

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Vulnerabilidad intrínseca del miocardio auricular como mecanismo de génesis de fibrilación auricular en el síndrome de Wolff-Parkinson-White

Intrinsic vulnerability of the atrial myocardium as genesis mechanism of atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome

***Centurión OA**

Departamento de Cardiología. Primera Cátedra de Clínica Médica. Hospital de Clínicas.
Universidad Nacional de Asunción. Paraguay
División de Arritmias, Sanatorio Migone-Battilana. Asunción, Paraguay

RESUMEN

Los investigadores que describieron por primera vez el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) ya reconocieron la existencia de una asociación de ésta entidad con la fibrilación auricular (FA). Se han documentado episodios de FA hasta en un 30% de los pacientes con síndrome de WPW. Diversas modificaciones histológicas y electrofisiológicas del miocardio auricular, tales como, cambios fibrodegenerativos, aumento en la dispersión de los períodos refractarios, retardo en la conducción de los impulsos, conducción anisotrópica, e interacción con el sistema nervioso autónomo, se encuentran asociadas a la inducción, generación y persistencia de la FA. Mediante la estimulación auricular programada con extraestímulo simple durante el estudio electrofisiológico se pueden inducir varios parámetros de vulnerabilidad auricular aumentada. Por ejemplo, la actividad auricular repetitiva, la actividad auricular fragmentada, y el retardo en la conducción interauricular inducidos por un extraestímulo temprano en diástole en pacientes que poseen anomalías electrofisiológicas del miocardio auricular, han sido utilizados como indicadores de vulnerabilidad auricular y como requisitos importantes para la génesis de la reentrada, y por ende, de la FA. Los pacientes con síndrome de WPW y FA paroxística poseen un número significativamente mayor de electrogramas auriculares anormalmente fragmentados y prolongados y una anomalía electrofisiológica del músculo auricular significativamente mayor que los pacientes con síndrome de WPW sin FA paroxística. Estos resultados claramente demuestran que el miocardio auricular patológico y la vulnerabilidad intrínseca del miocardio auricular juegan un papel muy importante en el desarrollo de la FA en pacientes con el síndrome de WPW.

Palabras clave: vulnerabilidad auricular, síndrome de WPW, electrograma auriculares anormales.

ABSTRACT

The researchers that described Wolff-Parkinson White (WPW) syndrome for the first time already recognized the existence of an association of this syndrome with atrial fibrillation (AF). AF episodes have been documented in 30% of patients with WPW syndrome. Several histological and electrophysiological modifications of the atrial myocardium such as fibrodegenerative changes, increased dispersion of the refractory periods, delay of the impulse conduction, anisotropic conduction and interaction with the autonomic nervous

**Autor Correspondiente: Prof. Dr. Osmar Antonio Centurión, MD, PhD, FACC. Profesor Titular de Medicina Interna. Jefe, Departamento de Cardiología. Primera Cátedra de Clínica Médica. Hospital de Clínicas, Universidad Nacional de Asunción. Dr. Montero y Lagerenza
Email: osmarcenturion@hotmail.com Tel/Fax: 595-21-480806
Fecha de recepción: Julio de 2012; Fecha de aceptación: Octubre de 2012*

system have been found associated with the induction, generation and persistence of AF. Through the programmed atrial stimulation with single extrasystole during the electrophysiological study several parameters of increased atrial vulnerability can be induced. For example, the repetitive atrial activity, the fragmented atrial activity and the delay in the interatrial conduction induced by an early extrastimulus in diastole in patients with electrophysiological abnormalities of the atrial myocardium have been used as indicators of atrial vulnerability and as important requirements of the reentry genesis and therefore of the AF. The patients with WPW syndrome and paroxysmal AF have a significantly higher number of abnormally prolonged and fragmented atrial electrograms and a significantly higher electrophysiological abnormality of the atrial muscle than patients with WPW syndrome without paroxysmal AF. These results clearly demonstrate that the pathological atrial myocardium and the intrinsic vulnerability of the atrial myocardium play an important role in the development of AF in patients with WPW syndrome.

Keywords: atrial vulnerability, Wolff-Parkinson-White syndrome, abnormal atrial electrogram.

INTRODUCCIÓN

Con relativa frecuencia se observa una muerte súbita en deportistas profesionales. Es realmente impactante, asombrosa, y muy emotiva la caída brusca de un atleta saludable en pleno juego competitivo. La transformación de una taquicardia paroxística supraventricular benigna a una letal fibrilación auricular paroxística en presencia de un haz anómalo de Kent (HA) puede truncar y terminar con la vida joven de un ser humano sin cardiopatía orgánica. El desenlace fatal depende de varios factores que involucran a las propiedades electrofisiológicas del HA y del miocardio auricular. En el primer siglo de la era común un célebre filósofo romano llamado Séneca escribió estas palabras realistas: "La muerte es algunas veces un castigo, a menudo un regalo, y para muchos un favor".

Es evidente que la muerte acaecida a un joven sano, sin cardiopatía orgánica demostrable, que se encuentra aún en etapa de formación y con toda una vida por delante que desarrollar, no puede ser un regalo, un favor o un alivio jamás. Es una desgracia inconcebible e incomprensible para el entorno familiar y social. Esto se torna aún más doloroso y la impotencia se exagera al saber que se trata de una muerte que podría haber sido evitada.

Diversas modificaciones histológicas y electrofisiológicas del miocardio auricular, tales como, cambios fibrodegenerativos, aumento en la dispersión de los períodos refractarios, retardo en la conducción de los impulsos, conducción anisotrópica, e interacción con el sistema nervioso autonómico, se encuentran asociadas a la inducción, generación y persistencia de la fibrilación auricular (FA) (1-6). Mediante la estimulación auricular programada con extraestímulo simple durante el estudio electrofisiológico se pueden obtener varios parámetros electrofisiológicos de vulnerabilidad auricular aumentada. La actividad auricular repetitiva (RAF) inducida por un extraestímulo temprano en diástole mediante estimulación auricular programada en pacientes que poseen anomalías electrofisiológicas del miocardio auricular, ha sido utilizada por algunos investigadores como un indicador de vulnerabilidad auricular (1-3). Esta actividad auricular repetitiva en el sitio de estimulación puede inducir un importante retardo en la conducción y dispersión de los períodos refractarios y desencadenar un episodio de FA sostenida (4). Cuando un extraestímulo simple se introduce tempranamente en diástole, el electrograma auricular puede ensancharse en ciertos pacientes. Esta actividad auricular fragmentada (FAA) se puede considerar como un índice clínico en la predicción del desarrollo de FA (5-12). El retardo en la conducción intra o interauricular es considerado como uno de los requisitos más importantes para la génesis de la reentrada, y por ende, de la FA y/o aleteo auricular

(9, 13-18).

Los investigadores que describieron por primera vez el síndrome de WPW ya reconocieron la existencia de una asociación de ésta entidad con la FA (19). Se han documentado episodios de FA hasta en un 30% de los pacientes con síndrome de WPW (20-24). Los pacientes con pre-excitación manifiesta que tienen episodios espontáneos de FA presentan una mayor incidencia de inducción de FA mediante estimulación auricular programada. Además, presentan un predominio de actividad simpática en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca que se relaciona con una longitud de ciclo más corta de la taquicardia ortodrómica e intervalos RR pre-excitados más cortos durante la FA. El desarrollo y el mantenimiento de la FA están asociados a un proceso de remodelamiento auricular producido por cambios en la estructura cardíaca, en la funcionalidad y en las propiedades electrofisiológicas del miocardio auricular (25). El proceso de remodelamiento esta asociado a la secuencia de activación auricular y una frecuencia auricular anormal. Los cambios en la distribución espacial y dispersión local de los períodos refractarios auriculares pueden potencialmente explicar el aumento en la susceptibilidad a desarrollar FA (26). Se han descrito además diversas alteraciones en las propiedades electrofisiológicas auriculares como causas de FA. Se ha demostrado una prolongación de los intervalos de conducción intra-auricular, un acortamiento de los períodos refractarios, electrogramas auriculares anormalmente fraccionados y prolongados, lo cual sugiere que las anomalías auriculares juegan también un papel importante en el desarrollo de FA (27-29). Además, se postula también, la presencia de múltiples haces anómalos como sustrato anatómico predisponente al desarrollo de FA.

Como hemos mencionado, existen múltiples y diversos factores que pueden predisponer al desarrollo de episodios de FA en el síndrome de WPW. Si bien, las propiedades electrofisiológicas del HA de Kent juegan un papel fundamental en la génesis de FA en el síndrome de WPW, la intención de este artículo es describir los mecanismos envueltos en la génesis de la FA paroxística en el síndrome de Wolff-Parkinson-White, poniendo un énfasis particular en la vulnerabilidad intrínseca del miocardio auricular.

Vulnerabilidad intrínseca del miocardio auricular

La FA no es un proceso homogéneo en su aspecto electrofisiológico. Existen diversos factores electrofisiológicos predisponentes al desarrollo de episodios agudos de FA en el síndrome de WPW. Estos parámetros electrofisiológicos proporcionan el terreno necesario para que se desencadenen los mecanismos de reentrada. Despolarizaciones auriculares prematuras que ocurren en un momento crítico dentro del período refractario relativo cuando existe una dispersión inhomogénea de la refractariedad y de la conducción pueden desencadenar una serie de respuestas auriculares que determinan la vulnerabilidad auricular.

La FA es la más común de las taquiarritmias que afectan al hombre, y es primordialmente una enfermedad de la senectud. Aproximadamente, más de la mitad de los pacientes con FA tienen más de 75 años. Se encuentra asociada a una serie de condiciones potencialmente adversas, como embolias sistémicas, accidentes isquémicos cerebro-vasculares, cardiomiopatía mediada por taquicardia, etc. Esta es una arritmia que ocasiona una morbilidad-mortalidad sustancial y cuyo manejo terapéutico actual dista mucho de ser satisfactorio. La FA ha sido objeto de un interés cada vez más creciente y de una intensa investigación clínica y experimental. Es una arritmia que provoca una pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular, además de una contracción ventricular irregular y una respuesta ventricular inapropiadamente rápida (1). El adecuado manejo clínico de la FA requiere del análisis exhaustivo de un delicado balance entre los riesgos y beneficios. A pesar de que se puede establecer una estrategia terapéutica generalizada, los cálculos del riesgo-beneficio son probablemente altamente específicos para cada paciente en forma individual.

Mediante la estimulación rápida incremental y la estimulación programada con extraestímulos auriculares y ventriculares durante el estudio electrofisiológico, es posible determinar las características electrofisiológicas del circuito de reentrada, del miocardio auricular, y el riesgo de mortalidad que tiene un paciente portador de un HA auriculo-ventricular. Múltiples estudios experimentales han demostrado que la FA no es un proceso homogéneo en su aspecto electrofisiológico. Existen diversos factores predisponentes, los cuales pueden proporcionar el terreno necesario para que esta taquiarritmia se desencadene. La FA en los pacientes con síndrome de WPW esta asociada con ciertas características que se detallan en la tabla 1 (21-24). Se ha observado que la FA en algunos pacientes añosos estaba asociada a una pérdida de fibras musculares en el nódulo sinoauricular y sus cercanías sin una clara causa patológica (1). Se demostró que la pérdida de fibras musculares con la edad avanzada estaba acompañada de un aumento en el tejido fibroso tanto en el nódulo sinoauricular como en los tractos internodales (2-4). En un trabajo de investigación histológica se sugirió fuertemente que la pérdida de fibras musculares y el aumento de la fibrosis en la aurícula es un lento pero continuo proceso que empieza en la sexta década de la vida (3). Los pacientes añosos están particularmente predispuestos a desarrollar episodios de FA y los cambios que experimenta el miocardio auricular con el correr de los años puede ser un factor contribuyente para la aparición de éste fenómeno.

Tabla 1. Características de la FA en los pacientes con síndrome de WPW

1	Las frecuencias cardiacas de la taquicardia recíproca son más altas que en los pacientes con síndrome de WPW que no desarrollan FA.
2	Los períodos refractarios de la vía accesoria son más cortos.
3	La conducción intra-auricular es más lenta.
4	Presentan más enfermedad cardiaca estructural.
5	Tienen mayor incidencia de edad más avanzada.
6	Tienen una mayor incidencia de inducción de FA mediante estimulación auricular programada.
7	Tienen un predominio de actividad simpática en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.
8	Poseen una longitud de ciclo más corta de la taquicardia ortodrómica.
9	Poseen intervalos RR pre-excitados más cortos durante la FA.

Los electrogramas auriculares anormales registrados durante ritmo sinusal mediante el mapeo endocárdico por catéter de la aurícula derecha, indican una actividad eléctrica local y continúa relacionada a una conducción anisotrópica, inhomogénea y retardada a través de un miocardio auricular patológico (9-11). El estudio histológico de los tejidos auriculares que presentaban electrogramas endocárdicos anormales consiste en fibras musculares ampliamente separadas y distorsionadas por tejido conjuntivo, lo cual resulta en una disminución de las conexiones intercelulares y por ende, en un aumento de la resistencia al flujo de corriente y a una conducción lenta (12-14).

La habilidad de realizar un mapeo endocárdico auricular permite evaluar defectos en la conducción auricular, así como la secuencia de activación auricular anterógrada o retrógrada en pacientes con arritmias supraventriculares. El mapeo endocárdico auricular constituye parte de la rutina electrofisiológica en la evaluación de pacientes con taquicardia supraventricular y el síndrome de WPW (15-19). El procedimiento permite localizar el sitio de inserción de las vías accesorias auriculoventriculares y precisar qué función cumple en el inicio y mantenimiento de la arritmia. El mapeo endocárdico auricular proporciona un método reproducible en el análisis de las conducciones intra e interauricular (20), ventriculo-auricular (21), e intraventricular en el ser humano (22-24).

Nosotros hemos demostrado, mediante el mapeo endocárdico auricular en ritmo sinusal, que los electrogramas auriculares anormales y fraccionados son característicos de la

fibrilación auricular paroxística, ya sea idiopática o en asociación con otras patologías como, la enfermedad del nódulo sinusal y el síndrome de WPW (30-33). El hallazgo y localización de esta actividad eléctrica inhomogénea y retardada a través de un tejido anisotrópico y desuniforme dentro de la aurícula derecha implica que aquellos pacientes que poseen dicha anomalía electrofisiológica son susceptibles a desarrollar episodios de FA paroxística (figura 1). Por ende, consideramos de suma importancia el hallazgo de electrogramas auriculares anormales, ya que su presencia refleja una zona de conducción lenta dentro de la aurícula propicia para el inicio de arritmias por reentrada.

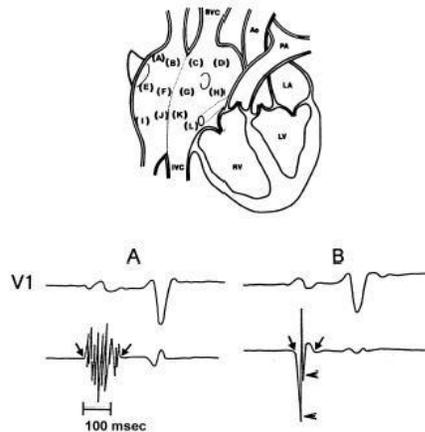


Figura 1. Sitios de mapeo endocárdico auricular. La parte alta de la figura muestra los 12 sitios del mapeo endocárdico de la aurícula derecha.

Los electrogramas endocárdicos auriculares fueron registrados en cada paciente de las zonas anterior, lateral, posterior and media de la parte alta de la aurícula derecha (a,b,c,d), de la zona media (e,f,g,h) y de la zona baja de la aurícula derecha (i,j,k,l). SVC= vena cava superior; IVC= vena cava inferior; Ao= aorta; PA= arteria pulmonar; LA= aurícula izquierda; RV= ventriculo derecho; LV= ventriculo izquierdo.

La parte baja de la figura muestra 2 electrogramas endocárdicos auriculares para comparar un electrograma auricular anormal (A) con 10 deflecciones fragmentadas y una duración de 130 ms, con un electrograma auricular normal (B) con 2 deflecciones fragmentadas y una duración de 80 ms. Reimpreso con permiso de Centurion OA et al. Influence of advancing age on fractionated right atrial endocardial electrograms. Am J Cardiol 2005; 96:239-242.

Las fibras miocárdicas auriculares, obtenidas de pacientes con patología auricular, poseen un elevado potencial de membrana, una depresión de la amplitud máxima del potencial de acción y una disminución de la velocidad de despolarización diastólica (5-7). Estas anomalías electrofisiológicas fueron posteriormente relacionadas a cambios degenerativos en las fibras auriculares (8). Las zonas con fibras musculares pobremente acopladas en tejido auricular patológico con lesiones fibro-degenerativas progresivas pueden conducir a características electrofisiológicas anormales. El acoplamiento eléctrico entre fibras adyacentes se produce con mayor dificultad cuando las fibras miocárdicas se encuentran rodeadas de septos de tejido conjuntivo. Cuando las paredes auriculares se encuentran marcadamente alteradas y distorsionadas por los procesos fibrodegenerativos, la onda de despolarización debe cambiar de dirección frecuentemente de acuerdo a la orientación de las fibras miocárdicas, creando de esta manera sitios de bloqueo de conducción y reentrada.

Estimulación auricular programada: en el estudio electrofisiológico, durante la estimulación auricular programada, extraestímulos son introducidos con un intervalo de acoplamiento en progresiva disminución después de 8 latidos con ciclo básico fijo hasta que el periodo refractario de la aurícula impide la despolarización de la misma. Con un extraestímulo auricular simple introducido temprano en diástole con un intervalo de acoplamiento crítico se pueden obtener varios parámetros electrofisiológicos de

vulnerabilidad auricular aumentada, tales como, actividad auricular repetitiva (RAF), actividad auricular fragmentada (FAA) y retardo en la conducción interauricular (IADC). El intervalo existente entre el intervalo de acoplamiento más largo y el más corto que desencadenó a uno de estos indicadores de vulnerabilidad auricular aumentada se determina "zona". Los pacientes con fibrilación auricular paroxística no solamente tienen una incidencia alta de inducción de estos indicadores sino también una zona de inducción significativamente más amplia que los pacientes control. Por lo tanto, el ensanchamiento de la zona de inducción de RAF, FAA, y IADC está relacionado muy cercanamente a la aparición espontánea de episodios de fibrilación auricular paroxística.

Actividad auricular repetitiva (RAF): la RAF inducida por un extraestímulo temprano en diástole mediante estimulación auricular programada ha sido definida por Wyndham et al (12) como la aparición de dos o más complejos auriculares sucesivos con un ciclo de retorno de <250 ms y un subsiguiente ciclo de longitud de <300 ms (Figura 2). La RAF inducida en pacientes que poseen anomalías electrofisiológicas del miocardio auricular, ha sido utilizada por algunos investigadores como un indicador de vulnerabilidad auricular (1-3). Esta RAF en el sitio de estimulación puede inducir un importante retardo en la conducción y dispersión de los períodos refractarios y desencadenar un episodio de fibrilación auricular sostenida (4).

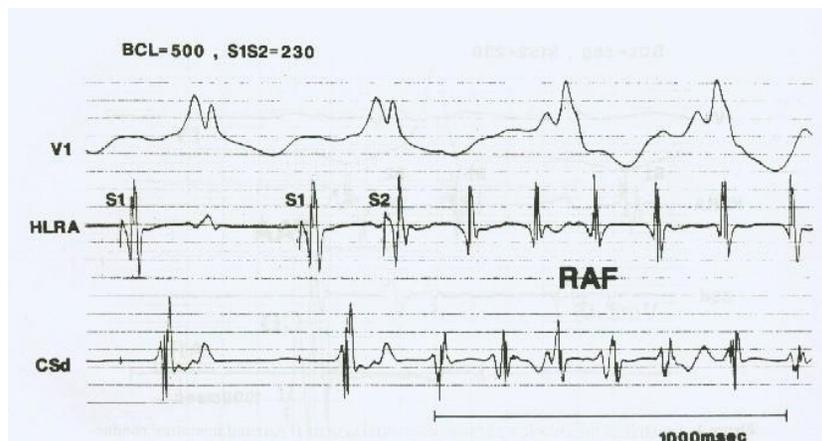


Figura 2. Inducción de la actividad auricular repetitiva (RAF) Un ejemplo de inducción de actividad auricular repetitiva (RAF) así como se la define en el texto. La derivación V1 del electrocardiograma de superficie se muestra con los registros de los electrogramas intracardiacos de la parte alta de la aurícula derecha (HLRA), y el seno coronario distal (CSd). S1 and S2 son, respectivamente, los artefactos de estimulación del ciclo básico y del extraestímulo. La longitud del ciclo básico (BCL) es de 500 ms y del intervalo de acoplamiento (S1 S2 interval) es de 230 ms. Reimpreso con permiso de Konoé A, Fukatani M, Tanigawa M, et al. Electrophysiological abnormalities of the atrial muscle in patients with manifest Wolff-Parkinson-White syndrome associated with paroxysmal atrial fibrillation. PACE 1992;15:1040-52.

Actividad auricular fragmentada (FAA): Ohe et al (5), definieron a la FAA como una actividad auricular desorganizada, ensanchada y fragmentada >150% de la duración del electrograma auricular local del latido básico registrado en la parte alta de la aurícula derecha (figura 3). Cuando un extraestímulo simple se introduce tempranamente en diástole, el electrograma auricular puede ensancharse y fragmentarse en ciertos pacientes. Esta FAA se puede considerar como un índice clínico en la predicción del desarrollo de fibrilación auricular (5-8).

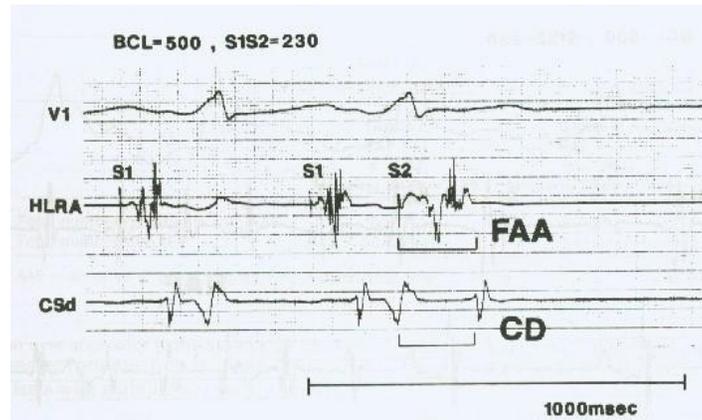


Figura 3. Inducción de la actividad auricular fragmentada (FAA). Un ejemplo de inducción de actividad auricular fragmentada (FAA). La derivación V1 del electrocardiograma de superficie se muestra con los registros de los electrogramas intracardiacos de la parte alta de la aurícula derecha (HLRA), y el seno coronario distal (CSd). S1 and S2 son, respectivamente, los artefactos de estimulación del ciclo básico y del extraestímulo. La longitud del ciclo básico (BCL) es de 500 ms y del intervalo de acoplamiento (S1 S2 interval) es de 230 ms. Se observa una prolongación de la duración de la actividad auricular de 110 a 200 ms en el electrograma de HLRA. CD significa retardo en la conducción interauricular. Reimpreso con permiso de Konoe A, Fukatani M, Tanigawa M, et al. Electrophysiological abnormalities of the atrial muscle in patients with manifest Wolff-Parkinson-White syndrome associated with paroxysmal atrial fibrillation. PACE 1992; 15:1040-52.

Retardo en la conducción interauricular (IACD): es considerado como uno de los requisitos más importantes para la génesis de la reentrada, y por ende, de la FA (9). El IACD medido desde el artefacto del estímulo hasta el electrograma auricular a nivel distal del seno coronario refleja un verdadero retardo en la conducción interauricular que no es influenciado por latencia local a nivel del sitio de estimulación (6). Shimizu et al, definieron al IACD como un aumento mayor de 20 ms en el intervalo S2-A2 del extraestímulo comparado con el intervalo S1-A1 de los latidos del ciclo básico fijo (6) (figura 4).

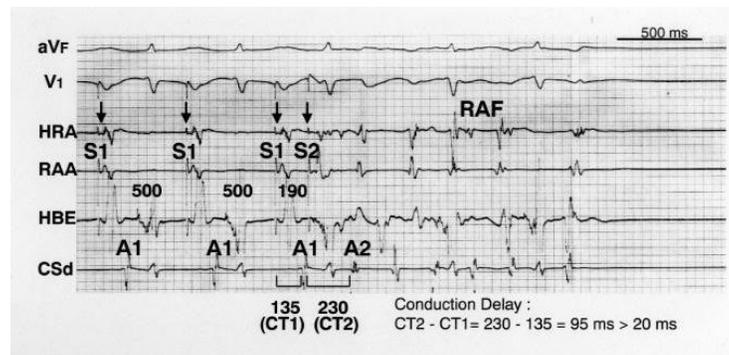


Figura 4. Inducción del retardo en la conducción interauricular (CD). Estimulación auricular programada con extraestímulo simple en un paciente con FA paroxística que muestra un retardo en la conducción interauricular (CD). S1 and A1 son, respectivamente, los artefactos de estimulación del ciclo básico y el electrograma auricular del ciclo básico. S2 and A2 son, respectivamente, los artefactos de estimulación y el electrograma auricular del extraestímulo programado. El extraestímulo auricular es programado a un intervalo de acoplamiento de 190 ms con una longitud de ciclo básico de 500 ms. El intervalo S1-A1 en el seno coronario distal es de 135 ms. Con el extraestímulo, el intervalo S2-A2 se prolonga a 230 msec. Por lo tanto el CD máximo es de 95 msec. Este CD auricular induce una actividad auricular repetitiva (RAF). HRA es el electrograma de la parte alta de la aurícula derecha; RAA, es el electrograma del apéndice auricular derecho; HBE, es el electrograma del área de His; y CSd, es el electrograma del seno coronario distal. Reimpreso con permiso de Isomoto S, Centurión OA, Shibata R, et al. The effects of aging on the refractoriness and conduction of the atrium in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation revealed with programmed atrial stimulation. Rev Soc Parag Cardiol 2005;3:25-30.

Un proceso de remodelamiento relacionado a la taquicardia ortodrómica asociado a la secuencia de activación auricular y una frecuencia auricular anormal podrían explicar las anomalías auriculares en individuos sanos. Los cambios en la distribución espacial y dispersión local de los períodos refractarios auriculares pueden potencialmente explicar el aumento en la susceptibilidad a desarrollar FA (11). Wyndham y col. han demostrado que el acortamiento de la longitud de ciclo auricular está relacionada con la vulnerabilidad auricular (12). A pesar de existir una clara relación entre la vulnerabilidad auricular aumentada como hallazgo electrofisiológico y episodios clínicos documentados de FA, esta asociación es controvertida para algunos investigadores. Se ha observado que los pacientes con síndrome de WPW y FA tenían una incidencia más alta de vulnerabilidad auricular que los pacientes sin FA y con taquicardia ortodrómica (22). Se ha demostrado que el desarrollo de FA en el síndrome de WPW puede estar relacionado a la presencia de vulnerabilidad auricular (20). Konoe y col (24) demostraron que los pacientes con síndrome de WPW y FA paroxística poseen un número significativamente mayor de electrogramas auriculares anormalmente fragmentados y prolongados y una anomalía electrofisiológica del músculo auricular significativamente mayor que los pacientes con síndrome de WPW sin FA paroxística. Estos resultados claramente demuestran que el miocardio auricular patológico juega un papel muy importante en el desarrollo de la FA en pacientes con el síndrome de WPW.

Mecanismo electrofisiológico de la fibrilación auricular paroxística: los investigadores que describieron el síndrome de Wolff-Parkinson-White ya reconocieron la existencia de una asociación de ésta entidad con la FA (19). Se han documentado episodios de FA en aproximadamente 30% de los pacientes con síndrome de WPW (20). La FA en los pacientes con síndrome de WPW está asociada con frecuencias más altas de la taquicardia recíproca, con períodos refractarios más cortos de la vía accesoria, con una conducción intra-auricular más lenta, con enfermedad cardíaca estructural y con edad más avanzada (21-24). Los pacientes con pre-excitación manifiesta que tienen episodios espontáneos de FA presentan una mayor incidencia de inducción de FA mediante estimulación auricular programada (figura 5). Además, presentan un predominio de actividad simpática en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca que se relaciona con una longitud de ciclo más corta de la taquicardia ortodrómica e intervalos RR pre-excitados más cortos durante la FA. El mecanismo electrofisiológico de la FA ha sido objeto de mucha controversia y especulación por muchos años. Se han publicado básicamente dos teorías, una que habla del automatismo aumentado de uno o más focos que despolarizan muy rápidamente y la otra que habla de reentrada de uno o más circuitos (25-30). El origen focal como mecanismo arritmogénico es apoyado por trabajos experimentales con modelos de FA inducidos con aconitina y por aquellas inducidas por estimulación auricular. Recientemente, se ha demostrado que focos irritativos auriculares pueden ser el origen de ciertos episodios de FA, por lo menos en cierto grupo de pacientes. La ablación de dichos focos puede resultar en una curación definitiva en estos casos.

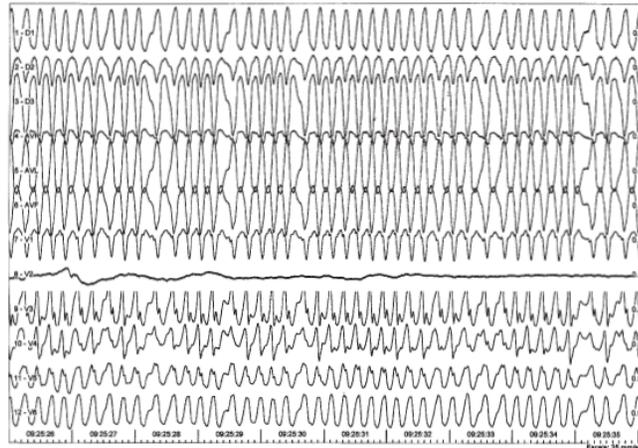


Figura 5. Fibrilación auricular en el síndrome de Wolff-Parkinson-White. Registro electrocardiográfico de 12 derivaciones en un paciente con una fibrilación auricular inducida en un síndrome de Wolff-Parkinson-White manifiesto. Se observa una respuesta ventricular rápida muy evidente. Reimpreso con permiso de Avalos Morel P, Centurión OA, Bianco Cáceres HF et al. Rev Soc Parag Cardiol 2005;2:159-68.

Estudios recientes, por otro lado, apoyan la hipótesis de Moe y colaboradores (30-32) que habla de las ondas múltiples de reentrada y el concepto de la masa auricular crítica y del número crítico de circuito de reentrada. A pesar de los adelantos recientes publicados, existen aún muchas preguntas sobre el mecanismo de la FA que permanecen sin respuesta. Existe una evidencia substancial que demuestra que la vasta mayoría de las fibrilaciones auriculares se deben al mecanismo de reentrada. Con técnicas de mapeo auricular epicárdico se pueden identificar un mínimo de 5 circuitos. Se describieron 3 patrones de despolarización. Tipo I, que demuestra un frente único de ondas de despolarización. Tipo II, que denota dos frentes de ondas y el Tipo III que muestra múltiples ondas de activación en diferentes direcciones. Este estudio demostró que un número de circuitos de reentrada de diferentes dimensiones producen los tres patrones diferentes de despolarización (33).

En un estudio experimental reciente en el laboratorio de Allessie (34) observaron que la FA inducida eléctricamente terminaba inicialmente en forma espontánea, pero luego de varias inducciones repetidas los episodios se tornaban progresivamente más prolongados en duración hasta que finalmente se producían episodios sostenidos de FA. El aumento en la predisposición a episodios largos y sostenidos fue relacionado al progresivo acortamiento del período refractario, fenómeno llamado remodelamiento electrofisiológico. Estas observaciones están en concordancia con los hallazgos de Attuel y col (35), quienes demostraron que los pacientes con FA poseían periodos refractarios efectivos auriculares cortos y una falta de adaptación fisiológica de los periodos refractarios a los cambios de frecuencia, específicamente a las frecuencias cardíacas bajas.

Diversos estudios electrofisiológicos realizados en pacientes con FA han demostrado un aumento en la dispersión de los periodos refractarios y un retardo en la conducción de impulsos, alteraciones que han sido consideradas como fundamentales para la génesis, inducción y persistencia de la FA. Otros factores relacionados con la inducción y mantenimiento de la FA son las extrasístoles auriculares, la interacción con el sistema nervioso autónomo, la distensión auricular, la senectud y la conducción anisotrópica. El desarrollo y el mantenimiento de la FA están asociados a un proceso de remodelamiento auricular producido por cambios en la estructura cardíaca, en la funcionalidad y en las propiedades electrofisiológicas del miocardio auricular (25). El proceso de remodelamiento esta asociado a la secuencia de activación auricular y una frecuencia auricular anormal.

Los cambios en la distribución espacial y dispersión local de los períodos refractarios auriculares pueden potencialmente explicar el aumento en la susceptibilidad a desarrollar FA (26). Se han descrito además diversas alteraciones en las propiedades electrofisiológicas auriculares como causas de FA. Se ha demostrado una prolongación de los intervalos de conducción intra-auricular, un acortamiento de los períodos refractarios, electrogramas auriculares anormalmente fraccionados y prolongados, lo cual sugiere que las anomalías auriculares juegan también un papel importante en el desarrollo de FA (27-29).

Electrogramas auriculares prolongados y fragmentados: en varios estudios hemos demostrado alteraciones electrofisiológicas del miocardio auricular mediante el mapeo endocárdico por catéter de la aurícula derecha (8, 10, 15, 25). En la figura 6 observamos un electrograma auricular normal y en la figura 7 un electrograma auricular anormal registrados en pacientes con síndrome de WPW. El análisis cualitativo y cuantitativo detallado de los electrogramas auriculares endocárdicos y el estudio minucioso de la histología auricular, de las comunicaciones intercelulares y sus propiedades de conducción, proporcionan una importante información para la comprensión del mecanismo de origen de los electrogramas auriculares anormales en ritmo sinusal.

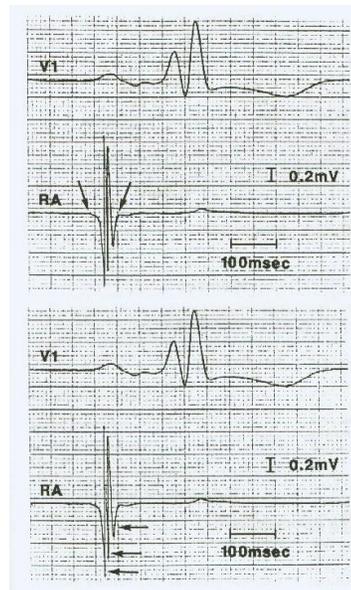


Figura 6. Electrograma auricular endocárdico normal. Ejemplos de medición de la duración y del número de deflecciones del electrograma auricular endocárdico en un paciente con síndrome de Wolff-Parkinson-White. La derivación V1 del electrocardiograma de superficie se muestra con el registro del electrograma intracardiaco de la aurícula derecha (RA). En el electrograma de arriba las flechas muestran el inicio y el final del electrograma auricular endocárdico. En el electrograma de abajo las flechas muestran las deflecciones del electrograma auricular endocárdico. Reimpreso con permiso de Konoe A, Fukatani M, Tanigawa M, et al. Electrophysiological abnormalities of the atrial muscle in patients with manifest Wolff-Parkinson-White syndrome associated with paroxysmal atrial fibrillation. PACE 1992;15:1040-52.

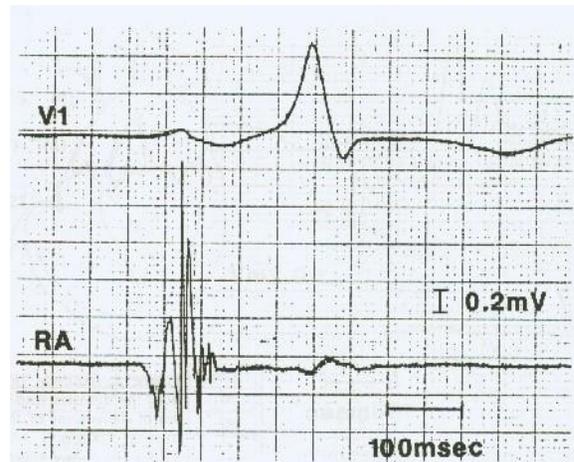


Figura 7. Electrograma auricular endocárdico anormal. Ejemplo de un electrograma auricular endocárdico anormal registrado de la parte alta de la aurícula derecha en un paciente con síndrome de Wolff-Parkinson-White y fibrilación auricular. La derivación V1 del electrocardiograma de superficie se muestra con el registro del electrograma intracardiaco de la aurícula derecha (RA). Reimpreso con permiso de Konoe A, Fukatani M, Tanigawa M, et al. Electrophysiological abnormalities of the atrial muscle in patients with manifest Wolff-Parkinson-White syndrome associated with paroxysmal atrial fibrillation. PACE 1992;15:1040-52.

Se sabe actualmente que durante la transmisión de un impulso eléctrico las corrientes axiales fluyen de una célula miocárdica a la célula adyacente a través de los discos intercalados. Estos discos tienen una resistencia mil veces menor que la de las membranas celulares, y por lo tanto, permiten fácilmente la transmisión eléctrica de célula a célula. Por ende, tanto el tamaño, como la resistencia y la distribución de estos discos intercalados ejercen una profunda influencia sobre la conducción de los impulsos (36).

La conducción de un impulso perpendicular al eje longitudinal de las fibras miocárdicas puede ser retardada debido a una resistencia axial efectiva, la cual es mayor en la dirección perpendicular al eje longitudinal de la fibra miocárdica que en la dirección paralela (37). Esta resistividad axial aumentada resulta en parte a que los discos intercalados son más cortos y más escasos en la dirección latero-lateral de las fibras miocárdicas que en la dirección termino-terminal. Cuando las fibras miocárdicas auriculares están separadas por tejido conjuntivo, las propiedades de conducción pueden ser alteradas debido a los cambios sobre la resistividad axial de tal forma que la propagación del impulso se torna discontinua y anisotrópica (38). La proliferación extensa de tejido colágeno en el intersticio intercelular disminuye las conexiones latero-laterales entre las fibras miocárdicas, lo cual empeora más aún la conducción transversa de impulsos. Esto conduce a un retardo adicional en la conducción a pesar de encontrarse con valores normales el potencial de reposo de la membrana celular y la fase rápida de despolarización del potencial de acción de las fibras miocárdicas (39). En adición a la separación de las fibras miocárdicas por el tejido conjuntivo, dichas fibras en algunas zonas no se encuentran orientadas en sentido paralelo. Cambios severos en la orientación de las fibras con respecto a la dirección de propagación del impulso retarda la conducción y puede generar bloqueos, inclusive en ausencia de cambios en los potenciales de membrana. La separación de las fibras por tejido conjuntivo, más la ramificación de las fibras miocárdicas constituye lo que se denomina una estructura desuniforme y anisotrópica (40, 41). Spach y colaboradores observaron que una velocidad de conducción deprimida reduce la amplitud y aumenta la duración del electrograma extracelular en el sistema Purkinje (42). En un estudio del origen de electrogramas fraccionados (43), mediante un modelo computarizado de generación de electrogramas, se

ha demostrado que la velocidad de conducción disminuida era responsable por el aumento en la duración del electrograma, mientras que el aumento en la resistencia intracelular era responsable de la fragmentación del electrograma.

Se ha sugerido que la aparición de reentradas en algunas zonas de la aurícula depende de diferencias en las propiedades de membrana y de la complejidad anatómica, tal como ocurre en una aurícula desuniforme y anisotrópica donde las fibras musculares están separadas por tejido conjuntivo. Estudios histológicos en pacientes con FA paroxística han demostrado cambios fibrodegenerativos en el miocardio auricular, pérdida de fibras miocárdicas en los tractos internodales y engrosamiento fibroso del pericardio (1, 38). En aquellos pacientes que además de FA paroxística presentaban enfermedad del nódulo sinusal, se han observado una pérdida marcada de las células marcapasos y fibrosis extensa de las fibras miocárdicas en el nódulo sinusal y sus cercanías, así como en los tractos internodales (38-41). Por lo tanto, los electrogramas auriculares anormalmente prolongados y fraccionados registrados en este tipo de pacientes implican una actividad eléctrica local inhomogénea relacionada a una conducción retardada, desuniforme y anisotrópica a través de un miocardio auricular patológico (9-11).

La persistencia de la FA con el tiempo generalmente lleva a la forma permanente de la arritmia y con ello a la inhabilidad de restablecer el ritmo sinusal con la cardioversión eléctrica. Esto probablemente se deba a una serie de cambios electrofisiológicos y anatómicos auriculares que ocurren con el correr del tiempo, como resultante de una cardiomiopatía mediada por la taquicardia de la FA permanente. En un excelente estudio histopatológico, Davies y Pomerance sugirieron que los cambios fibróticos auriculares en pacientes con FA serían el resultado y no la causa de la FA permanente (44). Datos obtenidos recientemente mediante brillantes estudios electrofisiológicos apoyan este concepto que la FA genera a la FA. Adicionalmente a estos cambios histológicos y electrofisiológicos, el tamaño auricular tiende a aumentar con el tiempo en los pacientes en que la arritmia persiste. En cambio, se ha descrito en estudios ecocardiográficos que el volumen auricular disminuye con el tiempo en aquellos pacientes en quienes se ha restablecido y mantenido el ritmo sinusal (45-50). Estas observaciones sugieren que el mantenimiento del ritmo sinusal puede perpetuar el ritmo sinusal, así como, la FA genera y mantiene la FA.

En ritmo sinusal, los electrogramas auriculares anormalmente fraccionados y prolongados registrados en ritmo sinusal denotan anomalías auriculares que juegan un papel importante en el desarrollo de FA (51-54). Por otro lado, durante la estimulación auricular con extraestímulos simples, los pacientes con pre-excitación manifiesta que tienen episodios espontáneos de FA presentan una mayor incidencia de inducción de FA mediante la estimulación auricular programada. Además, presentan un predominio de actividad simpática en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca que se relaciona con una longitud de ciclo más corta de la taquicardia ortodrómica e intervalos RR pre-excitados más cortos durante la FA (55-63).

Se ha demostrado que los pacientes con síndrome de WPW y FA paroxística poseen un número significativamente mayor de electrogramas auriculares anormalmente fragmentados y prolongados y una anomalía electrofisiológica del músculo auricular significativamente mayor que los pacientes con síndrome de WPW sin FA paroxística. Estos resultados claramente demuestran que el miocardio auricular patológico juega un papel muy importante en el desarrollo de la FA en pacientes con el síndrome de WPW (24).

CONCLUSION

Diversas modificaciones histológicas y electrofisiológicas del miocardio auricular, tales como, cambios fibrodegenerativos, aumento en la dispersión de los períodos refractarios, retardo en la conducción de los impulsos, conducción anisotrópica, e interacción con el

sistema nervioso autonómico, se encuentran asociadas a la inducción, generación y persistencia de la FA. Mediante la estimulación auricular programada con extraestímulo simple durante el estudio electrofisiológico en pacientes con síndrome de WPW se pueden inducir varios parámetros de vulnerabilidad auricular aumentada. La actividad auricular repetitiva inducida por un extraestímulo temprano en diástole puede inducir un importante retardo en la conducción y dispersión de los períodos refractarios y desencadenar un episodio de FA sostenida. La actividad auricular fragmentada, así como el retardo en la conducción interauricular son considerados como requisitos importantes para la génesis de la reentrada, y por ende, en la génesis de FA en el síndrome de WPW.

Los electrogramas auriculares anormalmente fraccionados y prolongados registrados en ritmo sinusal denotan anomalías auriculares que juegan un papel importante en el desarrollo de FA. Los pacientes con síndrome de WPW y FA paroxística poseen un número significativamente mayor de electrogramas auriculares anormalmente fragmentados y prolongados y una anomalía electrofisiológica del músculo auricular significativamente mayor que los pacientes con síndrome de WPW sin FA paroxística. Estos resultados claramente demuestran que el miocardio auricular patológico y la vulnerabilidad intrínseca del miocardio auricular juegan un papel muy importante en el desarrollo de la FA en pacientes con el síndrome de WPW.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luck JC, Engel TR. Dispersion of atrial refractoriness in patients with sinus node dysfunction. *Circulation* 1979; 60:404-12.
2. Engel TR, Luck JC, Leddy CL, Gonzalez AD. Diagnostic implications of atrial vulnerability. *Pacing Clin Electrophysiol* 1979; 2:208-13.
3. Engel TR, Gonzalez AD. Effects of digitalis on atrial vulnerability. *Am J Cardiol* 1978; 42:570-76.
4. Watson RM, Josephson ME. Atrial flutter. I. Electrophysiologic substrates and modes of initiation and termination. *Am J Cardiol* 1980; 45(4):732-41.
5. Ohe T, Matsuhisa M, Kamakura S, Yamada J, Sato I, Nakajima K, Shimomura K. Relation between the widening of the fragmented atrial activity zone and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1983; 52(10):1219-22.
6. Shimizu A, Fukatani M, Tanigawa M, Mori M, Hashiba K. Intra-atrial conduction delay and fragmented atrial activity in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Jpn Circ J* 1989; 53:1023-30.
7. Hashiba K, Tanigawa M, Fukatani M, Shimizu A, Konoe A, Kadena M, Mori M. Electrophysiologic properties of atrial muscle in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 64:20J-23J.
8. Centurión OA, Isomoto S, Fukatani M, Shimizu A, Konoe A, Tanigawa M, et al. Relationship between atrial conduction defects and fractionated atrial endocardial electrograms in patients with sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16:2022-33.
9. Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, Cocina EG, Gómez-Sánchez MA, Tamargo L. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol* 1983; 51:122-30.
10. Centurión OA, Fukatani M, Konoe A, Tanigawa M, Shimizu A, Isomoto S, Kadena M, Hashiba K. Electrophysiological abnormalities of the atrial muscle in patients with sinus node dysfunction without tachyarrhythmias. *Intern J Cardiol* 1992; 37:41-50.
11. Centurión OA, Fukatani M, Shimizu A, Konoe A, Isomoto S, Tanigawa M, Kaibara M, Yano K. Anterograde and retrograde decremental conduction over left-sided accessory atrioventricular pathways in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1993;125:1038-47.
12. Wyndham CRC, Amat-y-Leon F, Wu D, Denes P, Dhingra R, Simpson R, Rosen KM. Effects of cycle length on atrial vulnerability. *Circulation* 1977; 55:260-7.
13. Ohe T, Shimomura K, Inagaki M. The effects of cycle length on the fragmented atrial activity zone in patients with sick sinus syndrome. *J Electrocardiol* 1987; 20:364-8.
14. Centurión OA, Isomoto S, Shimizu A, Konoe A, Hirata T, Kaibara M, Hano O, Yano K. Supernormal atrial conduction and its relation to atrial vulnerability and atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 1994; 128:88-95.
15. Centurión OA, Shimizu A, Isomoto S, Konoe A, Hirata T, Hano O, Kaibara M, Yano K. Repetitive atrial firing and fragmented atrial activity elicited by extrastimuli in the sick sinus syndrome with and

without abnormal atrial electrograms. *Am J Med Sciences* 1994; 307(4):247-54.

16. Wells JL Jr, Karp RB, Kouchoukos NT, MacLean WA, James TN, Waldo AL. Characterization of atrial fibrillation in man: studies following open heart surgery. *Pacing Clin Electrophysiol* 1978; 1:426-38.
17. Hashiba K, Centuri3n OA, Shimizu A. Electrophysiologic characteristics of human atrial muscle in paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 1996; 131:778-89.
18. Centurion OA, Konoe A, Isomoto S, Hayano M, Yano K. Possible role of supernormal atrial conduction in the genesis of atrial fibrillation in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *CHEST* 1994; 106:842-7.
19. Wolff L, Parkinson J, White PD. Bundle branch block with short PR interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. *Am Heart J* 1930;5:685-704.
20. Isomoto S, Konoe A, Centurion OA, Hayano M, Kaibara M, Hirata T, Yano K. Electrophysiological effects of MS-551 in humans: A class III antiarrhythmic agent. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18:2022-7.
21. Isomoto S, Shimizu A, Konoe A, Kaibara M, Centuri3n OA, Fukatani M, Yano K. Electrophysiologic effects of E-4031, a new class III antiarrhythmic agent, in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1993;71:1464-7.
22. Alessie M, Bonke F, Schopman F. 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; 39:168-77.
23. Boineau JP, Schenessler RB, Mooney CR, Miller CB, Wylds AC, Hudson RD, et al. Natural and evoked atrial flutter due to circus movement in dogs: role of abnormal atrial pathways, slow conduction, non-uniform refractory period distribution and premature beats. *Am J Cardiol* 1980; 45:1167-81.
24. Konoe A, Fukatani M, Tanigawa M, Isomoto S, Kadena M, Sakamoto T, et al. Electrophysiological abnormalities of the atrial muscle in patients with manifest Wolff-Parkinson-White syndrome associated with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15:1040-52.
25. Johnson NJ, Rosen MR. The distinction between triggered activity and other cardiac arrhythmias. In Brugada P, Wellens H, eds. *Cardiac arrhythmias: Where do we go from here?* Mount Kisco, NY: Futura Publisher, 1987:129-45.
26. Centuri3n OA, Fukatani M, Konoe A, Tanigawa M, Shimizu A, Isomoto S, et al. Different distribution of abnormal endocardial atrial electrograms within the right atrium in patients with sick sinus syndrome. *Br Heart J* 1992; 68:596-600.
27. Shimizu A, Centuri3n OA. Electrophysiological properties of the human atrium in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54:302-14.
28. Kumagai K, Akimitsu S, Kamahira K, Kawanami F, Yamanouchi Y, Hiroki T, Arakawa K. Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation. *Circulation* 1991; 84:1662-8.
29. Shimizu A, Konoe A, Centuri3n OA, Tanigawa M, Isomoto S, Fukatani M, et al. Electrophysiologic characteristics of repetitive atrial firing: atrial extrastimulus at four sites. *Jpn J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1993; 9:126-31.
30. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn* 1962; 140:183-8.
31. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58:59-70.
32. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964; 67:200-20.
33. Konings KT, Kirchhof CJHJ, Smeets JRLM, Wellens HJJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in Humans. *Circulation* 1994; 89:1665-80.
34. Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Orlando, FL: Grune & Stratton; 1985. p. 265-75.
35. Attuel P, Childers R, Cauchemez B, Poveda J, Mugica J, Coumel P. Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *Int J Cardiol* 1982; 2:179-97.
36. Spach MS, Dolber PC. The relation between discontinuous propagation in anisotropic cardiac muscle and the "vulnerable period" of reentry. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Orlando, Florida: Grune and Stratton, 1985;241-252.
37. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at microscopic level in human cardiac muscle: Evidence for electrical uncoupling of side-

- to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res* 1986; 58:356-71.
38. Spach MS, Miller WT 3rd, Dolber PC, Kootsey JM, Sommer JR, Mosher CE Jr. The functional role of structural complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog. Cardiac conduction disturbances due to discontinuities of effective axial resistivity. *Circ Res* 1982; 50:175-91.
39. Spach MS, Miller WT 3rd, Geselowitz DB, Barr RC, Kootsey JM, Johnson EA. The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle: evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circ Res* 1981;48:39-54.
40. Spach MS, Barr RC, Serwer GA, Kootsey JM, Johnson EA. Extracellular potential related to intracellular action potentials in the dog Purkinje system. *Circ Res* 1972; 30:505-11.
41. Spach MS, Dolber PC, Anderson PAW. Multiple regional differences in cellular properties that regulate repolarization and contraction in the right atrium of adult and newborn dogs. *Circ Res* 1989 ;65:1594-611.
42. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at microscopic level in human cardiac muscle. *Circ Res* 1986; 58:356-71.
43. Lesch MD, Spear JF, Simpson MB. A computer model of the electrogram: what causes fractionation? *J Electrocardiol* 1988; 21:S69-73.
44. Davies MJ, Pomerance A. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J* 1972; 34:520-25.
45. Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Wachtell K, Boman K, et al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The losartan intervention for end point reduction in hypertension (LIFE) study. *Hypertension* 2002; 39:739-43.
46. Miyatake K, Izumi S, Shimizu A, Kinoshita N, Okamoto M, Sakakibara H, Nimura Y. et al. Right atrial flow topography in healthy subjects studied with real-time two-dimensional Doppler flow imaging technique. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:425-31.
47. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy C. Left atrial size and the risk of stroke and death. The framingham heart study. *Circulation* 1995; 92(4):835-41.
48. Gottdiener JS, Reda DJ, Williams DW, Materson BJ, Cushman W, Anderson RJ. Effect of single-drug therapy on reduction of left atrial size in mild to moderate hypertension: Comparison of six antihypertensive agents. *Circulation* 1998;98:140-8.
49. Kiès P, Leclercq C, Bleeker GB, Crocq C, Molhoek SG, Poulain C, et al. Cardiac resynchronisation therapy in chronic atrial fibrillation: impact on left atrial size and reversal to sinus rhythm. *Heart* 2006; 92(4):490-94.
50. Centurión OA, Shimizu A, Isomoto S, Konoe A. Mechanisms for the genesis of paroxysmal atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome: Intrinsic atrial muscle vulnerability vs. electrophysiological properties of the accessory pathway. *Europace* 2008; 10:294-302.
51. Centurion OA, Shimizu A, Isomoto S, Hano O, Hirata T, Konoe A, Kaibara M, Yano K. Incidence and electrophysiologic characteristics of supernormal atrial conduction in humans. *J Electrocardiology* 1994; 27:61-9.
52. Khan FZ, Dutka DP, Fynn SP. Recorded spontaneous sudden cardiac arrest in a patient with pre-excited atrial fibrillation. *Europace* 2009; 11:124.
53. Schwieler JH, Zlochiver S, Pandit SV, Berenfeld O, Jalife J, Bergfeldt L. Reentry in an accessory atrioventricular pathway as a trigger for atrial fibrillation initiation in manifest Wolff-Parkinson-White syndrome: A matter of reflection?. *Heart Rhythm* 2008; 5:1238-47.
54. Centurion OA, Isomoto S, Konoe A, Shimizu A, Hayano M, Yano K. Electrophysiologic demonstration of anterograde fast and slow pathways within the His bundle in patients with normal intraventricular conduction. *Intern J Cardiol* 1994; 44:251-60.
55. Centurion OA, Kaibara M, Isomoto S, Konoe A, Yano K. Unmasking of fast and slow atrioventricular nodal pathways by successful radiofrequency ablation of two accessory atrioventricular connections. *Clin Cardiol* 1996; 20:75-8.
56. Barold SS. Malignant atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Cardiol J* 2007; 14:95-6.
57. Thanavaro JL, Thanavaro S. Clinical presentation and treatment of atrial fibrillation in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Heart Lung* 2010; 39:131-6.
58. Shapira AR. Catheter ablation of supraventricular arrhythmias and atrial fibrillation. *Am Fam Physician* 2009; 80:1089-94.
59. Chang SL, Tai CT, Lin YJ, Lo LW, Tuan TC, Udyavar AR, et al. Electrophysiological characteristics and catheter ablation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardias and paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:367-73.

60. Marine JE. Catheter ablation therapy for supraventricular arrhythmias. *JAMA* 2007; 298:2768-78.
61. Cagli KE, Topaloglu S, Aras D, Sen N, Akpınar I, Durak A, Kisacik HL. Evaluation of atrial vulnerability immediately after radiofrequency catheter ablation of accessory pathway in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;26:217-24.
62. Kose S, Amasyali B, Aytemir K, Can I, Kilic A, Kursaklioglu H, Iyisoy A, Isik E. Radiofrequency catheter ablation of accessory pathways during pre-excited atrial fibrillation: Acute success rate and long-term clinical follow-up results as compared to those patients undergoing successful catheter ablation during sinus rhythm. *Heart Vessels* 2005; 20:142-6.
63. Centurión OA, Isomoto S, Hayano M, Yano K. Evidence of quadruple anterograde atrioventricular nodal pathways in a patient with atrioventricular node reentry. *J Electrocardiology* 1994; 27:71-8.