

Mecanismos de inicio y mantenimiento de la fibrilación auricular.

Implicaciones en cuanto a la tasa de éxitos de la ablación con catéter

Dr. G. Neal Kay

Palabras clave: FIBRILACIÓN AURICULAR

ABLACIÓN POR CATÉTER

REMODELACIÓN ATRIAL

MECANISMOS DE FIBRILACIÓN AURICULAR

Key words: ATRIAL FIBRILLATION

CATHETER ABLATION

ATRIAL REMODELING

MECHANISMS ATRIAL FIBRILLATION

En 2015 se cumplen 21 años desde la introducción de la ablación con catéter al arsenal terapéutico al que pueden recurrir los médicos para tratar la fibrilación auricular (FA)^(1,2). La estrategia inicial utilizada para las formas persistentes de la ablación con catéter consistía en intentar reproducir la operación del laberinto de Cox y colegas^(3,4), creando líneas de bloqueo de la conducción en ambas aurículas⁽²⁾. Si bien la experiencia inicial con la intervención del laberinto realizada con catéteres mostraba que se podía revertir una FA de larga data a ritmo sinusal en aproximadamente 70% de los pacientes, el procedimiento no estaba exento de complicaciones importantes y se consideró que esos resultados eran subóptimos⁽²⁾. Posteriormente, Haïssaguerre y colegas hicieron una observación trascendental al constatar que la FA paroxística a menudo es inducida por focos que descargan rápidamente en las venas pulmonares (VP); fue allí que se cambió la estrategia de la ablación, buscando aislar eléctricamente las VP, bloqueando la conducción hacia la aurícula izquierda⁽⁵⁾. Apuntando al principio directamente al foco⁽⁵⁾, y pasando a un abordaje segmen-

tario del ostium para el aislamiento de la VP (Haïssaguerre) y luego hacia una técnica circunferencial abarcando un área amplia⁽⁶⁾, algunos centros refieren que mediante la ablación con catéter lograron eliminar la FA en más de 90% de los pacientes⁽⁷⁾. La experiencia ulterior ha demostrado que las estrategias de aislamiento de la VP son eficaces en aproximadamente 70% de los pacientes con FA paroxística, mientras que la eficacia baja a menos de 50% de los pacientes cuando la FA es persistente o permanente. El siguiente avance mayor descrito en la técnica de ablación de la FA fue una estrategia para eliminar los electrogramas fraccionados complejos en ambas aurículas⁽¹⁰⁾. A pesar del entusiasmo inicial que generó este reporte, esa estrategia no derivó en su uso generalizado^(9,11). Otro enfoque para la ablación de la FA fue el reconocimiento de que la inervación autonómica era un importante mecanismo de inicio de la FA en algunos pacientes con FA paroxística, lo que dio lugar a una estrategia destinada a eliminar los plexos ganglionares del sistema nervioso cardíaco intrínseco^(7,12). El enfoque más nuevo aboga por la eliminación de los rotores focales, pro-

Director of Cardiac Electrophysiology, Emeritus

University of Alabama at Birmingham

Birmingham, Alabama, USA

Address for Correspondence: G. Neal Kay MD. 930 Faculty Office Tower. University of Alabama at Birmingham. Birmingham, Alabama, USA 35294

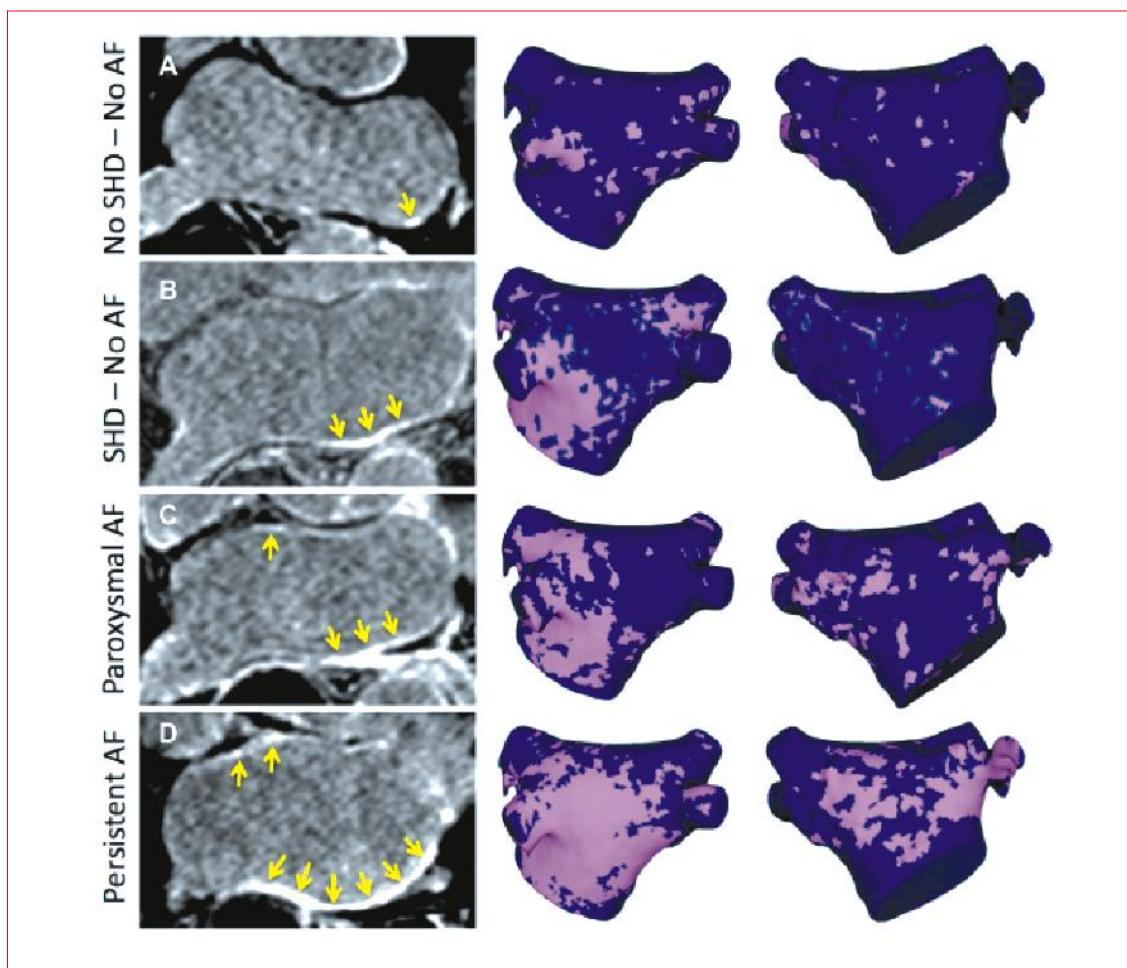


Figura 1. Imágenes de realce tardío en la resonancia nuclear magnética y los mapas correspondientes registrados en cuatro pacientes con diferentes características clínicas. La primera columna representa las imágenes crudas de RT de los pacientes sin cardiopatía estructural y sin FA (A); cardiopatía estructural y sin FA (B); FA paroxística (C), y FA persistente (D). Las columnas 2 y 3 representan los mapas segmentados posterior y anterior de RT registrados en plantillas. Las flechas amarillas indican áreas intensificadas.

RT: realce tardío de la aurícula; CE: cardiopatía estructural; FA: fibrilación auricular.
Reproducido con permiso de ⁽¹⁵⁾

puestos como elementos que mantienen la FA⁽¹³⁾. Al igual que estas, otras técnicas novedosas que parecían tan promisorias en sus primeras comunicaciones, pero que en la experiencia clínica ulterior de otros autores no han sido tan alentadoras⁽¹⁴⁾.

Todas estas marchas y contramarchas de la ablación con catéter nos dejan con la sensación de que seguimos sin saber cómo se perpetúa la FA. Si bien es probable que cada una de estas observaciones sea una pista importante del mecanismo de la FA en algunos individuos, todavía no se ha definido claramente ningún mecanismo que sea común a todos los pacientes con FA, y tal vez no exista. Esta revisión analiza lo que actualmente sabemos sobre la FA y lo que necesitamos entender si queremos eliminar consistentemente esta arritmia utilizando la ablación con catéter.

Remodelación auricular

La fibrosis auricular está asociada independiente mente con el aumento de la edad, la presencia de cardiopatía estructural y la FA⁽¹⁵⁾. El realce tardío en la aurícula izquierda detectado por resonancia nuclear magnética (RNM) se registró en $24,7 \pm 8,0\%$ de los pacientes con FA, contra $15,5 \pm 7,7\%$ de los pacientes sin antecedentes de FA ($p < 0,0001$)⁽¹⁵⁾. Además, la entidad de la fibrosis aumenta con la mayor duración de la FA, lo que explica que se encontrara realce tardío en $22,9 \pm 7,8\%$ de los pacientes con FA paroxística contra $27,8 \pm 7,7\%$ de los pacientes con FA persistente ($p = 0,02$) (figura 1). La distribución de la FA es mayor en la pared posterior de la aurícula izquierda que en el tabique, las paredes laterales o anteriores.

La remodelación auricular incluye un aumento de la fibrosis y la dilatación auricular, así como cam-

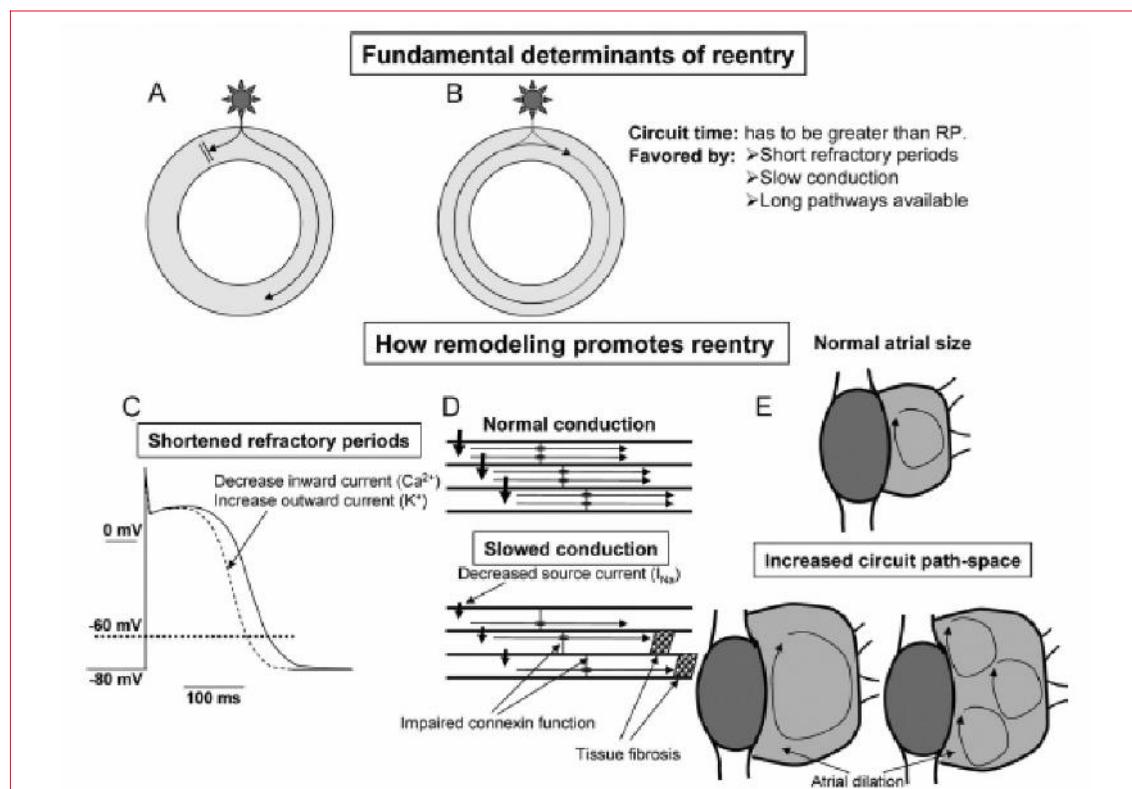


Figura 2. Factores fundamentales que favorecen la reentrada auricular. La remodelación auricular puede enlentecer la conducción, llevando a regiones de conducción lenta y bloqueo unidireccional (A y B). La disminución de la corriente entrante de Ca^{2+} y el aumento de la corriente saliente de K^+ producen un acortamiento de la duración del potencial de acción. La dilatación auricular produce un aumento del espacio de las vías donde pueden rotar los circuitos reentrantes. Reproducido con permiso de ⁽¹⁶⁾

bios de la velocidad de conducción y acortamiento del potencial de acción. La figura 2 ilustra la forma en que la remodelación auricular promueve el mecanismo de reentrada dentro de la aurícula⁽¹⁶⁾. Un latido ectópico puede encontrar una región del miocardio auricular refractaria a la conducción en una dirección y simultáneamente es capaz de conducirse en forma lenta a través de regiones del miocardio auricular entremezcladas con fibrosis. Para que la reentrada se pueda sostener, el tiempo de conducción a través del circuito (determinado por longitud del circuito/velocidad de conducción) debe ser más largo que el período refractario más largo del circuito. Si este tiempo de conducción supera la longitud de onda del circuito (determinada por la velocidad de conducción por el período refractario), el circuito puede perpetuar la reentrada. La frecuencia auricular rápida observada durante la FA acorta la duración del potencial de acción (DPA) como resultado de una combinación de una reducción de la corriente de ingreso del Ca^{2+} tipo L (ICa^{2+}L) y un aumento de las corrientes salientes de K^+ ⁽¹⁷⁾. Asimismo, la FA reduce la corriente excitatoria de ingreso de Na^+ (INa^+)⁽¹⁸⁾.

El miocardio auricular fibrótico se caracteriza por una reducción en el acoplamiento de los miocitos, con una reducción de la expresión de la proteína de unión intercelular conexina 40, que contribuyen en gran medida a enlentecer la velocidad de conducción⁽¹⁹⁾. Además, la dilatación mecánica de la aurícula, típica de los pacientes con FA, permite una mayor área de superficie para que los circuitos de reentrada se propaguen. Esto habilita a que haya simultáneamente múltiples circuitos de reentrada y hace posible el desarrollo de circuitos que serían demasiado largos como para propagarse en aurículas de tamaño normal. Tomada en conjunto, la remodelación auricular favorece el desarrollo de circuitos de reentrada intraauriculares que sostienen la FA.

Mecanismos básicos de la remodelación auricular

Se piensa que son varios los mecanismos importantes por los que la FA induce remodelación auricular, entre ellos se incluyen el estrés oxidativo, la dilatación auricular, la muerte celular programada y el reemplazo de miocitos por fibroblastos, la sobrecarga de calcio, la inflamación y la modulación de la expresión de proteínas por micro ARN

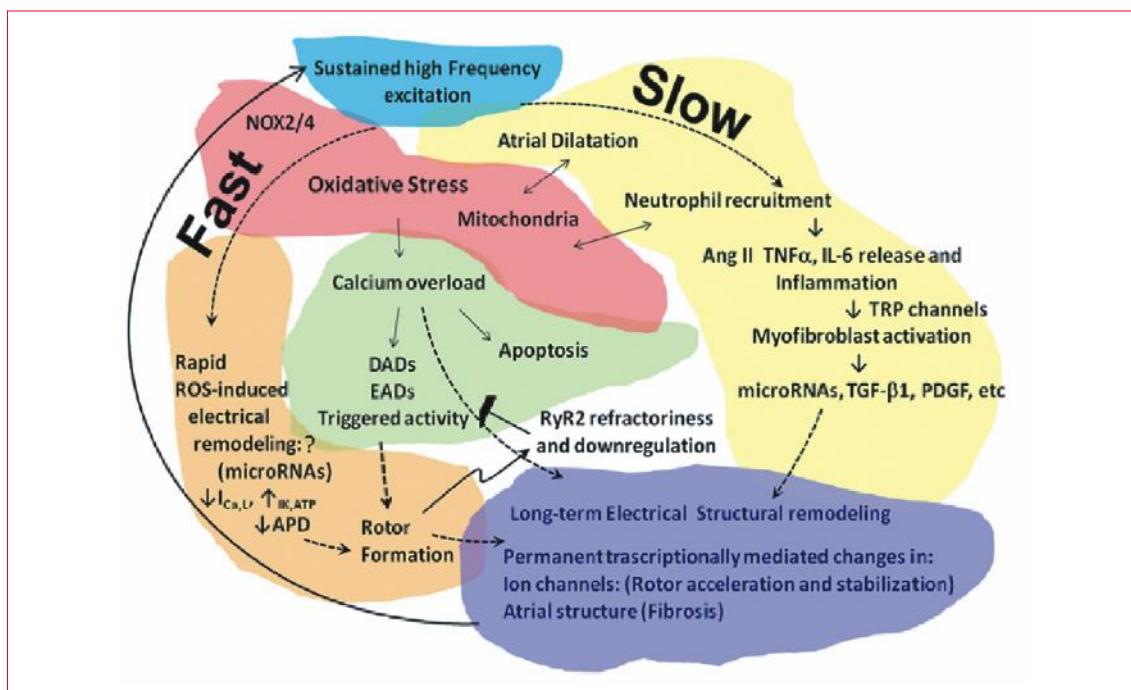


Figura 3. Modelo de la forma en que la fibrilación auricular induce cambios en la aurícula para perpetuar la fibrilación auricular. Los mecanismos incluyen la dilatación auricular, el estrés oxidativo, inflamación, modulación del microARN de las proteínas responsables para las corrientes de los canales iónicos, sobrecarga de calcio que lleva a actividad gatillada y reemplazo de miocitos por fibroblastos. Reproducido con permiso de ⁽²⁰⁾

(miARN) ⁽²⁰⁾ (figura 3). No se conoce la contribución relativa de cada factor y cómo influyen en el tiempo para producir la remodelación que mantiene la FA. Sin embargo, estos factores provocan una remodelación eléctrica con inducción de actividad gatillada, posdespolarizaciones tempranas y tardías, debido a un aumento del calcio citosólico y a la infrarregulación de la liberación del calcio inducida por el calcio del retículo sarcoplasmático ⁽²⁰⁾. Además, los miARN producen infrarregulación de la expresión de la proteína de los canales iónicos, produciendo una reducción del IK_{ATP} y de la corriente de calcio tipo L (ICa^{2+}_L) ^(17,16). Estas alteraciones de la expresión del canal iónico llevan a un acortamiento de la duración del DPA auricular y del período refractario auricular. Las vías de señalización también contribuyen a la aparición de cambios estructurales en la aurícula a medida que las células inflamatorias inducen muerte programada de los miocitos auriculares y su reemplazo por miofibroblastos ⁽²⁰⁾. Esto genera regiones con conducción lenta y condiciones de bloqueo localizado de la conducción que probablemente contribuyan al desarrollo de reentrada auricular.

Especies de oxígeno reactivo, inflamación y fibrosis

La FA se asocia con marcadores circulantes de estrés oxidativo. Se ha demostrado un papel importante de las oxidadas de difosfato de dinucleótidos

de adenina nicotinamida (NOX)2/4 en las aurículas fibriladas ^(21,22). Durante la FA inducida por estimulación auricular se ha demostrado que las mitocondrias auriculares aumentan de tamaño y liberan más especies de oxígeno reactivo como la sintasa de óxido nítrico y oxidasa de mitocondrias ⁽²³⁾. Es probable que las citoquinas pro inflamatorias IL-6, angiotensina-II y el factor de necrosis tumoral (TNF- α) que se liberan durante la FA lleven a la infiltración del miocardio auricular por parte de neutrófilos y macrófagos ⁽²⁴⁾. Estas citoquinas inflamatorias y los leucocitos son causas conocidas de apoptosis e inducen la diferenciación de los fibroblastos hacia miofibroblastos auriculares, produciendo fibrosis auricular. Los fibroblastos mismos pueden seguir amplificando la respuesta inflamatoria en las aurículas, ya que pueden liberar citoquinas inflamatorias y atraer células inmunorreactivas al miocardio auricular fibrilado ⁽²⁵⁾. El factor de crecimiento transformante B1 (TGF-B1) y la angiotensina II son importantes promotores de la proliferación de los fibroblastos y están aumentados en los pacientes con insuficiencia cardíaca y FA, incrementando la aparición de hipertrofia de los miocitos y fibrosis ^(16,22). Dado que los miofibroblastos no son eléctricamente excitables, la acumulación de tejido fibrótico en el miocardio lleva a regiones de retraso o bloqueo de la conducción promoviendo ambas el desarrollo de circuitos de reentrada. Junto con una

reducción de la expresión de la proteína de unión intercelular (*gap junction protein*) que soporta la conducción de miocito a miocito, la fibrosis auricular reduce en gran medida la velocidad de conducción y aumenta la probabilidad de bloqueo de la conducción. Dependiendo del tamaño de las regiones no excitables, se podrían generar arritmias tanto micro como macrorreentrantas.

Sobrecarga de calcio y acortamiento de la duración del potencial de acción

Las frecuencias auriculares rápidas observadas en la FA provocan un aumento del Ca^{2+} intracelular, potencialmente citotóxico. Para proteger a la célula de esa sobrecarga de Ca^{2+} se reduce de forma importante la corriente del Ca^{2+} tipo L. Paralelamente se altera el manejo del Ca^{2+} dentro de la célula (figura 4). Además de estas alteraciones, aumenta la principal corriente rectificadora entrante de IK_1 , provocando un acortamiento de la DPA⁽¹⁸⁾. Los efectos vagales de acortamiento de la DPA auricular son mediados por la corriente rectificadora entrante IK_{ACH} ⁽¹⁶⁾. Esta corriente está muy aumentada en la FA y promueve arritmias auriculares, consistente con los efectos pro arrítmicos de la estimulación vagal en la aurícula^(27,28). La remodelación resultante de la taquicardia auricular también reduce la corriente saliente transitoria (I_{to}) de los miocitos auriculares⁽¹⁶⁾. Al oponerse I_{to} a la corriente entrante de Na^+ , puede contribuir a la generación de focos ectópicos.

Se ha propuesto la liberación espontánea de calcio en el citosol miocárdico auricular por los receptores de rianodina (RyR2) como mecanismo para explicar la sobrecarga de calcio intracelular y la actividad gatillada. El aumento de Ca^{2+} intracelular aumenta la bomba de intercambio de $\text{Na}^+ \text{-Ca}^{2+}$, llevando a la extrusión de Ca^{2+} con aumento de la entrada despolarizante del Na^+ . Este es un mecanismo probable del desencadenamiento de focos que inducen FA. Además, la FA misma origina un ciclo vicioso de sobrecarga intracelular de Ca^{2+} , acortando aún más la DPA auricular y la refractariedad. La frecuencia auricular muy rápida de la FA lleva a un aumento de la entrada tipo L de Ca^{2+} a la célula. Por consiguiente, aumenta la concentración del Ca^{2+} en el citosol. Para autoprotegerse de la sobrecarga de Ca^{2+} , ya en un lapso de cinco días de taquicardia sostenida se produce una remodelación auricular aislada que provoca un silenciamiento de la señalización del Ca^{2+} a través de una reducción de la liberación del Ca^{2+} propagado a nivel subcelular^(29,30). Toma das en conjunto, estas observaciones acerca de la homeostasis de Ca^{2+} sugieren que estos mecanismos puedan diferir en la FA paroxística y en la FA

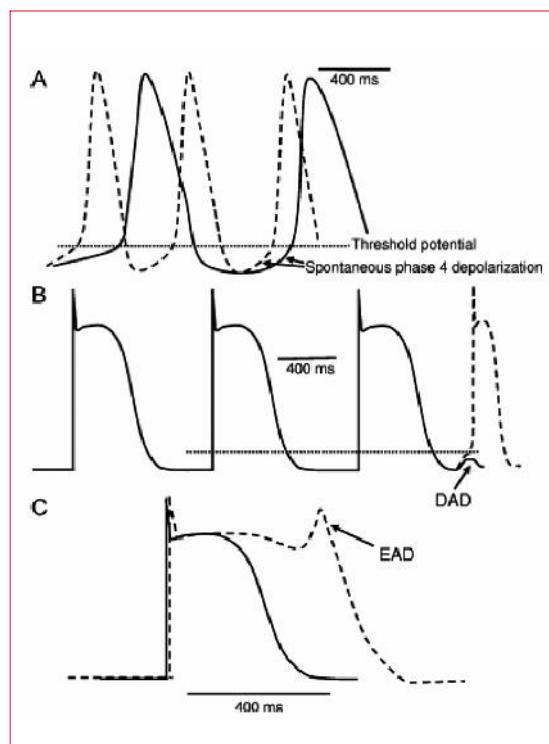


Figura 4. Mecanismos básicos de la actividad ectópica. En el panel A, la automatidad anormal aparece a partir de la despolarización espontánea más rápida de la fase 4. En el panel B, la posdespolarización tardía (PDT) que se asocia con una sobrecarga de Ca^{2+} produce actividad gatillada. En el panel C, la prolongación del potencial de acción puede producir posdespolarizaciones precoces que llevan a la apertura espontánea de los canales de Na^+ y disparo de un latido ectópico. Reproducido con permiso de⁽¹⁶⁾

persistente, cambiando de actividad gatillada a señalización reducida del Ca^{2+} y acortamiento de la DPA auricular.

Papel de los micro ARN en la fibrilación auricular

Los micro ARN (miARN) son pequeños segmentos del ARN que, a diferencia del ARN mensajero (ARNm), no codifican para proteínas. Los miARN tienen una estructura de pares de bases complementarias al ARNm. El papel de los miARN es regular los niveles de ARNm al unirse con ellos y reducir el nivel de las proteínas que codifican. De esa manera, los miARN sirven para regular la síntesis de proteínas y sus concentraciones son un importante factor en la producción de las proteínas de los canales iónicos. Los miofibroblastos secretan múltiples miARN, como el miARN-21, que promueven la FA y la hipertrofia de los miocitos. Hay una serie de miARN (incluyendo el miARN-21) que están significativamente suprarregulados en los pacientes con FA, mientras que otros están infraregulados⁽³¹⁾. La

infrarregulación de algunos miARN provoca un aumento del depósito de colágeno (miARN-29) en la aurícula⁽²⁰⁾. La sobreexpresión de miARN-328 reduce la DPA auricular y el ICa²⁺L en perros en los que se ha inducido FA. Otros miARN aumentan la corriente entrante de K⁺-K_{IR}, un elemento importante en la perpetuación de la FA^(32,33). Estos estudios brindan evidencia de la forma en que el ritmo auricular influye sobre la expresión de los genes, aumentando algunas corrientes iónicas y disminuyendo otras.

La remodelación como causa de gatillos ectópicos

Es muy probable que la actividad gatillada relacionada con Ca²⁺ y generada por un manejo anormal del Ca²⁺ sea un mecanismo importante para la activación de focos. Los Ca²⁺ ingresan al miocito auricular a través de los canales de Ca²⁺ tipo L. El Ca²⁺ intracelular provoca la liberación de Ca²⁺ del SR activando los receptores de rianodina, aumentando aún más el Ca²⁺ intracelular, lo que favorece la activación de las proteínas contráctiles. Luego, el Ca²⁺ intracelular libre tiene que ser extraído mediante bombeo activo, para que vuelva al SR, por medio de la SR-Ca²⁺ - ATPasa (SERCA), así como a través de la membrana celular por medio del intercambiador de Na⁺-Ca²⁺ (NCX). El Ca²⁺ intracelular libre también se liga a la calsecuestrina, y cualquier alteración de la función de la calsecuestrina por remodelación auricular promovería la aparición de posdespolarizaciones tardías (PDT) y actividad gatillada. El mecanismo de NCX produce la extrusión de un ion de Ca²⁺ a cambio de la entrada de tres iones de Na⁺, lo que constituye una corriente despolarizante de entrada neta. La FA produce un aumento de la expresión de NCX y genera PDT y actividad gatillada^(34,35). Además, la hiperfosforilación de los RyRs y SERCA llevan a su disfunción y promueven también la actividad gatillada⁽³⁶⁾.

¿Qué sabemos acerca de los mecanismos de la FA en pacientes sometidos a ablación?

Evidencia clínica para desencadenar focos que inician la fibrilación auricular

El primer reporte acerca de que la FA paroxística podría ser eliminada mediante la ablación por catéter de un foco que disparaba rápido fue hecho en 1994 por Haissaguerre y colaboradores⁽¹⁾. Esta comunicación incluyó a tres pacientes que presentaban focos de descargas rápidas en un divertículo ubicado en la unión de la aurícula derecha y la vena cava superior, en la parte media de la aurícula derecha, y cerca del ostium del seno coronario. Sin embargo, la era de la ablación con catéter de la FA co-

menzó con el reporte de Haissaguerre en 1998, que en 45 pacientes con FA paroxística el estudio electrofisiológico permitió identificar 69 focos desencadenantes, 65 de los cuales provenían de las VP⁽⁵⁾. El foco desencadenante fue ubicado 2-4 cm dentro de alguna de las cuatro VP y se identifica por un electrograma agudo, rápido, que aparecía en promedio 104 ms antes de la onda P ectópica. La ablación por catéter con radiofrecuencia directa del foco abolió la FA. De los 38 pacientes con una ablación inicialmente exitosa, 25 requirieron un segundo procedimiento y 6 requirieron tres procedimientos. Este informe mostró que 28 de estos 38 pacientes no tuvieron recurrencia de la FA en un intervalo de seguimiento promedio de 8 meses. Dado que se necesita mucha paciencia para esperar que aparezca un foco gatillo en alguna de las VP, y que además el paciente típico presenta focos en más de una VP, se diseñó una estrategia de aislamiento de las cuatro VP^(37,38). Esta técnica inicialmente utilizó un abordaje segmentario de ablación en los ostium de las VP, si bien el seguimiento a largo plazo mostró un grado de éxito moderado. En un estudio multicéntrico, las tasas de supervivencia libre de arritmia después de un único procedimiento de ablación con catéter fueron 40%, 37%, y 29% al año, a los dos y cinco años, respectivamente, ocurriendo la mayoría de las recurrencias en los primeros seis meses⁽³⁹⁾. La supervivencia libre de arritmias luego del último procedimiento de ablación con catéter fue 87%, 81%, y 63% a los dos y cinco años, respectivamente⁽³⁹⁾. Informes posteriores sugieren que una estrategia de ablación circunferencial que abarque un área más amplia es más eficaz para prevenir las recurrencias. Muchos laboratorios a nivel mundial han adoptado este enfoque como la técnica estándar para la ablación con catéter de la FA. No obstante ello, cuando se utilizó el aislamiento de las VP (AVP) para tratamiento de la FA paroxística, la eficacia para prevenir recurrencias de FA fue <70%, independientemente de la fuente de energía que se utilizara^(9,40). Las recurrencias de FA luego de AVP habitualmente se deben a la reconexión de la VP, lo que sugiere que la falla no está en la estrategia sino en cómo se la aplica^(41,42). Otros sitios donde se han encontrado focos desencadenantes incluyen la vena cava superior, el ligamento de Marshall, la musculatura del seno coronario, la orejuela de la aurícula izquierda y las paredes de las aurículas derecha e izquierda. En esas localizaciones no cabe esperar que el procedimiento de aislamiento de las VP por sí solo evite las recurrencias de la FA. Si bien se pueden utilizar diferentes tipos de energías de ablación para lograr el aislamiento de las VP^(43,44), la estrategia de base sigue siendo la misma.

Rol de la inervación autonómica en la fibrilación auricular

Hay varias líneas de evidencia que sugieren que el sistema nervioso autónomo cardíaco intrínseco puede intervenir en el inicio y en el mantenimiento de la FA. La estimulación del nervio vago –ya sea en el tronco cervical o desde la arteria pulmonar derecha– acorta el período refractario efectivo (PRE) auricular, un efecto que se puede abolir mediante la ablación con catéter del nervio vago⁽⁴⁵⁾. En un estudio en caninos, la inyección de acetilcolina (AC) o carbamol (CARB) en la almohadilla adiposa epicárdica de la base de la VP superior derecha provocó despolarizaciones espontáneas prematuras, y se observó FA espontánea en cuatro de 11 perros. En siete perros se observó que extraestímulos prematuros únicos inducían FA fácilmente. La FA se mantuvo durante un promedio de 10 minutos (AC) y 38 minutos (CARB), observándose la longitud de ciclo más corta de la FA en la unión de la VP y la aurícula adyacente a la almohadilla adiposa⁽⁴⁶⁾.

En las VP caninas perfundidas, la norepinefrina combinada con acetilcolina mejora la corriente transitoria de Ca^{2+} y la corriente de intercambio de $\text{Na}^+ \text{-Ca}^{2+}$, generando posdespolarizaciones precoces (PDP) y focos rápidos dentro del manguito de la VP⁽⁴⁷⁾. En otro estudio en caninos, la estimulación del nervio autónomico acortó la duración del potencial de acción del manguito de la vena pulmonar de 160 ± 17 a 92 ± 24 ms, $p < 0,01$ y desencadenó disparos rápidos (782 ± 158 lpm) de despolarizaciones precoces en 22 de 28 preparados de VP. El latido espontáneo inicial tuvo un intervalo de acoplamiento de 97 ± 26 msec. El bloqueo de los receptores con atropina o rianodina evitó la descarga en la VP⁽⁴⁸⁾. Se ha demostrado que el ligamento de Marshall constituye un posible lugar de inicio de focos gatillo y que se comunica con el plexo ganglionar izquierdo inferior para modular las interacciones entre el sistema nervioso autónomo cardíaco extrínseco e intrínseco⁽⁴⁹⁾. La estimulación rápida auricular en el conejo lleva rápidamente a un aumento de la actividad del nervio vago y una atenuación de la actividad del nervio simpático⁽⁵⁰⁾. Ambos fenómenos llevan a un acortamiento de la DPA auricular y del período refractario. La densidad de elementos neurales que expresan la proteína 43 asociada al crecimiento (GAP43), acetiltransferasa de colina (ATC) y tirosin hidroxilasa (TH) en la aurícula derecha e izquierda aumenta progresivamente en la FA inducida por una estimulación auricular rápida⁽⁵⁰⁾. Es así que una frecuencia auricular rápida provoca una remodelación autonómica progresiva, manifestada como la aparición de brotes nerviosos, hiperinervación vagal y simpática, respaldando aun más la teo-

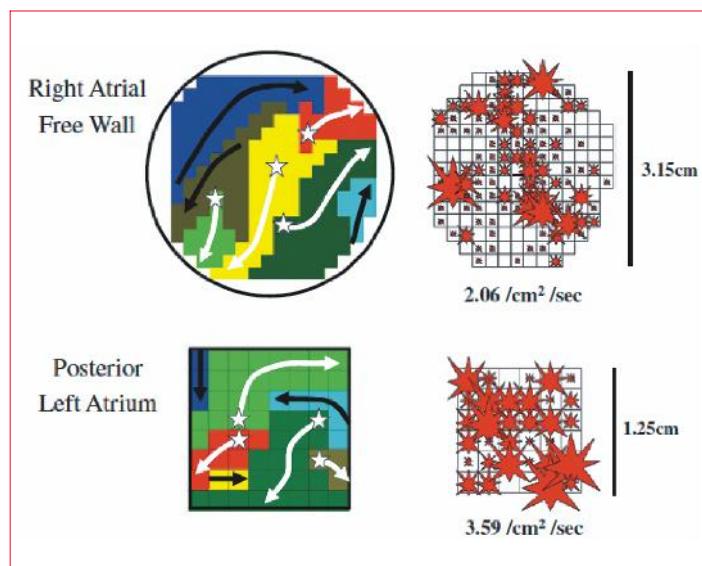


Figura 5. Mapeo epicárdico en un paciente con fibrilación auricular persistente de larga data con cirugía de la válvula mitral. A izquierda se registran dos instantáneas de la activación de la pared libre de la aurícula derecha y la posterior de la aurícula izquierda. Obsérvese que hay múltiples ondas de activación al mismo tiempo en el epicardio. A derecha se grafica la incidencia y la aparición espacial de la salida epicárdica por la aurícula derecha (arriba) y la aurícula izquierda (abajo); el tamaño de las marcas rojas indican la frecuencia de salidas registrados en una ventana de 12 segundos. Reproducido con permiso de ⁽⁵¹⁾.

ría del papel de la remodelación autonómica en el mantenimiento de la FA. Se ha observado un aumento similar de la actividad vagal con acortamiento de la DPA auricular en el modelo canino de FA inducida por estimulación⁽⁵¹⁾. La inducción de reflejos vagales durante el aislamiento circunferencial de las VP se ha reportado que mejora los resultados en términos de recurrencia de la FA⁽⁷⁾. En un ensayo clínico aleatorizado que comparó el aislamiento de las VP contra el aislamiento de las VP más ablación sobre los ganglios autonómicos se vio que el enfoque combinado mejoraba significativamente los resultados a largo plazo de la ablación con catéter⁽¹²⁾.

Mecanismos de generación de formas más persistentes de fibrilación auricular

Es probable que las formas persistentes de fibrilación se mantengan por reentrada. Del trabajo de Cox y colegas^(3,4), surge que la creación de múltiples líneas de bloqueo de la conducción con una técnica de cortar y coser es un tratamiento muy efectivo incluso para las formas más duraderas de FA, con 89% de pacientes libres de FA a cinco años sin medicación antiarrítmica y 98% con medicación⁽⁴⁾. Esta técnica consiste en practicar una gran incisión que circunde las cuatro VP, así como la creación de cicatrices que unan la barrera de las VP al anillo de la mitral, atravesando el techo de la aurícula izquierda, una línea a través del tabique interauricular, y

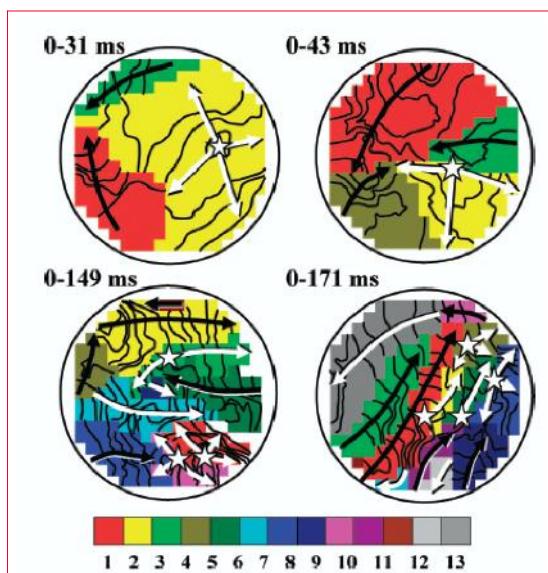


Figura 6. Mapas de ondas (diámetro 3,6 cm) de cuatro pacientes con fibrilación auricular persistente de larga data registradas en la pared lateral de la aurícula izquierda (arriba) y la porción media de la aurícula derecha (abajo). Al lado de los mapas se muestran las ventanas de tiempo. Las diferentes ondas de fibrilación se representan con colores según la secuencia de su aparición. Las flechas indican las principales trayectorias de las ondas. Los sitios de salida epicárdicos están indicados con asteriscos blancos y las flechas blancas indican la difusión de la activación. Arriba, a izquierda, difusión radial de la activación; en los otros ejemplos se bloqueó la conducción de salida epicárdica en una o más direcciones. Los isocrónicos se trazan a intervalos de 5 milisegundos. Reproducido con permiso de ⁽⁵⁸⁾

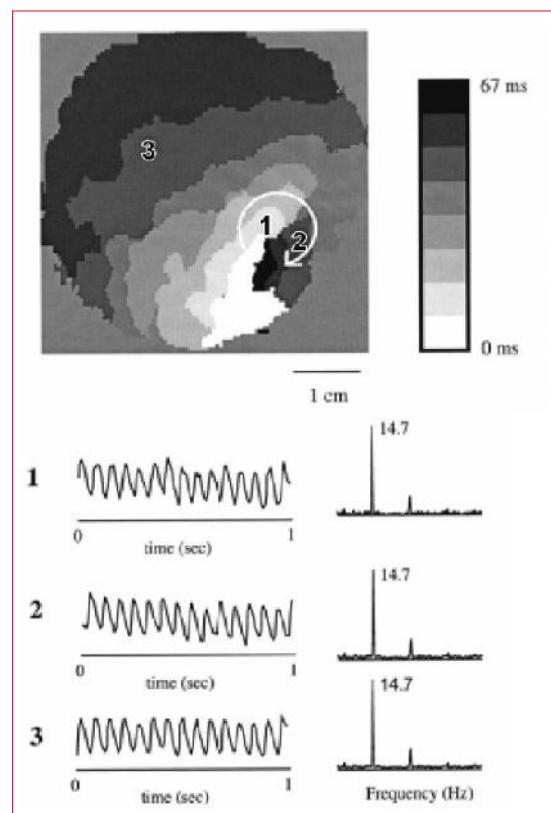


Figura 7. Evidencia de una onda espiral con mapeo óptico de la orejuela auricular izquierda con vórtice de rotación en sentido horario (panel superior). Se muestran potenciales de acción ópticos de tres sitios con la misma frecuencia. Reproducido con permiso de ⁽⁶⁰⁾

líneas en la aurícula derecha. La estrategia se basa en los resultados de mapeos intraoperatorios que sugieren que la mayoría de los pacientes con formas persistentes de FA tienen por lo menos dos circuitos macrorreentrantes que conducen simultáneamente. Creando líneas de bloqueo de conducción con distancias de separación no mayores de 6 cm, el procedimiento del laberinto pretende evitar que se sostengan los grandes circuitos macrorreentrantes^(3,52). Debe admitirse que esta cirugía también aísla efectivamente las VP y la aurícula izquierda posterior. La técnica con catéter más eficaz para la ablación de la FA persistente sigue siendo la que fue diseñada para emular el procedimiento del laberinto de Cox (Maze); utilizando esta técnica, más de 70% de los pacientes mantienen el ritmo sinusal a pesar de no usar mapeo electroanatómico o catéteres irrigados para radiofrecuencia⁽²⁾. En conjunto, estas observaciones sugieren fuertemente que para tratar las formas persistentes de FA en forma eficaz es importante interrumpir los grandes circuitos macrorreentrantes.

Entonces, ¿cuál es el mecanismo por el que se mantiene la FA? El mapeo de la FA humana realiza-

do en el momento de la cirugía cardíaca ha dado una visión panorámica de la FA persistente de larga data que refuerza el concepto de múltiples ondas de reentrada tanto en la aurícula derecha como izquierda^(53,54). El mapeo simultáneo endo y epicárdico en el modelo de FA en la cabra muestra un alto grado de disociación endo-epicárdica^(55,56). En otro estudio de 24 pacientes con FA de larga data y 25 pacientes con FA inducida a quienes se les hizo mapeo epicárdico en el momento de la cirugía cardíaca, la incidencia de ondas de fibrilación focal en la aurícula derecha fue casi cuatro veces mayor en los pacientes con FA persistente de larga data que en los que presentan FA inducida en agudo⁽⁵⁷⁾. Este hallazgo es congruente con que los efectos de remodelación auricular que aparecen en la FA persistente de larga data apoyan el enlentecimiento de la conducción y el mantenimiento de la reentrada. Estos estudios indican que en pacientes con FA persistente de larga data se pudo registrar un promedio de más de 200 salidas endo y epicárdicas por segundo (figura 5). Si hay una fuente focal (*driver*) que mantiene la FA, el mapeo epicárdico o endocárdico debería mostrar una activación repetitiva en el mismo sitio. Sin

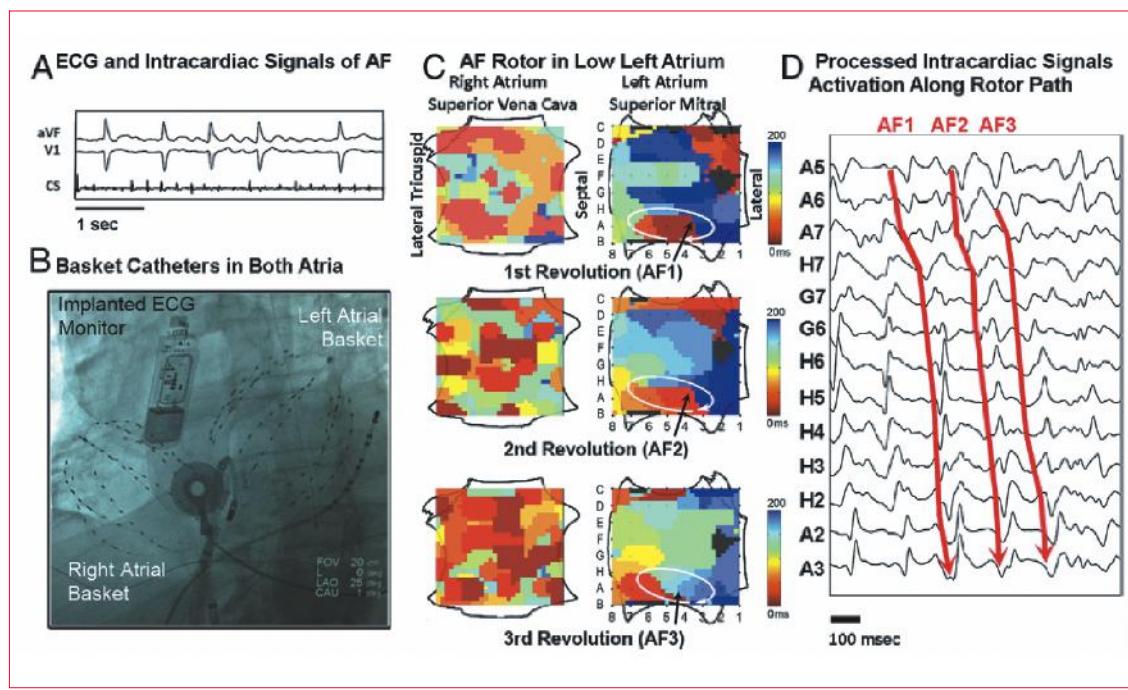


Figura 8. Mapeo con FIRM de las aurículas derecha e izquierda usando un catéter canasta de 64 electrodos. Los tiempos de activación se codifican en rojo a azul, con un rotor que gira en sentido horario (flecha blanca) ubicado en la aurícula izquierda baja. La ablación con catéter en este sitio puso fin a la fibrilación auricular. Reproducido con permiso de ⁽¹³⁾

embargo, durante los estudios de mapeo de los pacientes con FA persistente de larga data, la gran mayoría de los sitios de salida epicárdicos (90,5%) no fueron repetitivos y ocurrieron como acontecimientos aislados (figura 6). Se registró un sitio de salida repetitivo (dos ciclos seguidos) solo en 7% y únicamente en 1,6% se registraron tres ciclos repetitivos. Estos estudios, por lo tanto, no respaldan el concepto de que haya un pequeño foco impulsor que mantenga la FA⁽⁵⁸⁾.

En contraste con estos estudios de mapeo epicárdico en los pacientes con FA persistente de larga data hay evidencia experimental de que la FA puede mantenerse simplemente con uno o unos pocos focos impulsores localizados (figura 7)^(59,60). Este concepto sugiere que puede haber un “rotor madre” que rotando a una frecuencia muy alta mantiene la FA y se descompone en múltiples pequeñas ondas. En 1992, en un preparado de aurícula derecha canina aislada, Schuessler demostró que la acetilcolina podía convertir una FA inducida con múltiples pequeñas ondas en un único foco sostenido que rota rápidamente⁽⁶¹⁾. El concepto de los rotores consiste en la existencia de ondas en espiral que rotan en torno a un vórtice de un núcleo de células excitables, pero no excitadas, conocido como una singularidad de fase⁽⁶²⁾. Estas ondas en espiral pueden estar estacionarias o ir a la deriva por el miocardio. En el corazón de oveja aislado con FA inducida se ha demostrado un gradiente de frecuencias de izquierda a derecha que sugiere que un rotor que

rota a una frecuencia más rápida (dominante) en la aurícula izquierda impulsaba la FA, en tanto que la aurícula derecha, más lenta, se activaba pasivamente⁽⁶³⁾. Basándose en estas observaciones, se ha propuesto el concepto de un rotor madre con una frecuencia dominante como impulsor de la FA humana. Utilizando un catéter canasta con 64 electrodos para mapeo de ambas aurículas, en el ensayo CONFIRM, Narayan y colaboradores aplicaron un software patentado para registrar los electrogramas de 92 pacientes con FA (figura 8)⁽¹³⁾. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a la ablación guiada por FIRM* (Impulso Focal y Modulación del Rotor) o aislamiento convencional de las VP. Se registraron rotores focales en 97% de los pacientes, con una media de $2,1 \pm 1$ rotor por paciente. Estos rotores se mantuvieron estables durante por lo menos 10 minutos o más en cada paciente. En el grupo de ablación guiada por FIRM, la ablación con catéter de los rotores puso fin a la FA en 56% de los pacientes comparado con solo 20% en el grupo de ablación convencional. En el seguimiento, 82% de los pacientes con ablación guiada por FIRM se mantuvieron libres de FA, contra 45% en el grupo de ablación convencional.

Hay varios aspectos que siguen preocupando de la estrategia de ablación guiada por FIRM. En pri-

* Focal Impulse and Rotor Modulation

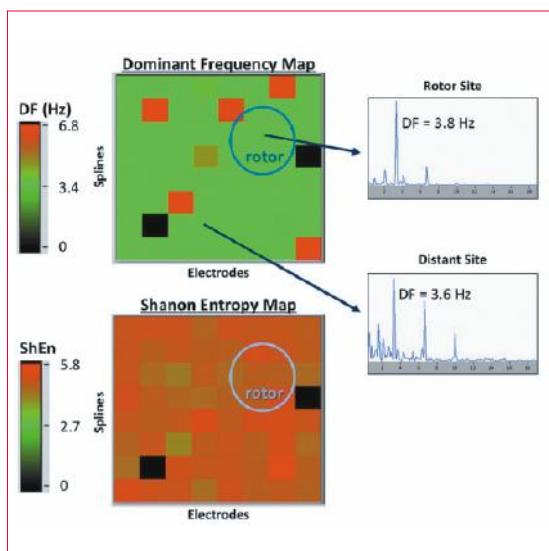


Figura 9. Procesamiento *offline* de la frecuencia dominante (panel superior) y entropía de Shannon (panel inferior) no demuestra correlación entre el sitio de un rotor identificado por mapeo de FIRM y las aurículas circundantes. Reproducido con permiso de (14)

mer lugar, el catéter canasta de 64 polos no tiene la forma adecuada para registrar la activación de la aurícula izquierda. Si bien los mapas se presentan en grillas rectangulares de 8x8, esta presentación distorsiona mucho y simplifica excesivamente la compleja forma tridimensional de ambas aurículas. Además, los rotores identificados con el software patentado han sido difíciles de reproducir⁽¹⁴⁾. Entre los 24 pacientes sometidos a ablación guiada con FIRM en un centro, el catéter canasta resultó estar a 1 cm o menos de la pared de la aurícula izquierda solo en 54% del área de la superficie de la aurícula izquierda. El procesamiento *offline* de los electrogramas registrados no reveló diferencias entre los sitios de los supuestos rotores identificados por el programa FIRM y los sitios lejanos en términos de la frecuencia dominante o entropía de Shannon (figura 9)⁽¹⁴⁾. Se observó terminación de la FA en solo uno de 24 pacientes con ablación en el sitio de los rotores identificados con FIRM. La conclusión de este estudio fue que un catéter canasta no lograba cubrir adecuadamente la superficie de la aurícula izquierda, que los mapas de FIRM no presentan características electrofisiológicas claramente definidas, y que la ablación de los rotores identificados con FIRM rara vez pone fin a la FA⁽¹⁴⁾. Queda por verse si estas observaciones son avaladas por estudios futuros.

Conclusiones

Es probable que haya varios mecanismos importantes que inicien y mantengan la FA. Claramente, la remodelación estructural, autonómica y electrofi-

siológica de las aurículas son determinantes importantes de la progresión de las formas paroxísticas a las persistentes de esta arritmia. La importancia que tienen los focos desencadenantes en las venas torácicas (incluyendo las VP, la vena cava superior, el ligamento de Marshall y la musculatura del seno coronario) como iniciadores de la FA está fuera de dudas. La evidencia actual está a favor de la hipótesis de múltiples pequeñas ondas en las formas más avanzadas de FA sugiriendo que es improbable que la ablación limitada de los rotores sea eficaz en muchos pacientes. La alta tasa de éxito de una participación mucho más agresiva de las aurículas, que impide la propagación de circuitos reentrantes más grandes, también apoya la hipótesis de las múltiples pequeñas ondas. Es probable que la razón por la cual la ablación con catéter ha llegado a un techo de aproximadamente un 70% de éxito esté vinculada con los múltiples mecanismos que podrían estar involucrados en los diferentes individuos.

Bibliografía

1. Haïssaguerre M, Marcus FL, Fischer B, Clémenty J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5(9):743-51.
2. Swartz JF, Silvers J, Patten L, Cervantez D. A catheter based curative approach to atrial fibrillation in humans [Abstract]. *Circulation* 1994;90 Suppl 1:335
3. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(3):406-26.
4. Cox JL, Boinneau JP, Schuessler RB, Kater KM, Lappas DG. Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1993;56(4):814-23.
5. Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi T, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339(10):659-66.
6. Pappone C, Rosani S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102(21):2619-28.
7. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after

- circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 2004;109(3):327-34.
8. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. N Engl J Med 2006;354(9):934-41
9. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation of persistent atria fibrillation. N Engl J Med 2015; 372(19):1812-22.
10. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. J Am Coll Cardiol 2004;43(11):2044-53.
11. Providência R, Lambiase PD, Srinivasan N, Ganesha Babu G, Bronis K, Ahsan S, et al. Is There Still a Role for CFAE Ablation in Addition to Pulmonary Vein Isolation in Patients with Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation? A Meta-Analysis of 1,415 Patients. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015 Jun 16. pii: CIRCEP.115.003019. [Epub ahead of print].
12. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giatzoglou E, Siontis GC, Po SS, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol 2013;62(24):2318-25.
13. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumaa K, Clopton P, Rappel W-J, Miller JM. Treatment of Atrial Fibrillation by the Ablation of Localized Sources CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) Trial. J Am Coll Cardiol 2012;60(7): 628-36.
14. Benharash P, Buch E, Frank P, Share M, Tung R, Shivkumar K, et al. Quantitative analysis of localized sources identified by focal impulse and rotor modulation mapping in atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015;8(3):554-61.
15. Cochet H, Mouries A, Nivet H, Sacher F, Derval N, Denis A, et al. Age, atrial fibrillation, and structural heart disease are the main determinants of left atrial fibrosis detected by delayed-enhanced magnetic resonance imaging in a general cardiology population. J Cardiovasc Electrophysiol 2015;26(5):484-92.
16. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications. Circ Arrhythm Electrophysiol 2008;1(1): 62-73.
17. Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, Yeh YH. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. Physiol Rev 2007;87(2):425-56.
18. Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, Nattel S. Tachycardia-induced changes in Na⁺ current in a chronic dog model of atrial fibrillation. Circ Res 1997;81(6):1045-52.
19. van der Velden HM, Ausma J, Rook MB, Hellmons AJ, van Veen TA, Allessie MA, et al. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. Cardiovasc Res 2000;46(3):476-6.
20. Jalife J, Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. Trends Cardiovasc Med 2015;25(6): 475-84. doi: 10.1016/j.tcm.2014.12.015.
21. Kim YM, Kattach H, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM, Casadei B. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. J Am Coll Cardiol 2008;51(1):68-74. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.085
22. Yeh YH, Kuo CT, Chang GJ, Qi XY, Nattel S, Chen WJ. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 mediates the differential responsiveness of atrial versus ventricular fibroblasts to transforming growth factor-β. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013;6(4):790-98. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000338.
23. Reilly SN, Jayaram R, Nahar K, Antoniades C, Verheule S, Channon KM, et al. Atrial sources of reactive oxygen species vary with the duration and substrate of atrial fibrillation: implications for the antiarrhythmic effect of statins. Circulation 2011;124(10):1107-17. doi: 10.1161/CIRCULATION AHA.111.029223
24. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2012;60(22): 2263-70. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.063.
25. Lindner D, Zietsch C, Tank J, Sossalla S, Fluschnik N, Hinrichs S, et al. Cardiac fibroblasts support cardiac inflammation in heart failure. Basic Res Cardiol 2014;109(5):428. doi: 10.1007/s00395-014-0428-7.
26. Qi XY, Yeh YH, Xiao L, Burstein B, Maguy A, Chartier D, et al. Cellular signaling underlying atrial tachycardia remodeling of L-type calcium current. Circ Res 2008;103(8):845-54. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.175463.
27. Kneller J, Zou R, Vigmond EJ, Wang Z, Leon LJ, Nattel S. Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two-dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties. Cir Res 2002;90(9):E73-87.
28. Yeh Y-H, Lemola K, Nattel S. Vagal atrial fibrillation. Acta Cardiol Sin 2007;23: 1-12.
29. Jalife J, Delmar M, Anumonwo J, Berenfeld O, Kalifa J. Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician. 2nd ed. NY: Blackwell;2009

30. Greiser M, Kurfant BG, Williams GS, Voigt N, Harks E, Dibb KM, et al. Tachycardia-induced silencing of subcellular Ca²⁺ signaling in atrial myocytes. *J Clin Invest* 2014;124(11):4759-772.
31. Lu Y, Zhang Y, Wang N, Pan Z, Gao X, Zhang F, et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122(23):2378-87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958967.
32. Voigt N, Traush A, Knaut M, Matschke K, Varró A, Van Wagoner DR, et al. Left-to-right atrial inward rectifier potassium current gradients in patients with paroxysmal versus chronic atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3(5):472-80. doi: 10.1161/CIRCEP.110.954636.
33. Martins RP, Kaur K, Hwang E, Ramirez RJ, Willis BC, Filgueiras-Rama D, et al. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014;129(14):1472-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004742.
34. Li D, Melnyk P, Feng J, Wang Z, Petrecca K, Shrier A, et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation* 2000;101(22):2631-8.
35. Gaborit N, Steenman M, Lamirault G, Le Meur N, Le Bouter S, Lande G, et al. Human atrial ion channel and transporter subunit gene expression remodeling associated with valvular heart disease and atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112(4): 471-81.
36. Yeh YH, Wakili R, Qi XY, Chartier D, Boknik P, Kääb S, et al. Calcium-handling abnormalities underlying atrial arrhythmogenesis and contractile dysfunction in dogs with congestive heart failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1(2):93-102.
37. Haïssaguerre M, Shah D, Jais P, Hosini M, Yamane T, Deisenhofer I, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102(20):2463-5.
38. Shah DC, Haïssaguerre M, Jais P. Current perspectives on curative catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart* 2002;87(1):6-8.
39. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011;57(2):160-6. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.061.
40. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303(4):333-40.
41. Nanthakumar K, Plumb VG, Epstein AE, Veenhuyzen GD, Link D, Kay GN. Resumption of electrical conduction in previously isolated pulmonary veins: rationale for a different strategy? *Circulation* 2004;109(10):1226-9.
42. Akoum N, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Cates J, Marchlinski F, et al. MRI Assessment of Ablation-Induced Scarring in Atrial Fibrillation: Analysis from the DECAAF Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26(5):473-80.
43. Fürnkranz A, Brugada J, Albenque JP, Tondo C, Bestehorn K, Wegscheider K, et al. Rationale and Design of FIRE AND ICE: A multicenter randomized trial comparing efficacy and safety of pulmonary vein isolation using a cryoballoon versus radiofrequency ablation with 3D-reconstruction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25(12):1314-20.
44. Aryana A, Singh SM, Kowalski M, Pujara DK, Cohen AI, Singh SK, et al. Acute and Long-Term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Using the Second-Generation Cryoballoon versus Open-Irrigated Radiofrequency: A Multicenter Experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26(8):832-9. doi: 10.1111/jce.12695.
45. Schauerte P, Scherlag BJ, Patterson E, Scherlag MA, Matsudaria K, Nakagawa H, et al. Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiological role of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12(5):592-9.
46. Po SS, Scherlag BG, Yamanashi WS, Edwards J, Zhou J, Wu R, et al. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm* 2006;3(2): 201-8.
47. Patterson E, Lazzara R, Szabo B, Liu H, Tang D, Li YH, et al. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca²⁺ transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(6): 1196-206.
48. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by *in vitro* autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm* 2005;3(6):624-31.
49. Lin J, Scherlag BJ, Niu G, Lu Z, Patterson E, Liu S, et al. Autonomic elements within the ligament of Marshall and inferior left ganglionated plexus mediate functions of the atrial neural network. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20(3):318-24.
50. Zhang L, Po SS, Wang H, Scherlag BJ, Li H, Sun J, et al. Autonomic remodeling: How atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the first 24 hours. *J Cardiovasc Pharmacol*. Epub ahead of print 2015 May 9.
51. Allessie M, de Groot N. Wave-Mapping as a Guide for Ablation of Atrial Fibrillation A Daydream?. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(6):1056-8.

52. **Yu L, Scherlag BJ, Sha Y, Li S, Sharma T, Nakagawa H, et al.** Interactions between atrial electrical remodeling and autonomic remodeling: how to break the vicious cycle. *Heart Rhythm* 2013;9(5):804-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.12.023.
53. **Cox JL.** A brief overview of surgery for atrial fibrillation. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3(1):80-8. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.01.05.
54. **Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA.** High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;89(4):1665-80.
55. **Allessie MA, de Groot N, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, et al.** Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3(6):606-15.
56. **Eckstein J, Maesen B, Linz D, Zeemering S, van Hunnik A, Verheule S, et al.** Time course and mechanisms of endo-epicardial electrical dissociation during atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res* 2011;89(4):816-24.
57. **Eckstein J, Zeemering S, Linz D, Maesen B, Verheule S, van Hunnik A, et al.** Transmural conduction is the predominant mechanism of breakthrough during atrial fibrillation: evidence from simultaneous endo-epicardial high-density activation mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(2):334-41. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000342.
58. **de Groot NM, Houben RP, Smeets JL, Boersma E, Schotten U, Schalij MJ, et al.** Electropathological substrate of longstanding persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: epicardial breakthrough. *Circulation* 2010;122(17):1674-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910901.
59. **Allessie M, de Groot N.** CrossTalk opposing view: Rotors have not been demonstrated to be the drivers of atrial fibrillation. *J Physiol* 2014;592(Pt 15):3167-70. doi: 10.1113/jphysiol.2014.271809.
60. **Mandapati R, Skanes A, Berenfeld O, Chen J, Jalife J.** Stable fibrillation by microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;101(2):194-9.
61. **Jalife J, Berenfeld O, Mansour M.** Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54(2):204-16.
62. **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):1254-67.
63. **Gray RA, Jalife J, Panfilov AV, Baxter WT, Cabo C, Davidenko JM, et al.** Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science* 1995;270(5239):1222-3; author reply 1224-5.
64. **Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, Chen J, Samie FH, Jalife J.** Left to right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2001;103(21):2631-6.
65. **Skanes AC, Mandapati R, Berenfeld O, Davidenko JM, Jalife J.** Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 1998;98(12):1236-48.
66. **Vaquero M, Calvo D, Jalife J.** Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm* 2008;5(6):872-9.