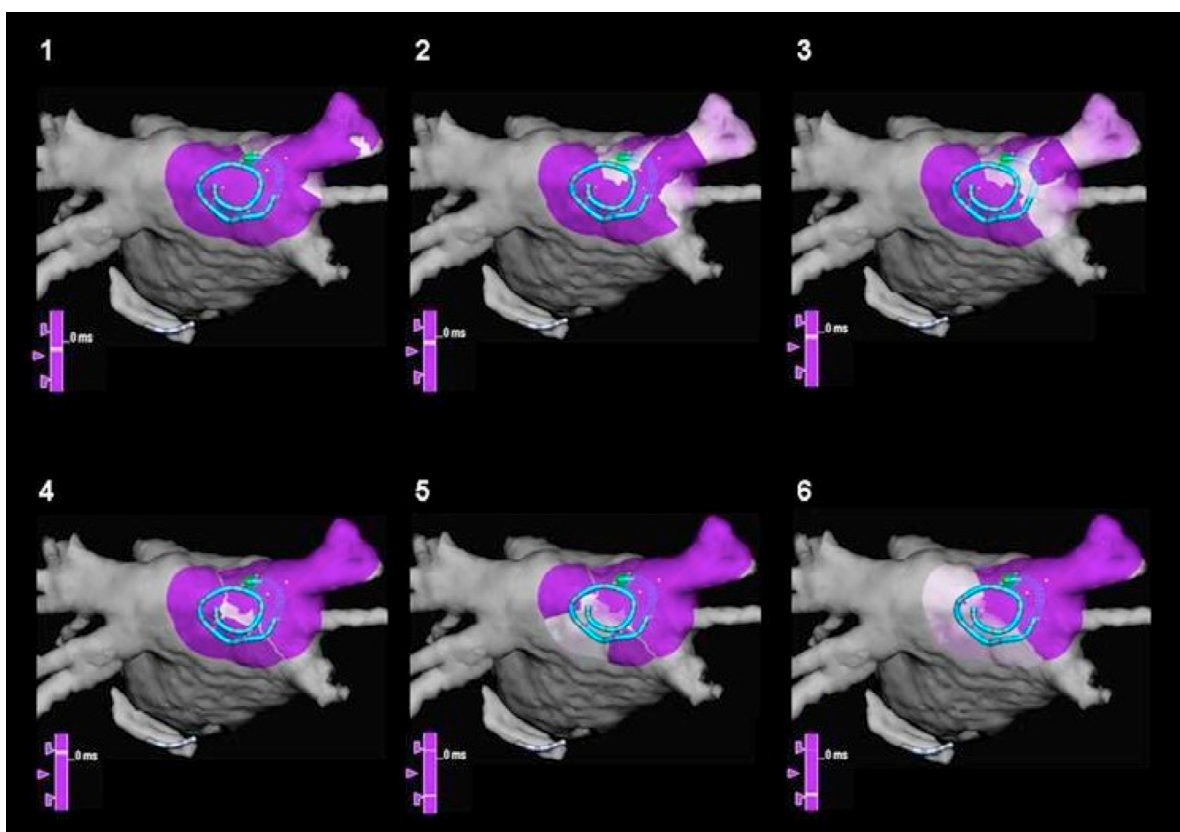


Figura 42. Frente de propagación durante la transición a la fragmentación. Los frentes organizados que penetran la PPAI en este caso dieron paso durante la transición a la fragmentación a un patrón de activación tipo “Breakthrough” con una zona clara de enlentecimiento de la conducción a nivel de la región media del área de registro. En esta región, nuevamente coincidente con la disposición anatómica del borde septal del FSP, se mostró la aparición de dobles EGMs coincidentes con el enlentecimiento de la conducción. Se muestran 6 imágenes consecutivas correspondientes a la secuencia completa, la cual puede encontrarse en formato video en el CD adjunto (Vídeo 3).

5D.4 Predicciones mecanicistas basadas en modelos de simulación matemática.

Con objetivo de proporcionar información mecanicista acerca del acortamiento de los IS y de las transiciones entre la actividad organizada y los CFAEs, utilizamos un medio bidimensional simplificado de la PPAI en el cual simulamos un rotor en desplazamiento. Nuestra hipótesis de trabajo fue que las transiciones observadas en los pacientes desde la actividad organizada a los EGMs fragmentados, y la vuelta de nuevo a la actividad organizada, reflejan los complejos patrones de interacción entre el tejido y los frentes de propagación originados en una fuente reentrante no estacionaria. El resultado de esta interacción sería la ruptura del frente de propagación (“*wavebreaks*”) y la formación transitoria de frentes espirales sobre puntos funcionales de pivote en el área de registro. La Fig. 43 muestra imágenes de la actividad simulada en diferentes instantes temporales, junto con los EGMs bipolares obtenidos por el catéter espiral simulado según el utilizado en el estudio de los pacientes.

Las simulaciones predijeron que, cuando los frentes emanan desde el rotor principal localizado fuera y alejado del área de registro, los EGMs se inscriben de forma regular según un patrón ordenado y con IS relativamente largos. Sin embargo, a medida que el rotor se desplaza y se aproxima al área de registro, los IS se acortan progresivamente y los EGMs se vuelven más anchos. A aproximadamente 0,8 seg desde el inicio de la actividad reentrante, se produce una prolongación súbita del IS que se corresponde con un trastorno local con detrimento de la conducción y la aparición de un “*wavebreak*” en el área de registro. Éste se sigue de la formación de dos rotores de corta duración con sus respectivos puntos de pivote localizados entre los dipolos 3-4 y 13-14. Consecuentemente los electrogramas se vuelven más anchos, el número de espículas de los mismos se incrementa y se fragmentan. Posteriormente, cuando los rotores secundarios desaparecen

a los 1,5 seg, se recupera una actividad organizada de los EGMs y los IS se prolongan hasta valores similares a los observados antes de la fragmentación (Fig. 43).

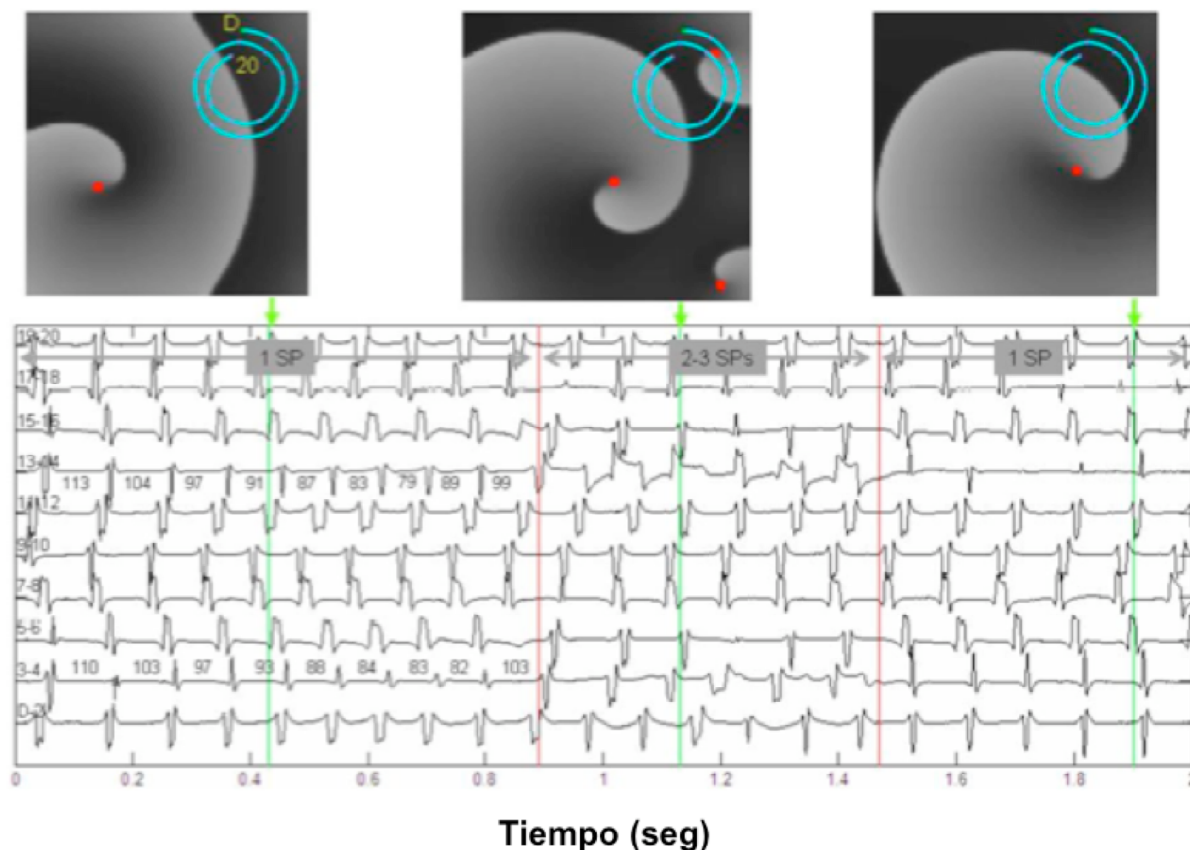


Figura 43. Simulaciones matemáticas. En la parte superior se observan tres fragmentos de la simulación que muestran la actividad del rotor alejada del área de registro, su aproximación y su posterior alejamiento. Se observa un acortamiento de los IS durante la aproximación del rotor al catéter espiral y el posterior “wavebreak” con resultado de un estado multiespiral (véase el texto para más detalles). SP: del inglés “Spirals”.

Los paneles A y B de la Fig. 44 muestran gráficamente como un rotor en desplazamiento puede provocar un acortamiento progresivo y latido a latido de los IS, tal y como se observó en los pacientes y en las simulaciones. En el panel A se ha superpuesto la trayectoria completa del rotor (en amarillo) sobre una imagen del potencial transmembrana a tiempo 0. Como puede observarse, a medida que el rotor se desplaza

desde su posición inicial (punto rojo) éste se aproxima al área de registro correspondiente al dipolo 13-14 (punto azul). Tal y como se esperaba, el desplazamiento translacional del rotor se acompañó de un fenómeno doppler, por el cual la periodicidad de las ondas que alcanzan el área de registro 13-14 resulta mayor en frecuencia que la registrada en contra del sentido del desplazamiento ¹²⁴. En el panel B, se muestra gráficamente el IS registrado en el dipolo 13-14 en función de la distancia entre éste y el punto de pivote del rotor. A medida que el rotor se desplaza y se aproxima al área de registro, los IS se acortan, especialmente a partir de la 3ª rotación. Tras la 7ª rotación se producen bloqueos de la conducción local que resultan en un “wavebreak” próximo al dipolo de registro. Consecuentemente se forman nuevos rotores y aparece la fragmentación de los EGMs (Fig. 44).

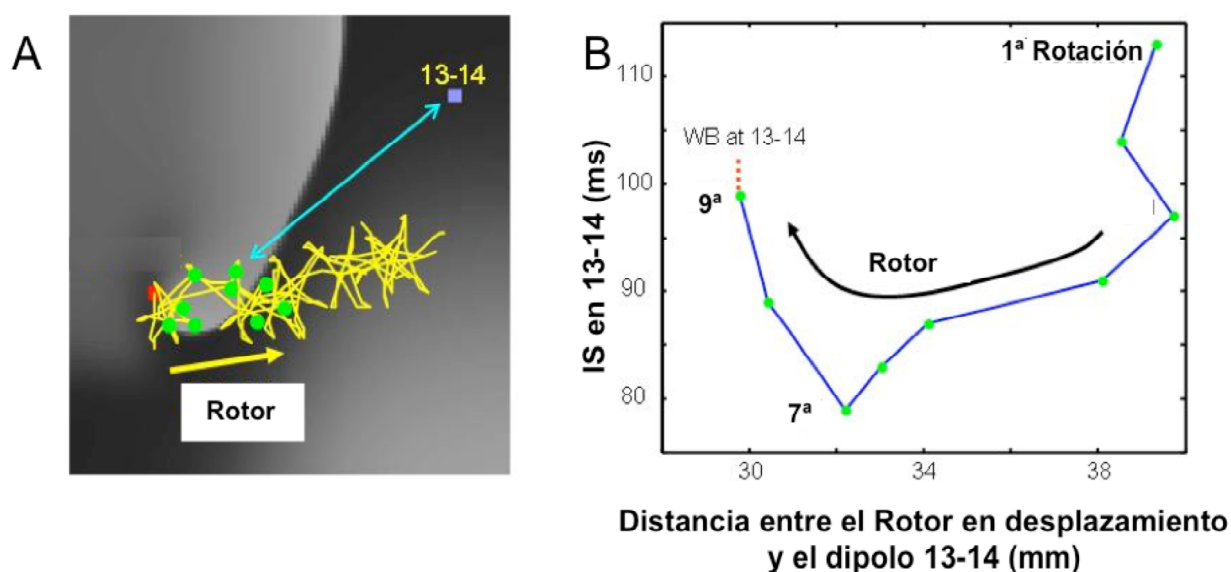


Figura 44. Simulaciones matemáticas. A) Simulación de un Rotor y su trayectoria en amarillo hacia el punto de registro (13-14). B) Acortamiento de los IS dependiente de la aproximación del rotor hasta la ocurrencia del “wavebreak” (WB) en la rotación 7ª. Véase el texto para más detalles.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El fracaso de las terapias farmacológicas en el mantenimiento del ritmo sinusal estable en los distintos tipos de FA, ha espolcado el desarrollo de técnicas intervencionistas de ablación para tratar de dar respuesta a uno de los principales problemas de salud pública que es la FA. Desde sus inicios con la ablación segmentaria, los procedimientos de ablación se han ido haciendo cada vez más extensos hasta abarcar la lesión de un volumen importante de la AI. Así ha sucedido con la ablación de las regiones auriculares con actividad eléctrica tipo CFAEs, originalmente propuesto por Nademanee et al²⁰ y que otros autores han incluido en aproximaciones escalonadas a la ablación de la FA. Estas ablaciones agresivas en términos terapéuticos y con resultados clínicos prometedores en sus comunicaciones originales, no han encontrado soporte por parte de otros autores cuando fueron nuevamente evaluadas^{22;23}. La razón a todo ello debemos buscarla probablemente en la ausencia de un significado fisiológico definido para aquello que se ha venido denominando como Electrogramas Auriculares Complejos y Fragmentados (CFAEs), y que fueron originalmente considerados por Nademanee como diana de ablación basándose en criterios morfológicos y con escasa base fisiopatológica. El terreno se ha abierto a la especulación acerca del significado biológico de los CFAEs y, en los últimos años, son múltiples los trabajos de los que han derivado teorías diversas, desde el reflejo de la localización de fuentes de activación de alta frecuencia a un comportamiento puramente pasivo dependiente de las características electrofisiológicas locales. Resulta muy interesante el trabajo recientemente publicado por Roux et al, donde el análisis de CFAEs antes y después de un procedimiento de ablación circunferencial de VVPP resulta en áreas que mantienen sus características fragmentadas independientemente del procedimiento mientras que en otras la fragmentación desaparece¹²⁵. La pregunta

subyacente sería si son los CFAEs la misma apariencia electrofisiológica de mecanismos completamente diferenciados. Por desgracia, y como demuestra la disparidad de resultados que los ensayos clínicos aportan, no existe base fisiopatológica establecida que permita dirigir la ablación con radiofrecuencia a las áreas que muestran actividad local tipo CFAEs.

Sin embargo, la concepción clásica de la FA como una arritmia auricular sin estructura interna determinista y naturaleza completamente aleatoria es ya producto del pasado. La evidencia científica actual aporta información acerca de la existencia de distintos niveles de organización interna en la FA que abren la posibilidad a una comprensión mecanicista de la misma. Se trata de un paradigma nuevo en el estudio, comprensión y tratamiento de la FA. Aquel que nos permitiría un abordaje terapéutico específicamente dirigido a los mecanismos de inicio y mantenimiento de esta arritmia. Como han mostrado Atria et al, una estrategia dirigida a las áreas con mayor frecuencia de activación local y presumible punto de localización de las fuentes activas de mantenimiento de la FA, puede resultar exitosa en la terminación de la FA y en el mantenimiento del ritmo sinusal²⁷.

Bajo la hipótesis de un comportamiento determinista de la FA, nuestro trabajo muestra la relación existente entre frecuencia de activación local y el comportamiento típico de las señales fibrilatorias. Así mismo, se muestra como las áreas de máxima frecuencia de activación local en el antro de las VVPP actúan como responsables de aquellos fenómenos electrofisiológicos que suceden a distancia en la región central de la PPAI, reflejando al menos en parte un comportamiento pasivo de la misma. Las áreas de máxima FD y la formación de CFAEs se relacionan desde el punto de vista fisiopatológico mediante el comportamiento dinámico de los rotores, los fenómenos de conducción fibrilatoria y las irregularidades electrofisiológicas del tejido auricular incluidas las anatómicas. Así, en nuestro trabajo mostramos como estos fenómenos de reentrada funcional o rotores, que

podrían ser responsables del mantenimiento de la FA, interaccionarían con el tejido auricular derivando en las múltiples manifestaciones electrofisiológicas de la actividad fibrilatoria como la desorganización de la actividad eléctrica, la fragmentación de los EGMs y la formación de CFAEs. Pero con todo ello y siendo esta la principal evidencia aportada por nuestro trabajo al conocimiento de la FA, la validación del método experimental basado en la inducción de FA mediante estimulación con catéter supuso el primer paso de nuestro proyecto.

6A. LA FIBRILACIÓN AURICULAR INDUCIDA COMO MÉTODO EXPERIMENTAL ADECUADO EN LA AURÍCULA HUMANA.

La FA paroxística muestra una distribución característica de la FD, con un gradiente en la frecuencia de activación local que discurre desde la AI a la AD y que constituye uno de los más importantes niveles de organización interna, concordante a su vez con el papel predominante de las VVPP en el origen de la FA. Diferentes estudios subrayan la importancia y consistencia de este fenómeno en humanos pero, frecuentemente, los datos analizados fueron obtenidos de episodios inducidos de FA mediante la estimulación en la AI o en las VVPP^{63;62}. A pesar de que la mayoría de los episodios de FA tienen su origen en taquicardias espontáneas procedentes de las VVPP, pocos trabajos han confirmado la presencia de este gradiente de activación en episodios espontáneos de FA⁴⁴. Así, teniendo en cuenta que gran parte de la información obtenida acerca de la FA humana soporta sus conclusiones en episodios inducidos de FA, resulta trascendental conocer de que manera la FA inducida refleja las condiciones fisiológicas de la FA espontánea.

Nuestros datos, obtenidos de episodios de FA paroxística sobre corazones estructuralmente normales, confirman que la FA espontánea se caracteriza por un nivel de organización interna que afecta a la distribución de la FD de ambas aurículas. Como Mansour et al mostraron por primera vez en experimentos practicados sobre corazón de oveja, la AI (y particularmente la región del antro ó de unión de las VVPP con la AI) se muestra como una fuente de activación de alta frecuencia que se disipa progresivamente hasta las estructuras de la AD⁴³. Este fenómeno, denominado gradiente de activación izquierda-derecha, fue posteriormente confirmado por Sanders et al en la FA paroxística humana. No obstante, al igual que en los experimentos de Mansour et al, Sanders et al estudiaron un grupo de pacientes donde la FA inducida mediante estimulación en VVPP supuso el 68% de los casos (13 de 19)⁶³. Posteriormente, Atienza et al confirmaron nuevamente la presencia de este gradiente junto con un incremento en la frecuencia de activación local a nivel de la unión entre VVPP y AI mediado por la infusión de adenosina⁶². Si bien estos datos sugieren fuertemente un mecanismo reentrante de la FA humana localizado en estas mismas regiones, sus datos fueron obtenidos desde episodios inducidos de FA en el 71% de los casos (15 de 21). Al margen de Lazar et al⁴⁴, quienes estudiaron episodios inducidos de FA bajo la infusión de isoproterenol, y Swartz et al⁷², que estudiaron pacientes intervenidos quirúrgicamente con motivo de una cirugía cardíaca, ningún otro trabajo ha demostrado la presencia de un gradiente de activación local izquierda-derecha en episodios espontáneos de FA. De esta forma, parte importante de la evidencia experimental (animal y humana) ha sido obtenida bajo la asunción de que los episodios inducidos de FA representan de forma fidedigna aquellos que en los pacientes aparecen de forma espontánea. En nuestro trabajo hemos observado una organización espacio-temporal en los episodios espontáneos de FA equivalente a la observada en los episodios inducidos, resultados que apoyan y dan crédito a la teoría de que la FA es el

resultado de descargas focales procedentes de las VVPP que degeneran en fenómenos de reentrada funcional a nivel del antro de las VVPP.

No obstante, la estimulación a alta frecuencia o las descargas focales espontáneas en VVPP parecen ser solo una parte dentro de un sistema mucho más complejo. Kloss et al demostraron como los frentes de activación procedentes de las VVPP se rompen en los bordes del FSP dando lugar a la formación de fenómenos de reentrada funcional por ondas espirales⁵⁵. Pero este fenómeno podría coexistir con fuentes adicionales de descarga que algunos autores han encontrado en el seno de la FA y que podrían estar localizados en cualquier parte de la AI¹²⁶. Hasta que punto una FA inducida mediante estimulación en VVPP podría contener este sustrato fisiopatológico complejo observado en la FA espontánea es motivo de discusión. El análisis de FD puede ayudar a resolver este problema de forma indirecta. Yamakazi et al mostraron como la FA inducida bajo condiciones de presión hidrostática y la infusión de catecolaminas y acetilcolina modifica marcadamente el comportamiento de la FD en la AI¹²⁷. Los autores observaron como tras la infusión farmacológica se incrementaba el número de patrones de activación tipo “*breakthrough*” y las descargas focales, lo cual determinaba un importante cambio en el comportamiento espectral y un incremento marcado en la FD de la AI. De este modo, si la presencia de descargas focales adicionales modifican el comportamiento de la FD global, esto podría afectar desde un punto de vista teórico a la reproducibilidad de la FA espontánea mediante la estimulación en VVPP. Sin embargo, nuestros análisis comparativos no muestran diferencias regionales entre FA inducida y espontánea en las distintas áreas estudiadas (ADA, SC y AI). Aunque no fue nuestro objetivo el estudio y análisis de descargas focales adicionales en el seno de la FA inducida, de una forma indirecta podemos asumir que la ausencia de modificaciones en el comportamiento espectral sugieren un sustrato y fisiopatología común para FA inducida y espontánea.

De esta forma, la demostración de la FA inducida mediante estimulación en VVPP como método experimental adecuado ha constituido en nuestro trabajo un paso previo necesario para un posterior estudio mecanicista más en profundidad de la FA paroxística humana.

6B. ALTO GRADO DE ORGANIZACIÓN EN LA PARED POSTERIOR DURANTE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.

La FA se ha venido considerando como un fenómeno arrítmico con una estructura interna globalmente desorganizada. Sin embargo, múltiples trabajos dirigidos al análisis cualitativo de la activación regional en las aurículas fibrilatorias humanas encontraron las primeras evidencias de que, detrás del complejo patrón espacio-temporal que se muestra en la distribución de los frentes de propagación, la activación local no es un fenómeno completamente aleatorio^{128;40;129}.

En el curso del mapeo epicárdico practicado en diferentes regiones de la AI y AD, Wells et al encontraron como la actividad local registrada variaba en el tiempo entre formas de activación más organizadas que se intercalaban entre patrones más complejos y desorganizados de los EGMs bipolares¹²⁸. Posteriormente, Gerstefield et al demostraron que la actividad regional en la AD podía mostrar un comportamiento recurrente y repetitivo durante varios ciclos de activación⁴⁰. La estabilidad de los frentes de propagación que barrían las áreas estudiadas de la AD parecía estar basado en un comportamiento predeterminado de los frentes. Denominado por los autores como “*transient linking*” y fuese cual fuese su mecanismo implicado, la variabilidad que supondría un modo de activación aleatorio y no determinista resulta poco compatible con una activación local organizada y

altamente recurrente. Sih et al analizaron experimentalmente el comportamiento local de la AI en la FA de reciente comienzo y crónica en el corazón canino¹²⁹. Observaron que la activación de la AI en la FA aguda estaba dominada por una secuencia repetitiva consistente en un frente de activación ancho que se originaba en el espesor de la región posterior de la AI.

De acuerdo con estos estudios, nosotros hemos encontrado que la activación de la PPAI se muestra altamente regular y organizada según un número limitado de patrones específicos de activación. La continua transición hacia formas desorganizadas de activación local que nuevamente se reorganizan según los patrones de activación previos, confiere sólidos argumentos de la existencia de un patrón de organización espacio-temporal. El porcentaje observado del tiempo que transcurre en fase organizada es significativamente superior a lo esperable por una ordenación aleatoria de los EGMs registrados y, lo que es más importante, reproduce el comportamiento dinámico observado por otros autores en los primeros minutos de la FA¹³⁰. Así, el alto grado de complejidad espacial y temporal con el que se muestran los frentes de propagación en la FA humana, tiene un comportamiento dinámico característico con un incremento progresivo en la desorganización de la actividad eléctrica con el tiempo, tal y como hemos observado en nuestros pacientes. Atribuido a un fenómeno de acomodación o remodelado, desde los primeros instantes de la FA el tejido auricular modifica sus propiedades electrofisiológicas facilitando el mantenimiento de los fenómenos que sostiene la fibrilación. Algunos autores han observado previamente como los primeros minutos de la FA humana cursan con un deterioro progresivo en la organización de los frentes de activación, evaluada en cuanto a la direccionalidad de la propagación en regiones concretas de la AD¹³⁰. Estos datos resultan concordantes con otras formas de medición de la organización interna basados en el concepto de entropía y que otros autores han empleado en un análisis cuantitativo de la misma¹³¹. La entropía se incrementa de forma progresiva durante los primeros minutos de la FA hasta alcanzar un

nivel estable coincidente con la FA sostenida. De forma característica, el cese espontáneo de la FA se asoció a un fenómeno previo de reorganización caracterizado por una disminución progresiva en la entropía, la cual se correlacionó con las probabilidades de cardioversión de un episodio de FA¹³². Estos patrones de comportamiento propios, dinámicos y no aleatorios que se observan en la FA incipiente se reproducen en nuestros pacientes. Pero lo que resulta más importante, en nuestro trabajo el deterioro progresivo en la actividad organizada se asoció a un incremento paralelo en la frecuencia de activación local, hallazgo hasta ahora no comunicado y que pone de manifiesto la estrecha relación entre la propagación no uniforme de los frentes de activación y la frecuencia de las reentradas en un tejido excitable⁵⁴. Explicado el incremento de la actividad desorganizada en términos de conducción fibrilatoria, la mayor frecuencia de activación local sería el mecanismo subyacente y responsable. En modelos experimentales animales la FA crónica mostró un menor grado de organización interna que la FA de reciente comienzo¹²⁹. En esta línea y de forma similar, la FA permanente humana registra frecuencias de activación locales significativamente superiores a las observadas en la FA paroxística⁶².

Avanzando un paso más en la comprensión de los fenómenos organizados dentro de la FA humana, la relación observada entre los escasos y recurrentes patrones de propagación que activan la PPAI y las áreas de máxima FD registrada en los *ostium* de las VVPP sugiere una activación pasiva de la PPAI desde fuentes de activación de alta frecuencia localizados en las VVPP. Como se ha visto, encontramos una alta correlación entre la localización anatómica de estas áreas y la direccionalidad de los patrones de propagación. No solo eso, si no que la asociación entre el incremento progresivo de la FD registrada y la disminución paralela en la actividad organizada soportan claramente una relación causal entre las áreas de máxima FD, la localización de fenómenos locales de reentrada funcional en el *ostium* de las VVPP y la actividad propagada centrifuga que activa pasivamente la PPAI.

A este respecto, trabajos previos de nuestro grupo han sentado bases fisiopatológicas que explican estos fenómenos. Klos et al observaron como los frentes de propagación de alta frecuencia procedentes de la estimulación en VVPP en el corazón de oveja, experimentaban retrasos y bloqueos de la conducción a nivel del antro de las VVPP y los límites del FSP⁵⁵. Por otro lado, la forma de activación más frecuente de la PPAI durante los primeros ciclos en FA fue con diferencia el “*incoming wave*”, con una procedencia situada con mayor probabilidad en los márgenes laterales de la PPAI. El nexo de unión entre ambos se encontró en las reentradas funcionales por ondas espirales que se generaban en la región del antro de las VVPP como consecuencia de los “*wavebreaks*” que afectaban a los frentes de propagación estimulados.

6C. FRAGMENTACIÓN DE LOS ELECTROGRAMAS Y SU RELACIÓN CON LA FRECUENCIA DE ACTIVACIÓN LOCAL.

En nuestro trabajo, la conciliación entre frecuencia de activación local y nivel de organización de la actividad eléctrica se establece gracias a las complejas interacciones de dinámica no lineal que se observan entre fenómenos de reentrada funcional por ondas espirales o rotores y el tejido circundante donde se desarrollan. El comportamiento general observado en las aurículas y los mecanismos que rigen su organización interna durante la FA, puede ser trasladado a un ambiente más local e incorporado en este caso a los mecanismos que determinan la desorganización y la fragmentación de los EGMs.

La relación entre frecuencia de activación y la complejidad de los EGMs no es nueva. Otros autores han comunicado previamente esta asociación pero sin explicaciones mecanicistas al respecto. Wells et al¹²⁸ y posteriormente Konings et al¹³³ mostraron como la

complejidad morfológica de los EGMs bipolares auriculares y los patrones de activación de la AD se asociaron con mayores frecuencias de activación durante la FA. Más recientemente, Rostock et al observaron que la actividad fragmentada y la formación de CFAEs coincidía con las fases de FA con menor longitud de ciclo¹¹⁵. Paralelamente, Styles et al analizaron en sistemas de navegación tridimensionales la relación existente entre la FD local y la fragmentación de las mismas áreas cuantificada según el algoritmo CFAEmean del sistema Ensite NavX St Jude¹³⁴. Ambos seguían un curso paralelo, de forma que el incremento de la fragmentación se asoció a mayores frecuencias de activación local.

En nuestros pacientes observamos que la frecuencia de activación local es un factor determinante clave en la fragmentación de los EGMs de la PPAI independientemente del método utilizado para su análisis, calculo espectral y de la FD o mediciones de la longitud de ciclo de activación (IS). Tal y como Berenfeld et al describieron previamente, el tejido auricular responde a incrementos progresivos en la frecuencia de estimulación con un deterioro progresivo en la estabilidad y direccionalidad de los frentes de propagación hasta alcanzar un patrón cambiante ciclo a ciclo en las frecuencias más altas⁵⁴. En otros estudios practicados en humanos, Tai et al observaron como pacientes con diagnóstico de FA paroxística o flutter auricular respondían a la estimulación a frecuencias crecientes con un ensanchamiento y fragmentación progresivos de los EGMs de la AD¹¹⁴. Los argumentos de tipo fisiopatológico que relacionan la fragmentación de los EGMs con la frecuencia de activación local parecen sólidos llegados a este punto. Pero además, existe una distribución anatómica o espacial característica de ambos fenómenos que soporta su relación de dependencia. En modelos experimentales animales, Kalifa et al observaron como la fragmentación de los EGMs ocurría en aquellas áreas que justamente correspondían con los límites de los dominios de FD máxima²⁶. Los mecanismos que dan lugar a la transición entre áreas con distinta frecuencia de activación local se relacionan así con los

responsables de la fragmentación de los EGMs en lo que Berenfeld denomina “*frequency-dependent breakdown of propagation*”. Datos en humanos obtenidos mediante el mapeo en FA de las regiones con FD máxima y con fragmentación de los EGMs apoyan la relación espacial existente entre ambos¹³⁴.

Así, la transición hacia la actividad desorganizada y la formación local de CFAEs no es un proceso aleatorio, y refleja el deterioro funcional de las propiedades de conducción de la aurícula con el incremento de la frecuencia de estimulación. Con el objetivo de testar esta hipótesis desde el punto de vista experimental, practicamos infusiones de adenosina en múltiples pacientes durante fases de actividad eléctrica no fragmentada. La aceleración de los fenómenos de reentrada local y el consecuente aumento en la frecuencia de activación local mediado por la adenosina fue la prueba experimental que permitió someter el tejido auricular a una mayor frecuencia de activación de forma controlada⁶². La fragmentación de los EGMs y la formación e CFAEs en respuesta a la aceleración inducida por la infusión de adenosina fue la respuesta observada, de acuerdo con todos los datos previamente reportados. Conjuntamente, los mapas de activación analizados durante las transiciones a la fragmentación claramente mostraron el deterioro esperado en la propagación de los frentes de activación coincidente con el acortamiento del ciclo de activación de los 3 EGMs definidos en la fase de fragmentación.

Las simulaciones matemáticas nos permitieron establecer interpretaciones mecanicistas plausibles basadas en la dinámica de los rotores y su interacción con el tejido auricular. En 1992 Davidenko et al sentaron las bases del comportamiento dinámico de dicha interacción. El desplazamiento de un rotor generaba un efecto doppler en la frecuencia de activación pasiva de los puntos de registro localizados en el sentido del desplazamiento y en contra del mismo. Como resultado, la frecuencia de activación local se incremento un 20% en el sentido del desplazamiento tal y como se muestra en la Fig. 45¹²⁴.

Las simulaciones matemáticas predicen un acortamiento similar en los IS con la aproximación de un rotor en movimiento, acortamiento de una magnitud muy aproximada a la observada durante las transiciones espontáneas en nuestros pacientes.

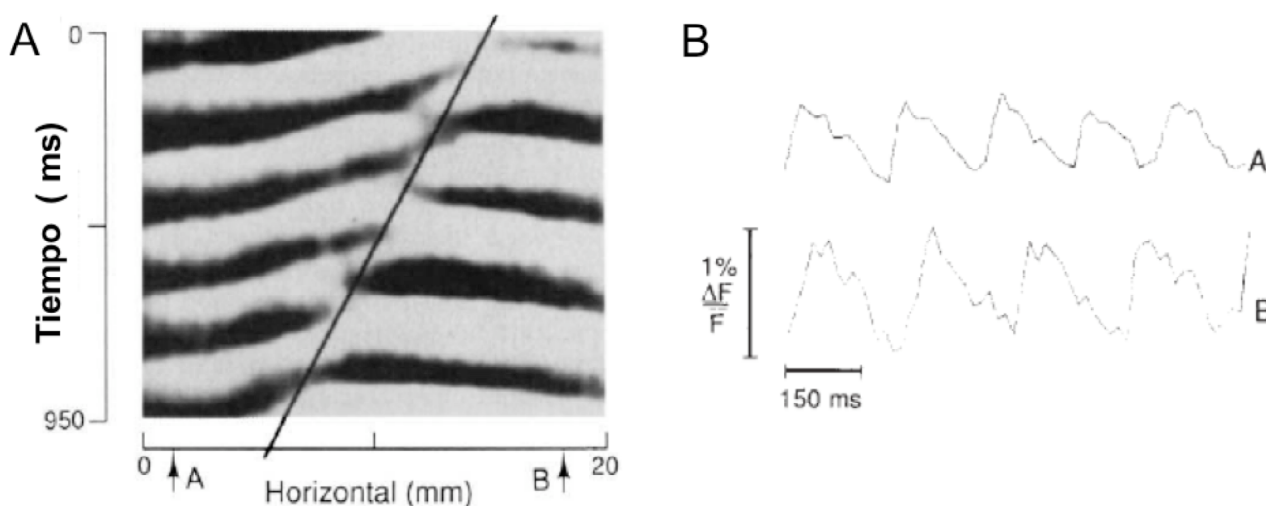


Figura 45. Efecto doppler en la frecuencia de activación local. A) Representación bidimensional de un rotor en desplazamiento. La línea negra marca la trayectoria general del desplazamiento y A y B son dos puntos de registro en el sentido y en contra del movimiento respectivamente. B) Registros obtenidos en ambos puntos. Puede observarse como en un mismo segmento temporal el número de frentes que barren el área de registro resulta mayor en el sentido del desplazamiento (Fenómeno Doppler). Adaptado de la cita bibliográfica 124.

Otros autores han explorado otros componentes dinámicos de los rotores como causa de fragmentación. Bajo determinadas circunstancias y condicionamientos iónicos los rotores experimentan un movimiento serpenteante del centro de rotación o núcleo, conocido más comúnmente con el anglicismo “*meandering*”¹¹⁷. Como han demostrado Zlochiver et al en modelos de simulación matemática y experimentación animal, el “*meandering*” contribuye a la fragmentación de los EGMs de una forma significativa con un área de influencia máxima en las inmediaciones de la actividad reentrante tal y como se muestra en la Fig. 46¹⁰⁸.

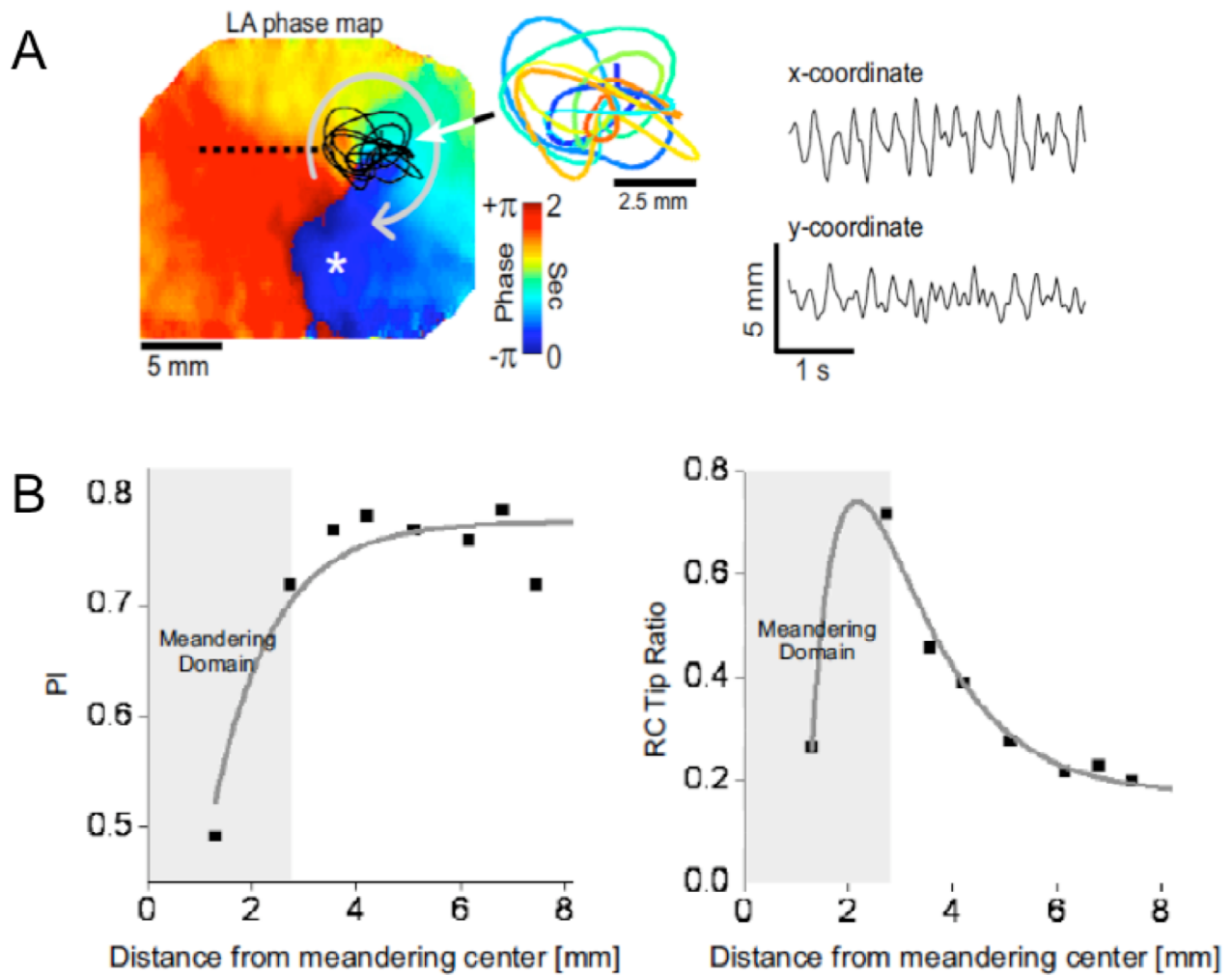


Figura 46. Efecto del “meandering” sobre la fragmentación de la actividad local. A) Mapa de fases mostrando una actividad reentrante por un rotor. Sobre éste se ha superpuesto el sentido de giro y la trayectoria serpenteante del punto de rotación (“meandering”). “X e Y-coordinate” corresponden a los desplazamientos unidimensionales en el eje de ordenadas y abscisas. B) En este trabajo la regularidad de la señal bipolar se midió en términos de un Índice de Peirodicidad (PI), en cuyo cálculo interviene la presencia de componentes adicionales del espectrograma reflejo del “meandering” y conocidos como Componentes Residuales (RC). En ambas gráficas se observa como existe un área de influencia del “meandering” donde la periodicidad de la señal bipolar es más baja y la contribución de los RC alta. Estos datos sugieren que el “meandering” pudiera ser en sus inmediaciones responsable del fraccionamiento de la señal. Adaptado de la cita bibliográfica 108.

Basándose en estos resultados, la aproximación de un rotor al área de registro supondría un acortamiento de los ciclos de activación locales en función del efecto doppler descrito, así como la fragmentación progresiva consecuente de la interacción entre el tejido y los complejos patrones de rotación, zigzagado y desplazamiento que caracterizan al “*meandering*”. Tal situación podría ser la causante en nuestros pacientes de las transiciones hacia la actividad fragmentada, hecho que se soporta además en dos observaciones: a) la relación anatómica entre las regiones de máxima FD y la direccionalidad de los patrones organizados de la PPAI, la cual queda representada en nuestras simulaciones durante la localización periférica de la reentrada y la actividad pasiva del área de registro; y b) la observación mediante la reconstrucción de los mapas de activación de patrones de activación espiroideos en la PPAI durante las transiciones.

Por último, un tercer mecanismo parece responsable de la fragmentación y la formación de los CFAEs. Bajo las condiciones adecuadas, nuestras simulaciones matemáticas predicen la ruptura de la progresión uniforme de los frentes de propagación en un estado de actividad multiespiral caracterizado por la aparición de varios fenómenos de reentrada funcional adicionales y de corta duración. Todo ello se traduciría en la formación de múltiples puntos de singularidad en el área de registro que darían lugar a la colisión de frentes y a la formación de nuevos fenómenos de reentrada^{56;84}. En si mismo, esto sería suficiente como mecanismo responsable de la formación de CFAEs y las condiciones necesarias para que suceda parecen establecerse en las propiedades anatómicas y/o electrofisiológicas de la PPAI.

En resumen, varios de nuestros datos apoyan la idea de la fragmentación de los EGMs como consecuencia de los cambios inducidos en la frecuencia de activación local y la interacción dinámica de los rotores con el tejido auricular. Primero, el deterioro de la actividad organizada en los tres primeros EGMs que definen el inicio de la actividad

fragmentada fue paralelo a un incremento en la frecuencia de activación local. Segundo, la infusión de adenosina durante las fases organizadas causó la aceleración de la FD máxima de las fuentes que mantiene la FA a nivel de la unión veno-atrial de las VVPP, lo cual causó la fragmentación de los EGMs durante el pico de efecto de la adenosina⁶². Tercero y finalmente, las simulaciones matemáticas mostraron como la aproximación al área de registro de un rotor en desplazamiento resultaba en un acortamiento de la longitud de ciclo de activación (20%) similar a la observada en las transiciones de los pacientes en FA¹²⁴.

6.D PAPEL DE LA ANATOMÍA AURICULAR EN LA FRAGMENTACIÓN.

Tal y como ha sido expuesto en el apartado **1C** de la introducción, la estructura anatómica auricular juega un papel fundamental en la dinámica de la FA tanto en sus aspectos macro como microscópicos. Dentro de ella, merece una mención especial la compleja disposición de estructuras que se encuentran en la unión veno-atrial de las VVPP, también conocido como antro de las VVPP. Los bordes laterales del FSP marcan un cambio brusco en la direccionalidad de las fibras musculares⁹⁵ y en el espesor de la masa muscular⁵⁵ que, tal y como Markides et al observaron en pacientes con FA paroxística⁹¹, determinan una línea de bloqueo funcional de la conducción en la PPAI. La conducción en esta región resulta marcadamente anisotrópica y los frentes de activación se enlentecen cuando se propagan de forma perpendicular al FSP. Durante la descarga focal a alta frecuencia en VVPP, la presencia del FSP determina de esta forma la ruptura de los frentes de propagación y la formación de reentradas locales que sostienen la FA. Así, durante los primeros minutos de la FA esta línea de bloqueo funcional crea el sustrato necesario para el inicio de los fenómenos de reentrada funcional. En esta línea, Ortiz et al mostraron como la

longitud de esta línea determinaba la estabilidad o inestabilidad de los fenómenos resultantes de reentrada¹³⁵.

Las transiciones observadas en nuestros pacientes muestran como el deterioro de los patrones estables de propagación tipo “*incoming waves*” se acompaña de un incremento significativo en el registro de dobles EGMs que representan la formación de líneas de bloqueo funcional de la conducción. En ocasiones, en torno a estas líneas de bloqueo se generan fenómenos de reentrada funcional por frentes espirales o patrones emergentes tipo “*breakthrough*” como puede observarse en las Fig. 41 y 42. De acuerdo con trabajos experimentales previos muchas de las rupturas observadas en los frentes de propagación sucedieron en lo que correspondió con los límites anatómicos del FSP⁵⁵.

Un hallazgo interesante de nuestro estudio fue el carácter alternante de la fragmentación de los EGMs locales. Mientras que éstos se mantenían estrechos e individualizados durante las fases organizadas, la aceleración de la frecuencia de activación local que caracterizó a la desorganización de la actividad eléctrica supuso el cambio de los EGMs locales a formas de presentación altamente fraccionadas. Este fenómeno observado en nuestros pacientes concuerda con datos de otros autores que muestran como la ablación y aislamiento de las VVPP reduce la presencia de actividad fragmentada tipo CFAEs mediante un incremento en la organización de la FA¹²⁵. En conjunto, nuestros resultados demuestran que la fragmentación transitoria de los EGMs es el resultado de la ruptura de los frentes de activación como consecuencia de líneas de bloqueo funcional frecuencia dependiente y la formación de reentradas locales inestables.

6.E IMPLICACIONES CLÍNICAS

La FA humana, lejos de ser una actividad puramente aleatoria, se comporta de acuerdo con un modelo mecanicista basado en fuentes reentrantes de alta frecuencia y conducción fibrilatoria. Como parte del concepto biomédico de la investigación translacional, esto ha sido contrastado en estudios experimentales animales y en sólidos modelos de simulación matemática. Integrado dentro de este modelo dinámico y determinista de la FA, y reconocida actualmente como una de las características más importantes de la FA humana, la actividad eléctrica fragmentada responde a cambios funcionales de carácter cualitativos y cuantitativos en la activación tisular.

La idea reciente de convertir los CFAEs en dianas de la ablación con radiofrecuencia continua siendo muy controvertida^{20,23}. Teniendo en cuenta que la naturaleza de los CFAEs puede ir desde una actividad puramente pasiva al reflejo de la localización subyacente de las fuentes de alta frecuencia que mantienen la FA, intuitivamente la eficacia de la ablación estaría directamente relacionada con el papel que cada zona juegue en la formación de CFAEs. La importancia fisiológica de la actividad eléctrica fragmentada a nivel local debería ser la primera pregunta a la que dar respuesta antes de proceder a la ablación con radiofrecuencia, todo ello con intención de obtener una mayor eficacia, limitar el número de lesiones innecesarias y hacer de los procedimientos de ablación más seguros y menos arritmogénicos.

Estudios experimentales y clínicos muestran que las señales fraccionadas representan, potencialmente, áreas críticas relacionadas con el mantenimiento de la FA. Kalifa et al encontraron que la máxima fragmentación se localizó en la periferia de estas áreas, asiento de fuentes reentrantes de alta frecuencia²⁶. Los complejos movimientos que experimenta el centro de rotación de un rotor pueden ser, así mismo, responsables de la

fragmentación en sus inmediaciones¹⁰⁸. Estos datos podrían explicar el éxito de algunos procedimientos de ablación dirigidos a la aplicación de radiofrecuencia sobre las áreas que muestran CFAEs, dado que esta estrategia implicaría la creación de obstáculos anatómicos en torno a las áreas de máxima FD que sostienen la FA^{20;26;27}. Sin embargo, otros trabajos sugieren que los CFAEs podrían no estar relacionados con los mecanismos primarios de la FA, representando áreas de bloqueo funcional con ruptura de los frentes en progresión, áreas de colisión de frentes o producto de fenómenos de desbalance fuente-sumidero en regiones de transición anatómica^{133;54;135}. La distribución de los CFAEs en la aurícula humana es amplia, alcanzando el 50% de la superficie de la AI, y su densidad y distribución se ven francamente reducidas por la ablación circunferencial de VVPP, sugiriendo fuertemente un origen pasivo¹²⁵. Por todas estas razones, las estrategias de ablación de FA dirigidas a las regiones auriculares que muestran actividad tipo CFAEs han demostrado una baja eficacia en cuanto a la prevención de recurrencias de la FA paroxística^{22;23}. Como terapia aislada, esta opción de tratamiento no debe recomendarse.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. La inducción de FA mediante estimulación en VVPP es un método experimental adecuado en el estudio de la FA paroxística humana, dando crédito además, a que el inicio espontáneo de la FA humana por ráfagas de impulsos procedentes de las VVPP es el resultado de la formación de “*wavebreaks*” a nivel de la unión de las VVPP con el tejido de la AI.

2. En la FA paroxística humana, las fases organizadas en la PPAI muestran un alto grado de estabilidad y un patrón recurrente de activación tipo “*incoming wave*”. El origen de estos frentes de propagación se encuentra en las fuentes de alta frecuencia localizadas a nivel de la unión de las VVPP con la PPAI.

3. La formación de CFAEs en la PPAI es un fenómeno dinámico y dependiente de frecuencia. Las transiciones a la formación de CFAEs se preceden de un acortamiento progresivo de la longitud de ciclo de activación, la formación intermitente de “*wavebreaks*” y la transición a frentes de activación reentrantes alrededor de líneas funcionales de bloqueo, las cuales se localizan en los bordes laterales del FSP.

4. La infusión de adenosina y los resultados de las simulaciones matemáticas reproducen las observaciones realizadas en las transiciones espontáneas. Estos datos apoyan que la aceleración de un frente de activación por delante del desplazamiento de un rotor en la PPAI y/o su movimiento serpenteante o “*meandering*”, son los responsables de la formación intermitente de CFAEs.

5. En la FA paroxística humana la formación intermitente de CFAEs en la PPAI es un reflejo de la conducción fibrilatoria que se produce como consecuencia de la interacción dinámica entre fuentes de reentrada funcional de alta frecuencia y la estructura anatómica y electrofisiológica auricular.

BIBLIOGRAFÍA

8. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(7):e257-354.
2. Albers GW, Atwood JE, Hirsh J, et al. Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 1991;115(9):727-736.
3. Ezekowitz MD, Levine JA. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA*. 1999;281(19):1830-1835.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-988.
5. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-952.
6. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003;290(8):1049-1056.
7. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch. Intern. Med.* 1995;155(5):469-473.
8. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-1046.
9. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly

- subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am. J. Cardiol.* 1994;74(3):236-241.
10. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107(23):2920-2925.
11. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997;29(4):709-715.
12. Le Heuzey J, Pazioud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am. Heart J.* 2004;147(1):121-126.
13. Martín A, Merino JL, del Arco C, et al. Consensus document for the management of patients with atrial fibrillation in hospital emergency departments. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(8):801-816.
14. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(10):659-666.
15. Oral H, Ozaydin M, Tada H, et al. Mechanistic significance of intermittent pulmonary vein tachycardia in patients with atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002;13(7):645-650.
16. Crawford T, Oral H. Current status and outcomes of catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864188> [Accessed November 4, 2009].
17. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2007;4(6):816-861.
18. Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 2002;105(9):1077-1081.

19. Oral H. Catheter ablation for chronic atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007;4(5):691-694.
20. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43(11):2044-2053.
21. Wit AL, Josephson ME. Fractionated electrograms and continuous electrical activity: fact or artifact. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*. Orlando, FL: Grune & Stratton. 1985:343–35.
22. Oral H, Chugh A, Good E, et al. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. *Circulation*. 2007;115(20):2606-2612.
23. Di Biase L, Elayi CS, Fahmy TS, et al. Atrial Fibrillation Ablation Strategies for Paroxysmal Patients: Randomized Comparison Between Different Techniques. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(2):113-119.
24. Oral H, Chugh A, Yoshida K, et al. A randomized assessment of the incremental role of ablation of complex fractionated atrial electrograms after antral pulmonary vein isolation for long-lasting persistent atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53(9):782-789.
25. Turner I, L-H Huang C, Saumarez RC. Numerical simulation of paced electrogram fractionation: relating clinical observations to changes in fibrosis and action potential duration. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005;16(2):151-161.
26. Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev AV, 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(5):626-633.
27. Atienza F, Almendral J, Jalife J, et al. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. *Heart Rhythm*. 2009;6(1):33-40.
28. Jalife J, Berenfeld O. Molecular mechanisms and global dynamics of fibrillation: an

- integrative approach to the underlying basis of vortex-like reentry. *J. Theor. Biol.* 2004;230(4):475-487.
29. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn.* 1964:CXL:183–88.
30. Allesie MA, Lammers WEJEP, Bonke FIM, Hollen J. *Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias, 1985. ed. DP Zipes, J Jalife, pp. 265–75. Orlando, FL: Grune & Stratton..*
31. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 1964;67:200-220.
32. Jalife J. Ventricular fibrillation: mechanisms of initiation and maintenance. *Annu. Rev. Physiol.* 2000;62:25-50.
33. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circ. Res.* 1976;39(2):168-177.
34. Comtois P, Kneller J, Nattel S. Of circles and spirals: bridging the gap between the leading circle and spiral wave concepts of cardiac reentry. *Europace.* 2005;7 Suppl 2:10-20.
35. Winfree AT. Spiral Waves of Chemical Activity. *Science.* 1972;175(4022):634-636.
36. Müller SC, Plesser T, Hess B. The Structure of the Core of the Spiral Wave in the Belousov-Zhabotinskii Reaction. *Science.* 1985;230(4726):661-663.
37. Winfree AT. Electrical instability in cardiac muscle: phase singularities and rotors. *J. Theor. Biol.* 1989;138(3):353-405.
38. Berenfeld O. Quantifying activation frequency in atrial fibrillation to establish underlying mechanisms and ablation guidance. *Heart Rhythm.* 2007;4(9):1225-1234.

39. Botteron GW, Smith JM. Quantitative assessment of the spatial organization of atrial fibrillation in the intact human heart. *Circulation*. 1996;93(3):513-518.
40. Gerstenfeld EP, Sahakian AV, Swiryn S. Evidence for transient linking of atrial excitation during atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1992;86(2):375-382.
41. Samie FH, Berenfeld O, Anumonwo J, et al. Rectification of the background potassium current: a determinant of rotor dynamics in ventricular fibrillation. *Circ. Res.* 2001;89(12):1216-1223.
42. Zaitsev AV, Berenfeld O, Mironov SF, Jalife J, Pertsov AM. Distribution of excitation frequencies on the epicardial and endocardial surfaces of fibrillating ventricular wall of the sheep heart. *Circ. Res.* 2000;86(4):408-417.
43. Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, et al. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2001;103(21):2631-2636.
44. Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, Callans DJ, Gerstenfeld EP. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2004;110(20):3181-3186.
45. Massé S, Downar E, Chauhan V, Sevapsidis E, Nanthakumar K. Ventricular fibrillation in myopathic human hearts: mechanistic insights from in vivo global endocardial and epicardial mapping. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;292(6):H2589-2597.
46. Mironov SF, Vetter FJ, Pertsov AM. Fluorescence imaging of cardiac propagation: spectral properties and filtering of optical action potentials. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;291(1):H327-335.
47. Nanthakumar K, Jalife J, Massé S, et al. Optical mapping of Langendorff-perfused human hearts: establishing a model for the study of ventricular fibrillation in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;293(1):H875-880.

48. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002;415(6868):219-226.
49. Nougaim SF, Auerbach DS, Jalife J. Ventricular fibrillation: Dynamics and ion channel determinants. *Circ J*. 2007;SuplA:A-1-A-11.
50. Cabo C, Pertsov AM, Baxter WT, et al. Wave-front curvature as a cause of slow conduction and block in isolated cardiac muscle. *Circ. Res*. 1994;75(6):1014-1028.
51. Cabo C, Pertsov AM, Davidenko JM, Jalife J. Electrical turbulence as a result of the critical curvature for propagation in cardiac tissue. *Chaos*. 1998;8(1):116-126.
52. Fast VG, Kléber AG. Role of wavefront curvature in propagation of cardiac impulse. *Cardiovasc. Res*. 1997;33(2):258-271.
53. Kucera JP, Kléber AG, Rohr S. Slow conduction in cardiac tissue, II: effects of branching tissue geometry. *Circ. Res*. 1998;83(8):795-805.
54. Berenfeld O, Zaitsev AV, Mironov SF, Pertsov AM, Jalife J. Frequency-dependent breakdown of wave propagation into fibrillatory conduction across the pectinate muscle network in the isolated sheep right atrium. *Circ. Res*. 2002;90(11):1173-1180.
55. Klos M, Calvo D, Yamazaki M, et al. Atrial Septopulmonary Bundle of the Posterior Left Atrium Provides a Substrate for Atrial Fibrillation Initiation in a Model of Vagally Mediated Pulmonary Vein Tachycardia of the Structurally Normal Heart. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1(3):175-183.
56. Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature*. 1998;392(6671):75-78.
57. Beaumont J, Davidenko N, Davidenko JM, Jalife J. Spiral waves in two-dimensional models of ventricular muscle: formation of a stationary core. *Biophys. J*. 1998;75(1):1-14.
58. Rudy Y. Electrotonic cell-cell interactions in cardiac tissue: effects on action potential

propagation and repolarization. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005;1047:308-313.

59. Sarmast F, Kolli A, Zaitsev A, et al. Cholinergic atrial fibrillation: I(K,ACh) gradients determine unequal left/right atrial frequencies and rotor dynamics. *Cardiovasc. Res.* 2003;59(4):863-873.

60. Noujaim SF, Pandit SV, Berenfeld O, et al. Up-regulation of the inward rectifier K⁺ current (I K1) in the mouse heart accelerates and stabilizes rotors. *J. Physiol. (Lond.)*. 2007;578(Pt 1):315-326.

61. Warren M, Guha PK, Berenfeld O, et al. Blockade of the inward rectifying potassium current terminates ventricular fibrillation in the guinea pig heart. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003;14(6):621-631.

62. Atienza F, Almendral J, Moreno J, et al. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation*. 2006;114(23):2434-2442.

63. Sanders P, Nalliah CJ, Dubois R, et al. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006;17(9):965-972.

64. Skanes AC, Mandapati R, Berenfeld O, Davidenko JM, Jalife J. Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 1998;98(12):1236-1248.

65. 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(2):194-199.

66. 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(5):1254-1267.

67. Harada A, Sasaki K, Fukushima T, et al. Atrial activation during chronic atrial fibrillation in patients with isolated mitral valve disease. *Ann. Thorac. Surg.* 1996;61(1):104-111; discussion 111-112.
68. Sueda T, Nagata H, Shikata H, et al. Simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *Ann. Thorac. Surg.* 1996;62(6):1796-1800.
69. Wu T, Doshi RN, Huang HA, et al. Simultaneous biatrial computerized mapping during permanent atrial fibrillation in patients with organic heart disease. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002;13(6):571-577.
70. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991;101(3):406-426.
71. Konings KT, Smeets JL, Penn OC, Wellens HJ, Allessie MA. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 1997;95(5):1231-1241.
72. Swartz MF, Fink GW, Lutz CJ, et al. Left versus right atrial difference in dominant frequency, K(+) channel transcripts, and fibrosis in patients developing atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart Rhythm.* 2009;6(10):1415-1422.
73. Chialvo DR, Gilmour RF, Jalife J. Low dimensional chaos in cardiac tissue. *Nature.* 1990;343(6259):653-657.
74. Cytrynbaum E, Keener JP. Stability conditions for the traveling pulse: Modifying the restitution hypothesis. *Chaos.* 2002;12(3):788-799.
75. Fenton, F.H., Cherry, E.M., Hastings, H.M., Evans, S.J. The APD restitution hypothesis revised: slope 41 does not always determine alternans and spiral wave breakup. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 26 (II), 1026 (abstract).
76. Panfilov AV. Spiral breakup as a model of ventricular fibrillation. *Chaos.* 1998;8(1):57-

64.

77. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2002;54(2):204-216.

78. Tanaka K, Zlochiver S, Vikstrom KL, et al. Spatial distribution of fibrosis governs fibrillation wave dynamics in the posterior left atrium during heart failure. *Circ. Res.* 2007;101(8):839-847.

79. Zlochiver S, Muñoz V, Vikstrom KL, et al. Electrotonic myofibroblast-to-myocyte coupling increases propensity to reentrant arrhythmias in two-dimensional cardiac monolayers. *Biophys. J.* 2008;95(9):4469-4480.

80. Jalife J, Berenfeld O, Skanes A, Mandapati R. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1998;9(8 Suppl):S2-12.

81. Janse MJ. Focus, reentry, or "focal" reentry? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;292(6):H2561-2562.

82. Vaquero M, Calvo D, Jalife J. Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm.* 2008;5(6):872-879.

83. Chen J, Mandapati R, Berenfeld O, et al. Dynamics of wavelets and their role in atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Cardiovasc. Res.* 2000;48(2):220-232.

84. Jalife J, Pandit SV. Ionic mechanisms of wavebreak in fibrillation. *Heart Rhythm.* 2005;2(6):660-663.

85. Muñoz V, Grzeda KR, Desplantez T, et al. Adenoviral expression of IKs contributes to wavebreak and fibrillatory conduction in neonatal rat ventricular cardiomyocyte monolayers. *Circ. Res.* 2007;101(5):475-483.

86. Delmar M, Michaels DC, Jalife J. Slow recovery of excitability and the Wenckebach

- phenomenon in the single guinea pig ventricular myocyte. *Circ. Res.* 1989;65(3):761-774.
87. Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, Yeh Y. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol. Rev.* 2007;87(2):425-456.
88. Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Incomplete reentry and epicardial breakthrough patterns during atrial fibrillation in the sheep heart. *Circulation.* 1996;94(10):2649-2661.
89. Fynn SP, Morton JB, Deen VR, et al. Conduction characteristics at the crista terminalis during onset of pulmonary vein atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004;15(8):855-861.
90. Arenal A, Almendral J, Alday JM, et al. Rate-dependent conduction block of the crista terminalis in patients with typical atrial flutter: influence on evaluation of cavotricuspid isthmus conduction block. *Circulation.* 1999;99(21):2771-2778.
91. Markides V, Schilling RJ, Ho SY, et al. Characterization of left atrial activation in the intact human heart. *Circulation.* 2003;107(5):733-739.
92. Hocini M, Ho SY, Kawara T, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation.* 2002;105(20):2442-2448.
93. Rha S, Kim Y, Hong MK, et al. Mechanisms responsible for the initiation and maintenance of atrial fibrillation assessed by non-contact mapping system. *Int. J. Cardiol.* 2008;124(2):218-226.
94. Chang S, Tai C, Lin Y, et al. The role of left atrial muscular bundles in catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50(10):964-973.
95. Ho SY, Anderson RH, Sánchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc. Res.* 2002;54(2):325-336.
96. Kléber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated

arrhythmias. *Physiol. Rev.* 2004;84(2):431-488.

97. Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Sánchez-Quintana D. The architecture of the left lateral atrial wall: a particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2008;29(3):356-362.

98. Papez J. Heart musculature of the atria. *Am J Anat.* 1920;27:255–285.

99. Betts TR, Roberts PR, Morgan JM. High-density mapping of left atrial endocardial activation during sinus rhythm and coronary sinus pacing in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004;15(10):1111-1117.

100. Everett TH, Olgin JE. Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2007;4(3 Suppl):S24-27.

101. Kostin S, Klein G, Szalay Z, et al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc. Res.* 2002;54(2):361-379.

102. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997;96(4):1180-1184.

103. Spach MS, Boineau JP. Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections: a major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20(2 Pt 2):397-413.

104. 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(1):87-95.

105. Verheule S, Sato T, Everett T, et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ. Res.* 2004;94(11):1458-1465.

106. Corradi D, Callegari S, Benussi S, et al. Myocyte changes and their left atrial distribution in patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease. *Hum.*

Pathol. 2005;36(10):1080-1089.

107. Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S, Alfieri O. Structural remodeling in atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(12):782-796.

108. Zlochiver S, Yamazaki M, Kalifa J, Berenfeld O. Rotor meandering contributes to irregularity in electrograms during atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2008;5(6):846-854.

109. Fischer G, Stühlinger MC, Nowak CN, et al. On computing dominant frequency from bipolar intracardiac electrograms. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2007;54(1):165-169.

110. Ng J, Kadish AH, Goldberger JJ. Technical considerations for dominant frequency analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007;18(7):757-764.

111. Roberts-Thomson KC, Kistler PM, Sanders P, et al. Fractionated atrial electrograms during sinus rhythm: relationship to age, voltage, and conduction velocity. *Heart Rhythm.* 2009;6(5):587-591.

112. Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF. Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle. A model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. *Circ. Res.* 1988;62(4):811-832.

113. Spach MS, Heidlage JF, Dolber PC, Barr RC. Mechanism of origin of conduction disturbances in aging human atrial bundles: experimental and model study. *Heart Rhythm.* 2007;4(2):175-185.

114. Tai CT, Chen SA, Tzeng JW, et al. Prolonged fractionation of paced right atrial electrograms in patients with atrial flutter and fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37(6):1651-1657.

115. Rostock T, Rotter M, Sanders P, et al. High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2006;3(1):27-34.

116. Takahashi Y, O'Neill MD, Hocini M, et al. Effects of stepwise ablation of chronic atrial fibrillation on atrial electrical and mechanical properties. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(12):1306-1314.
117. Pandit SV, Berenfeld O, Anumonwo JMB, et al. Ionic determinants of functional reentry in a 2-D model of human atrial cells during simulated chronic atrial fibrillation. *Biophys. J.* 2005;88(6):3806-3821.
118. Henriquez CS, Papazoglou AA. Using computer models to understand the roles of tissue structure and membrane dynamics in arrhythmogenesis. *Proc IEEE.* 1996;84:334-345.
119. Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ. Res.* 1994;74(6):1071-1096.
120. Lindblad DS, Murphey CR, Clark JW, Giles WR. A model of the action potential and underlying membrane currents in a rabbit atrial cell. *Am. J. Physiol.* 1996;271(4 Pt 2):H1666-1696.
121. Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am. J. Physiol.* 1998;275(1 Pt 2):H301-321.
122. Kneller J, Zou R, Vigmond EJ, et al. Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two-dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties. *Circ. Res.* 2002;90(9):E73-87.
123. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Int Bioethique.* 2004;15(1):124-129.
124. Davidenko JM, Pertsov AV, Salomonsz R, Baxter W, Jalife J. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature.* 1992;355(6358):349-351.
125. Roux J, Gojraty S, Bala R, et al. Effect of pulmonary vein isolation on the distribution of complex fractionated electrograms in humans. *Heart Rhythm.* 2009;6(2):156-160.

126. Takahashi Y, Hocini M, O'Neill MD, et al. Sites of focal atrial activity characterized by endocardial mapping during atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(10):2005-2012.
127. Yamazaki M, Vaquero LM, Hou L, et al. Mechanisms of stretch-induced atrial fibrillation in the presence and the absence of adrenergic stimulation: interplay between rotors and focal discharges. *Heart Rhythm.* 2009;6(7):1009-1017.
128. Wells JL, Karp RB, Kouchoukos NT, et al. Characterization of atrial fibrillation in man: studies following open heart surgery. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1978;1(4):426-438.
129. Sih HJ, Zipes DP, Barbari EJ, Adams DE, Olgin JE. Differences in organization between acute and chronic atrial fibrillation in dogs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36(3):924-931.
130. Ravelli F, Masè M, Del Greco M, Faes L, Disertori M. Deterioration of organization in the first minutes of atrial fibrillation: a beat-to-beat analysis of cycle length and wave similarity. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007;18(1):60-65.
131. Alcaraz R, Rieta JJ. Non-invasive organization variation assessment in the onset and termination of paroxysmal atrial fibrillation. *Comput Methods Programs Biomed.* 2009;93(2):148-154.
132. Alcaraz R, Rieta JJ. The application of nonlinear metrics to assess organization differences in short recordings of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Physiol Meas.* 2010;31(1):115-130.
133. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 1994;89(4):1665-1680.
134. Stiles MK, Brooks AG, Kuklik P, et al. High-density mapping of atrial fibrillation in humans: relationship between high-frequency activation and electrogram fractionation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008;19(12):1245-1253.
135. Ortiz J, Niwano S, Abe H, et al. Mapping the conversion of atrial flutter to atrial

fibrillation and atrial fibrillation to atrial flutter. Insights into mechanisms. *Circ. Res.* 1994;74(5):882-894.

APÉNDICES

APÉNDICE 1**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Estudio de validación de la Fibrilación Auricular Inducida. Características clínicas de la población a estudio.....105.

Tabla 2. Análisis de la Pared Posterior de la Aurícula Izquierda en la Fibrilación Auricular Humana. Características clínicas de la población a estudio.....111.

APÉNDICE 2**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Teorías mecanicistas acerca de la FA.....11.

Figura 2. Organización interna en la FA.....12.

Figura 3. Curvatura del frente de propagación.....14.

Figura 4. Esquema de un rotor.....16.

Figura 5. Áreas de máxima FD y efecto de la adenosina.....20.

Figura 6. Conducción fibrilatorias.....25.

Figura 7. Organización del miocardio auricular. Piezas de disección anatómica auricular humana.....	30.
Figura 8. Ruptura de los frentes de propagación en los bordes del FSP.....	32.
Figura 9. Formación de rotores en los bordes del FSP.....	34.
Figura 10. Efecto de la proliferación de miofibroblastos sobre la dinámica fibrilatorias.....	36.
Figura 11. Esquema representativo del funcionamiento y significado de la transformación de Fourier.....	40.
Figura 12. Análisis de la FD sobre un modelo idealizado de la inserción de un músculo papilar.....	43.
Figura 13. Múltiples ejemplos de EGMs que muestran actividad tipo CFAEs.....	47.
Figura 14. Mecanismos implicados en la formación de CFAEs.....	51.
Figura 15. Modelos de simulación matemática.....	57.
Figura 16. Catéteres y posicionamiento de los mismos.....	76.
Figura 17. Sistemas de navegación.....	77.
Figura 18. Actividad organizada y desorganizada en la PPAI.....	82.
Figura 19. Ejemplo de patrones de propagación tipo “ <i>incoming wave</i> ”.....	85.
Figura 20. Transición de fases.....	87.
Figura 21. Metodología de las mediciones durante las transiciones.....	88.
Figura 22. Correlación entre patrones y áreas de máxima FD.....	94.

Figura 23. Mapas de activación en el sistema NavX Ensite.....	97.
Figura 24. Ejemplos del procesado de la señal para el cálculo espectral comparativo entre episodios espontáneos e inducidos.....	107.
Figura 25. Análisis comparativo entre FA inducida y espontánea.....	108.
Figura 26. Análisis pareado comparativo entre FA inducida y espontánea.....	109.
Figura 27. Presencia de gradiente de activación izquierda-derecha en episodios espontáneos e inducidos de FA.....	110.
Figura 28. Evolución temporal de la actividad organizada en la PPAI.....	113.
Figura 29. Duración en segundos de las fases desorganizadas en la PPAI y su perfil evolutivo temporal durante los primeros 5 min de la FA.....	114.
Figura 30. Análisis de concordancia y lateralidad de los patrones observados en FA con el punto de inducción de la FA.....	115.
Figura 31. Mapa de activación obtenido con el sistema de navegación NavX Ensite y correspondiente a un patrón predominante de activación durante las fases organizadas.....	116.
Figura 32. Correlación entre patrones y áreas de máxima FD.....	117.
Figura 33. Frecuencia de activación local en fases organizadas y desorganizadas.....	119.
Figura 34. Resultados de la transformación del ciclo (en ms) en su inversa en Hz.....	120.
Figura 35. Comparativa de la FD de los canales que muestran fragmentación y formación de CFAEs con aquellos que no dentro de las fases desorganizadas.....	120.

Figura 36. Evolución temporal de la actividad organizada y la frecuencia de activación local.....	121.
Figura 37. Gradiente de activación local (FD) entre AI y AD.....	122.
Figura 38. Comportamiento de la frecuencia de activación local y de los cambios morfológicos de los EGMs durante las transiciones hacia la fragmentación y durante la reorganización.....	124.
Figura 39. Transiciones a la fragmentación durante la infusión de adenosina.....	126.
Figura 40. Transiciones a la fragmentación durante la infusión de adenosina.....	127.
Figura 41. Frente de propagación durante la transición a la fragmentación.....	129.
Figura 42. Frente de propagación durante la transición a la fragmentación.....	130.
Figura 43. Simulaciones matemáticas.....	132.
Figura 44. Simulaciones matemáticas.....	133.
Figura 45. Efecto doppler en la frecuencia de activación local.....	148.
Figura 46. Efecto del “ <i>meandering</i> ” sobre la fragmentación de la actividad local...	149.

APÉNDICE 3

ÍNDICE DE VÍDEOS

Vídeo 1. Propagación durante un patrón de activación organizado en la PPAI.

Vídeo 2. Propagación durante la transición a la fragmentación, tras un patrón organizado. Secuencia de activación rotacional.

Vídeo 3. Propagación durante la transición a la fragmentación, tras un patrón organizado. Secuencia de activación emergente o “*breakthrough*”.

APÉNDICE 4

PUBLICACIONES OBTENIDAS COMO RESULTADO DE LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS DOCTORAL.

1. High-Rate Pacing of Pulmonary Veins Adequately Mimics Conditions for Spontaneously Initiated Paroxysmal Atrial Fibrillation in Humans.

David Calvo, Felipe Atienza, Jesús Almendral, José Jalife, Jerome Kalifa, Esteban G. Torrecilla, Francisco Fernández-Avilés, Omer Berenfeld.

Poster; EHRA congress 2009; *Europace* 2009;11:S4.

Background: Research on paroxysmal atrial fibrillation (AF) assumes that induced AF by rapid pacing from the pulmonary veins is an adequate experimental model. However, concern exist about how artificially induced AF adequately reflects the pathophysiologic conditions for spontaneous paroxysmal AF in humans. We compared the conditions of spontaneous vs. induced AF episodes in paroxysmal AF patients analyzing the local dominant frequency (DF) at different sites.

Methods: Twenty two paroxysmal AF patients arriving in sinus rhythm to the electrophysiology laboratory were evaluated prior to AF ablation. Recordings were obtained from the high right atrium (HRA), coronary sinus (CS), and pulmonary vein-left atrial junction (PV-LAJ) using standard and high density multipolar catheters. AF was induced by rapid pacing from the PV-LAJ. Only sustained episodes lasting >5 minutes were analyzed in both spontaneous and induced AF. In order to analyzed stable AF conditions all measurements were made at 5 minutes from AF initiation. Off-line power spectral analysis of 5-second bipolar electrograms was used to determine maximum dominant frequency (DFmax) at each recording site. DFmax was determined as previously describe. 5-second segments were processed by a Hanning window and with a non-biased 1-20 Hz band-pass filter to minimize baseline wander and high-frequency harmonics. A 4096-point fast Fourier transformation (FFT, spectral resolution 0.24 Hz) was obtained for DF determination. The regularity index (RI), defined as the ratio of the power at the DF and adjacent frequencies (≈ 0.75 Hz band) to the sum of the power in the 1-20 Hz band was also simultaneously obtained. To control for ambiguity in DF detection points with $RI < 0.2$ were excluded. All signals were visually inspected and spurious DFs were excluded or corrected. DFs from the 10 bipoles of the LAPW catheter were averaged during each 5-sec segment, whereas distal bipoles were used to obtain DF in the remaining catheters or, alternatively, the proximal bipoles in case of poor distal bipole signal.

Results: Twenty eight episodes were analyzed and comparisons of DFmax were made between spontaneous ($n=11$) and induced ($n=17$) AF at each of the three recording sites. In 5 patients, both spontaneous and induced episodes were recorded. In these, paired analysis showed no significant differences either (HRA, 5 vs. 5.24 Hz; $p=0.84$; CS, 6.2 vs. 5.36 Hz; $p=0.09$; PV-LAJ, 5.92 vs. 5.87 Hz; $p=0.5$). However, a left to right DF gradient was also present in both induced and spontaneous AF episodes.

Conclusion: Local DFmax and its spatial distribution during AF induced by a rapid pacing adequately reveals conditions for spontaneously initiated paroxysmal AF episodes in humans. These results provide credence to the experimentally derived prediction that

paroxysmal AF initiation by pulmonary vein discharges in humans is the result of wavebreak at the PV-LAJ.

2. Mechanisms of CFAE formation in the Posterior Left Atrium during Induced Atrial Fibrillation in Humans.

David Calvo, Felipe Atienza, Jesús Almendral, José Jalife, Jerome Kalifa, Esteban G. Torrecilla, Francisco Fernández-Avilés, Omer Berenfeld.

Abstract; AHA Congress 2009; *Circulation* 2009;120:S666.

Introduction: Complex fractionated atrial electrograms (CFAEs) are of interest to ablation of atrial fibrillation (AF). We hypothesized that CFAEs formation in the posterior left atrium (PLA) during AF is rate-dependent and secondary to fibrillatory conduction of waves emerging from drifting high-frequency sources (rotors).

Methods: In 22 pts, we induced sustained AF by burst pacing from a randomly selected pulmonary vein (PV). We recorded bipolar signals from the PLA (high density spiral catheter), right atrium and coronary sinus following AF induction (5 min) and after adenosine infusion. We analyzed transitions between organized patterns (OPs) with uniform activation sequences and changes in electrogram (EGM) morphology leading to CFAEs (duration, double EGMs and spikes number), in relation to cycle length and dominant frequency. Computer simulations of rotors in tissue with ionic current gradients helped in the interpretation of results.

Results: OPs were recorded 31% of the time. In 47% of OPs, the EGMs and PLA activation sequence were similar to those of incoming waves during PV stimulation that induced AF. Transitions to CFAEs were preceded by significant CL shortening ($R^2 = 0.94$). Similarly, adenosine infusion during OPs patterns caused significant CL shortening leading to CFAEs formation. Paired analysis showed that, CFAEs were preceded by increases in the number of double EGMs, the number of spikes and the EGM duration. Activation maps during transition from OPs to fragmentation (n=10) showed areas of slowed conduction and unidirectional block at bipoles with CFAEs. Seven maps showed incoming wave patterns, with the earliest activation located close to the highest dominant frequency site. Simulations predicted that: 1) CFAEs may form when the core of a drifting rotor approaches the

recording bipole; 2) CL abbreviation that precedes CFAEs formation may result from a Doppler effect on the wavefronts preceding the approaching core or by acceleration of a meandering or stationary, remotely located source.

Conclusions: During induced AF, wavefront acceleration ahead of drifting rotors on the PLA results in intermittent formation of local CFAEs. Fibrillatory conduction at the periphery of a stationary or meandering rotors may also result in CFAEs.