

Conceptos epidemiológicos y mecanismos arritmogénicos en pacientes con fibrilación auricular

Epidemiological concepts and arrhythmogenic mechanisms in patients with atrial fibrillation

Orlando R. Sequeira^{1,2}, Laura Beatriz García^{1,2}, Christian O. Chávez^{1,2}, Rocío del Pilar Falcón^{1,2}, Alfredo J. Meza^{1,2}, Osmar Antonio Centurión^{1,2}

¹ Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, División de Medicina Cardiovascular, San Lorenzo, Paraguay

² Sanatorio Metropolitano, Departamento de Investigación en Ciencias de la Salud, Fernando de la Mora, Paraguay



Recibido: 18/10/2024

Aceptado: 17/01/2025

Publicado: 26/02/2025

Autor correspondiente

Osmar Antonio Centurión
Universidad Nacional de Asunción
San Lorenzo, Paraguay
osmarcenturion@hotmail.com

Editor Responsable

Iván Barrios, PhD¹
Universidad Nacional de Asunción,
Paraguay.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Fuente de financiación

Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

Este artículo es publicado bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](#).



RESUMEN

Muchos aspectos fundamentales de la fibrilación auricular (FA) han sido poco conocidos hasta hace unos pocos años atrás, y hay varias características en los mecanismos de FA que dificultan su evaluación adecuada. Diversos factores externos inducen un proceso lento pero progresivo de remodelado estructural en las aurículas. La activación de fibroblastos, el aumento de depósitos de tejido conectivo y la fibrosis son los elementos más importantes de este proceso. El remodelado estructural produce una disociación eléctrica entre los haces musculares y heterogeneidad de la conducción local que favorece el fenómeno de reentrada y la perpetuación de la arritmia. Todas las fuentes localizadas de la FA, tales como, focos ectópicos, rotores y otros circuitos estables de reentrada, causan una conducción no homogénea y anisotrópica lejos de la fuente. Esta conducción es difícil de diferenciar de la propagación de múltiples ondas que mantiene la FA, y cualquiera de estos fenómenos puede generar rotores detectados en registros intracardiacos. El mecanismo de la actividad focal por una fuente en las venas pulmonares puede desencadenar episodios de FA debido tanto a la actividad desencadenada como al mecanismo de reentrada localizada. Los pacientes con antecedentes de FA que en ritmo sinusal presentan una alteración de la morfología de la onda P y dispersión de la onda P en el ECG y tienen una gran susceptibilidad a desarrollar FA sostenida y generalmente poseen electrogramas auriculares anormalmente prolongados y fraccionados. Adicionalmente, poseen una duración de la onda P más larga, y un tiempo de conducción intraauricular e interauricular significativamente más largo de impulsos sinusales; y una mayor incidencia de inducción de FA sostenida.

Palabras clave: Fibrilación auricular; Electrogramas auriculares anormales; Rotores.

ABSTRACT

Many fundamental aspects of atrial fibrillation (AF) have been little known until a few years ago, and there are several features in AF mechanisms that hinder their proper evaluation. Various external factors induce a slow but progressive process of structural remodeling in the atria. Fibroblast activation increased connective tissue deposits and fibrosis are the most important elements of this process. The structural remodeling produces an electrical dissociation between the muscle bundles and heterogeneity of the local conduction that favors the phenomenon of reentry and the perpetuation of the arrhythmia. All localized sources of AF, such as ectopic foci, rotors and other stable reentry circuits, cause non-homogeneous and anisotropic conduction away from the source. This conduction is difficult to differentiate from the propagation of multiple waves that the AF maintains, and any of these phenomena can generate rotors detected in intracardiac recordings. The mechanism of focal activity by a source in the pulmonary veins can trigger episodes of AF due to both the triggered activity and the localized reentry mechanism. Patients with a history of AF that in sinus rhythm have an alteration of the P wave morphology and dispersion of the P wave in the ECG have a high susceptibility to develop sustained AF and generally have abnormally prolonged and fractionated atrial electrograms. Additionally, they have a longer P wave duration, and a significantly longer intraauricular and interatrial conduction time of sinus impulses; and a higher incidence of sustained AF induction.

Keywords: Atrial fibrillation; Abnormal atrial electrograms; Rotors.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más común en la práctica médica rutinaria que se encuentra en el campo de la medicina interna, tiene una prevalencia de aproximadamente el 1 % y un riesgo de por vida de aproximadamente el 25 % después de los 40 años (1-3). La fibrilación auricular comparte fuertes asociaciones epidemiológicas con otras enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca y la coronariopatía (1-5). Muchos aspectos fundamentales de la FA han sido poco conocidos hasta hace muy poco, y hay varias características electrofisiológicas en los mecanismos de producción de FA que dificultan su evaluación diagnóstica adecuada (6-8).

El electrocardiograma en la FA se presenta con oscilaciones basales de baja amplitud (ondas fibrilatorias u ondas f) y por un ritmo ventricular irregularmente irregular. Las ondas f tienen una frecuencia de 300 a 600 latidos/min y varían en cuanto a amplitud, forma y duración. En cambio, las ondas de aleteo auricular poseen una frecuencia de 250 a 350 latidos/min y son constantes en cuanto a duración y morfología (9-11). En la derivación V1, las ondas f se muestran uniformes y pueden imitar a las ondas de aleteo. El rasgo diferencial respecto del aleteo auricular es la ausencia de actividad auricular uniforme y regular en las otras derivaciones del electrocardiograma. En algunos pacientes, las ondas f son muy pequeñas e imperceptibles en el electrocardiograma. En estos pacientes, el diagnóstico de FA se basa en el ritmo ventricular irregularmente irregular. La frecuencia ventricular durante la FA, en ausencia de agentes dromotrópico negativos es, generalmente, de 100 a 160 latidos/min (12-14). En pacientes con síndrome de Wolf-Parkinson-White, la frecuencia ventricular durante la FA puede superar los 250 latidos/min, debido a la conducción a través de la vía accesoria lo cual puede desarrollar una fibrilación ventricular y muerte súbita (15-19). Cuando la frecuencia ventricular durante la FA es muy rápida (>170 latidos/min), el grado de irregularidad disminuye y el ritmo puede parecer regular.

El ritmo ventricular puede ser regular durante la FA en pacientes con un marcapasos ventricular, estimulados totalmente por el marcapasos, y cuando se observa bloqueo auriculoventricular (AV) de tercer grado espontáneo o inducido por ablación del nodo AV con un ritmo de escape regular (20-25). En estos casos, el diagnóstico de la FA se basa en la presencia de ondas f. Cuando se presenta un bloqueo AV de tercer grado con escape de la unión, el bloqueo de salida de tipo Wenckebach en la unión AV causa una frecuencia ventricular regularmente irregular (5-7). La FA está

relacionada a un aumento significativo de comorbilidades y puede tener consecuencias adversas relacionadas con la insuficiencia cardíaca y con la formación de trombos auriculares y los accidentes cerebrovasculares. Además, los pacientes afectados pueden estar en mayor riesgo de mortalidad (26-31). La prevalencia de la FA aumenta con la edad y los ancianos son el subconjunto de la población con el crecimiento más rápido. A pesar de los progresos en el tratamiento de los pacientes con FA, esta arritmia sigue siendo una de las más importantes causas de embolias sistémicas, muerte súbita y morbilidad cardiovascular en todo el mundo (7). Es evidente y de suma importancia entender y reconocer los diferentes mecanismos de producción de la FA para poder actuar precozmente y tratar de evitar las nefastas complicaciones de esta temible arritmia cardíaca. Por lo tanto, es nuestra intención analizar los conceptos epidemiológicos y los mecanismos arritmogénicos de la fibrilación auricular.

DESARROLLO

Clasificación y conceptos epidemiológicos en la FA

La FA de por sí es una arritmia crónica que puede tener episodios agudos que puede ocasionar alteración hemodinámica en pacientes comprometidos con cardiopatía orgánica. La FA que remite espontáneamente dentro de la semana se denomina FA paroxística, y la FA que se manifiesta continuamente durante más de una semana, se llama FA persistente. La FA persistente durante más de 1 año se califica como FA de larga duración, mientras que la FA de larga duración resistente a la cardioversión se denomina FA permanente. Sin embargo, la FA permanente no es, necesariamente, permanente en el sentido estricto del término, porque puede curarse satisfactoriamente mediante ablación quirúrgica o con catéter como procedimiento percutáneo. Se puede ver también la FA de reciente comienzo, cuando se trata del primer episodio de FA que padece el paciente. Generalmente es auto-limitada y cede en unas horas. Algunos pacientes con FA paroxística pueden presentar a veces episodios persistentes y viceversa. La forma predominante de FA determina su categoría de clasificación (32-37).

Un factor de confusión en la clasificación de la FA es introducido en la práctica clínica por la cardioversión eléctrica y la farmacoterapia con antiarrítmicos. Por ejemplo, si se somete a un paciente a cardioversión eléctrica 24 hs después del inicio de una FA, se desconoce si la FA habría persistido durante más de 7 días. También, la farmacoterapia con antiarrítmicos

puede modificar una FA persistente en paroxística. Se considera en general que la clasificación de la FA no debería modificarse, en función de los efectos de la cardioversión eléctrica o de la farmacoterapia con antiarrítmicos (38-40).

La FA aislada (lone atrial fibrillation) es la que se manifiesta en pacientes de menos de 60 años, sin hipertensión ni signos de cardiopatía estructural. Esta denominación es clínicamente relevante porque los pacientes con FA aislada presentan un riesgo menor de complicaciones trombo-embólicas, descartando la necesidad del tratamiento anticoagulante con warfarina. Además, la ausencia de una cardiopatía orgánica estructural permite el empleo seguro de fármacos para controlar el ritmo, como flecainida, propafenona, sotalol, en aquellos pacientes con FA aislada (5,6). La FA paroxística puede clasificarse también en función del contexto autonómico en que se presente habitualmente. Aproximadamente, el 25 % de los pacientes con FA paroxística manifiestan una FA vagotónica, iniciándose la FA en un contexto de tono vago alto, normalmente por la tarde, cuando el paciente está relajado o durante el sueño. Los fármacos con efecto vagotónico, como los digitálicos, pueden agravar la FA vagotónica. En cambio los fármacos con efecto vagolítico, como la disopiramida, pueden ser particularmente adecuados como tratamiento profiláctico. La FA adrenérgica se produce, aproximadamente, entre el 10 y el 15 % de los pacientes con FA paroxística, en un contexto de tono simpático alto, por ejemplo, durante la realización de un esfuerzo intenso. En pacientes con FA adrenérgica, los beta-bloqueantes no solo pueden proporcionar un control de la frecuencia, sino prevenir el inicio de FA. La mayoría de los pacientes presentan una forma mixta o aleatoria de FA paroxística, sin un modelo de inicio constante (41-46).

Incidencia de la fibrilación auricular: En el 2010, el número estimado de varones y mujeres con FA en todo el mundo era de 20,9 millones y 12,6 millones respectivamente, con mayor incidencia en los países desarrollados. En Europa y Estados Unidos, 1 de cada 4 adultos sufrirá FA. Se prevé que en el 2030 la población de pacientes con FA en la Unión Europea será de 14 a 17 millones, con 120.000 a 215.000 nuevos casos diagnósticos cada año (42-44). Estas estimaciones indican que la prevalencia de la FA será de, aproximadamente, el 3 % de los adultos de 20 o más años, con mayor prevalencia en personas mayores y pacientes con hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, coronariopatías, valvulopatías, obesidad, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica (26-31). El aumento de la prevalencia de la FA se puede atribuir

a una mejor detección de la FA silente, junto con el envejecimiento y otras entidades que favorecen el desarrollo de FA (7).

Manifestaciones clínicas: La historia, el examen físico, el electrocardiograma, y las pruebas de laboratorio y cardiológicas específicas son parte de la evaluación del paciente con FA (5-7). Los síntomas de la FA varían ampliamente según los pacientes, desde su ausencia hasta síntomas graves y funcionalmente incapacitantes. Los síntomas más frecuentes de FA son palpitaciones, fatiga, disnea, intolerancia al esfuerzo y mareos. Puede producirse poliuria debido a la liberación de la hormona natriurética auricular. Muchos pacientes con FA paroxística sintomática presentan también episodios asintomáticos y algunos pacientes con FA persistente muestran síntomas de FA solo de manera intermitente, siendo difícil una valoración precisa de la frecuencia cardíaca y la duración de la FA, en función de los síntomas (5). Se estima que aproximadamente el 25 % de los pacientes con FA son asintomáticos, la mayoría ancianos y personas con FA persistente. Estos pacientes se clasifican erróneamente a veces dentro de la categoría de FA asintomática, a pesar de presentar síntomas de fatiga o intolerancia al esfuerzo. Como la fatiga es un síntoma inespecífico, quizás no esté claro si se debe a una FA persistente (6). Una cardioversión eléctrica puede ser útil, al mantener un ritmo sinusal durante al menos unos días para comprobar si un paciente se siente mejor con el ritmo sinusal. Esto puede justificar el uso de una estrategia de control del ritmo frente a la estrategia de control de la frecuencia. El síncope es un síntoma infrecuente de la FA, puede ser causado por una pausa sinusal larga al terminar la FA, en un paciente con el síndrome del seno enfermo. El síncope también se puede producir durante la FA con una frecuencia ventricular rápida, debido al síncope neurocardiográfico (vasodepresor) desencadenado por la taquicardia, o bien por un descenso intenso de la presión arterial por la reducción del gasto cardíaco (5-7). Los pacientes con FA asintomática o mínimamente sintomática no suelen solicitar atención médica y acuden a consulta por una complicación tromboembólica, como un ACV o el inicio insidioso de síntomas de insuficiencia cardíaca, y finalmente manifestarán insuficiencia cardíaca congestiva con enrojecimiento (5).

El signo principal de la FA en la exploración física es un pulso irregularmente irregular. Los intervalos RR cortos durante la FA no permiten un tiempo suficiente para el llenado diastólico ventricular izquierdo, lo cual causa un volumen sistólico disminuido y ausencia de pulso periférico palpable debido a esta sístole al vacío

prácticamente. Esto produce un déficit de pulso y el pulso periférico no es tan rápido como la frecuencia central. Otras manifestaciones de la FA durante la exploración física son pulsaciones irregulares en la vena yugular e intensidad variable del primer tono cardíaco (5-7).

Carga económica de la FA para el sistema de salud: La FA se asocia de forma independiente con un aumento de 2 veces del riesgo de mortalidad por todas las causas en mujeres y de 1,5 veces en varones. La muerte por ACV se puede reducir en gran medida mediante la anticoagulación, mientras que otras muertes cardiovasculares, por ejemplo las causadas por IC o la muerte súbita, siguen siendo frecuentes incluso en pacientes con FA que reciben tratamiento basado en la evidencia. La FA también se asocia con un aumento de morbilidades como la IC y los accidentes cerebrovasculares (ACV). Estudios contemporáneos muestran que un 20-30% de los pacientes con ictus isquémico tienen un diagnóstico de FA antes, durante o después del evento inicial (5,6). Las lesiones de sustancia blanca, los trastornos cognitivos, la reducción de la calidad de vida y los estados depresivos son comunes en los pacientes con FA, y un 10-40 % de los pacientes con FA son hospitalizados cada año.

Los costos directos de la FA ascendían a aproximadamente el 1 % del gasto sanitario total en Reino Unido y entre 6.000 y 26.000 millones de dólares en Estados Unidos y se derivan fundamentalmente de las complicaciones relacionadas con la FA (como los ACV) y los costos del tratamiento durante las hospitalizaciones. Estos costos aumentarán considerablemente si no se toman medidas adecuadas y efectivas para la prevención y el tratamiento de la FA (27-29).

Predisposición genética: La FA, especialmente la FA que se inicia temprano en la vida, tiene un fuerte componente hereditario que es independiente de otras entidades cardiovasculares concomitantes. Algunos pacientes jóvenes padecen miocardiopatías o canalopatías hereditarias mediadas por mutaciones que causan la enfermedad. Estas enfermedades monogénicas también conllevan un riesgo de muerte súbita. Hasta un tercio de los pacientes con FA son portadores de variantes genéticas que predisponen a la FA, aunque estas conllevan un riesgo añadido relativamente bajo. Al menos 14 de estas variantes comunes, generalmente polimorfismos de un solo nucleótido, aumentan el riesgo de la prevalencia de la FA en la población (47-59).

Las variantes más importantes se encuentran próximas al gen del factor de transcripción 2 homeodominio

(Pitx2) en el cromosoma 4q25 (56). Estas variantes modifican el riesgo de FA hasta 7 veces. Algunas de las variantes con riesgo de FA también se asocian con el ictus cardioembólico o isquémico, posiblemente debido a la FA silente (56-59). Se ha señalado que los cambios en las características de la función auricular, el remodelado auricular y la penetración modificada de defectos genéticos raros podrían ser mecanismos que aumentan el riesgo de FA de los portadores de variantes genéticas comunes. En el futuro, la identificación de variantes genéticas podría ser útil para seleccionar a los pacientes que se beneficiarían del control del ritmo o la frecuencia cardíaca. Aunque el análisis genómico podría ser una herramienta para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la FA en el futuro, por el momento no se puede recomendar la realización sistemática y rutinaria de pruebas genéticas para identificar variantes genéticas comunes asociadas a la FA (57-59).

Mecanismos que conducen a la fibrilación auricular

Remodelado auricular y función de los canales de iones: Factores externos de estrés, como la cardiopatía estructural, la hipertensión arterial, posiblemente la diabetes mellitus, pero también la propia FA, inducen un proceso lento pero progresivo de remodelado estructural en las aurículas. La activación de fibroblastos, el aumento de depósitos de tejido conectivo y la fibrosis son los elementos más importantes de este proceso (60-64). Además, la infiltración de grasa en las aurículas, los infiltrados inflamatorios, la hipertrofia de miocitos, la necrosis y la amiloidosis se encuentran también en los pacientes con FA y otras entidades concomitantes que predisponen a la FA. El remodelado estructural produce una disociación eléctrica entre los haces musculares y heterogeneidad de la conducción local que favorece el fenómeno de reentrada y la perpetuación de la arritmia (60-64).

En muchos pacientes, el proceso de remodelado estructural ocurre antes de la aparición de la FA. Dado que algunos procesos de remodelado estructural son irreversibles, parece conveniente iniciar pronto el tratamiento. Los cambios funcionales y estructurales del miocardio auricular y la estasis sanguínea, especialmente en la orejuela auricular izquierda, generan un medio protrombótico. Por otra parte, los episodios de FA, incluso los breves, producen un daño en el miocardio auricular y la expresión de factores protrombóticos en la superficie endotelial auricular, además de la activación de plaquetas y células inflamatorias, y contribuyen a un estado protrombótico generalizado (62-64). La activación auricular y sistémica del sistema de la coagulación

podría explicar parcialmente porque los episodios cortos de FA conllevan un riesgo a largo plazo de accidentes cerebrovasculares.

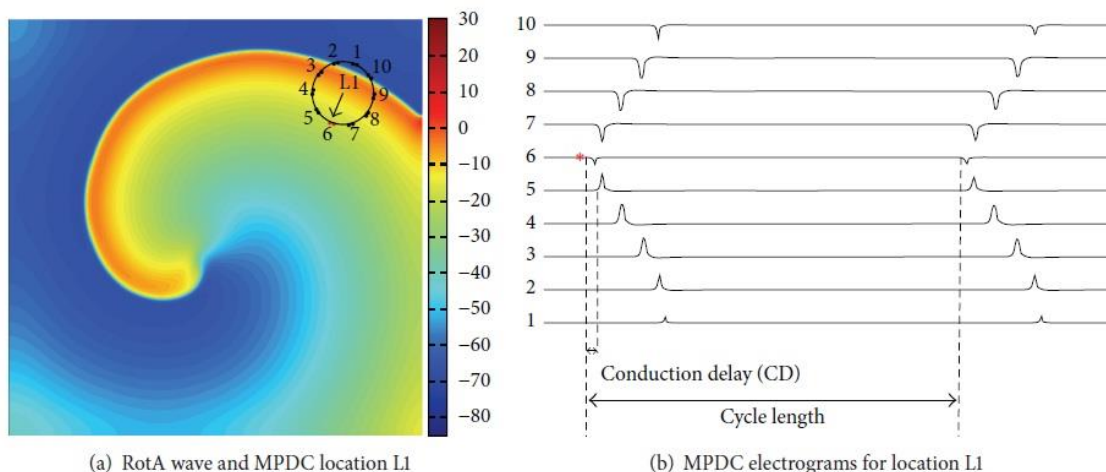
Mecanismos electrofisiológicos de la fibrilación auricular: La FA causa un acortamiento del periodo refractario auricular y la duración del ciclo de la FA durante los primeros días de la arritmia, debido en gran parte a la regulación a la baja de la corriente de entrada del Ca^{2+} y la regulación al alza de las corrientes rectificadoras de entrada de K^{+} . Por el contrario, la cardiopatía estructural tiende a prolongar el periodo refractario auricular, lo cual explica la naturaleza heterogénea de los mecanismos que causan FA en distintos pacientes (65-68). La hiper-fosforilación de varias proteínas que manejan el Ca^{2+} puede contribuir a episodios de liberación espontánea de Ca^{2+} y actividad desencadenada, que causan extrasístoles auriculares y promueven la FA (5-7). Aunque el concepto de inestabilidad del control del Ca^{2+} se ha cuestionado recientemente, este mecanismo podría favorecer la FA en presencia de remodelado auricular estructural y explicar cómo las alteraciones del tono autónomo pueden generar FA.

Inicio focal y mantenimiento de la fibrilación auricular: La importante observación de Haissaguerre et al. (68) que una fuente focal en las venas pulmonares podría desencadenar la FA y que la ablación percutánea de esta fuente puede suprimir la FA recurrente ha revolucionado el tratamiento de la FA. El mecanismo de la actividad focal puede incluir tanto la actividad

desencadenada como la reentrada localizada (69). La organización jerárquica de la FA con áreas que se activan rápidamente y producen la arritmia se documentó en pacientes con FA paroxística, pero es menos obvia en pacientes con FA persistente.

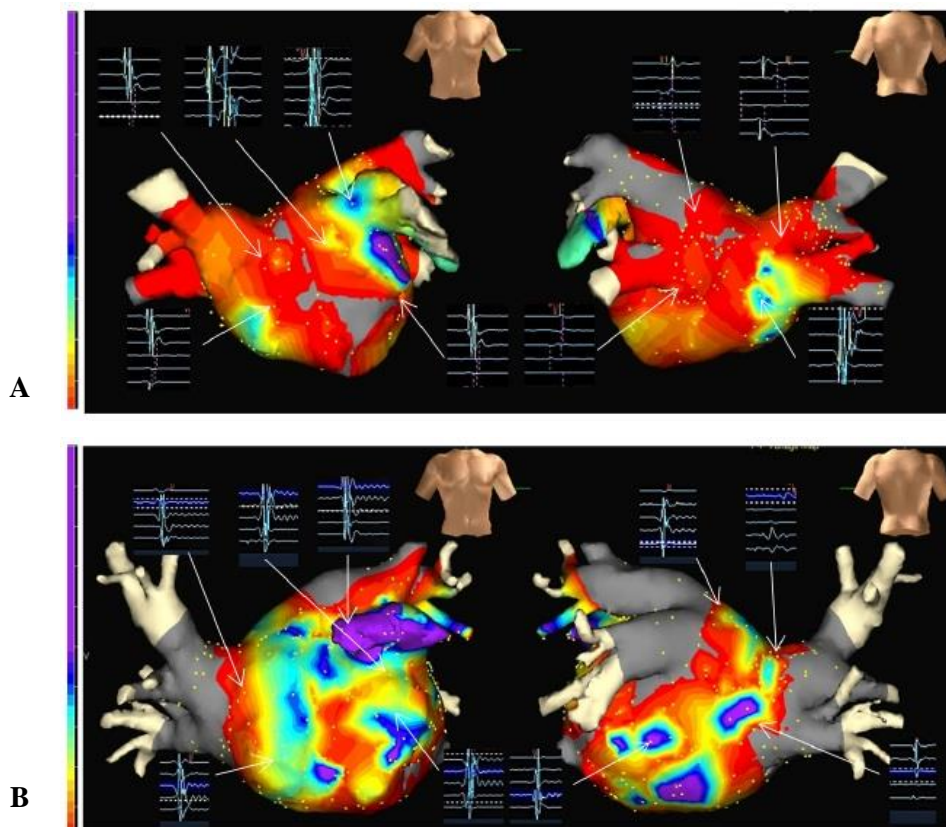
Hipótesis de múltiples ondas y rotors como fuente de la fibrilación auricular: Moe et al. (70) observaron que la FA se perpetua por una conducción continua de varias ondas independientes que se propagan por la musculatura auricular siguiendo lo que parece un patrón caótico. Mientras que el número de frentes de onda no descienda por debajo de un nivel crítico, las ondas múltiples pueden mantener la arritmia. Numerosas observaciones experimentales y clínicas pueden compartir los fundamentos de la hipótesis de múltiples ondas. Todas las fuentes localizadas de la FA, tales como, focos ectópicos, rotors y otros circuitos estables de reentrada, causan una conducción de fibrilación lejos de la fuente (Figura 1). El estudio detallado de estas fuentes localizadas de FA mediante el mapeo electro-anatómico tridimensional ha revolucionado la terapéutica ablativa de la FA permitiendo un mapeo auricular preciso y detallado que facilita la ablación por catéter (Figuras 2A y 2B). La conducción de fibrilación es difícil de diferenciar de la propagación de múltiples ondas que mantiene la FA, y cualquiera de estos fenómenos puede generar rotors detectados en registros intracardiacos y en la superficie corporal (Figura 3).

FIGURA 1. FUENTES LOCALIZADAS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR



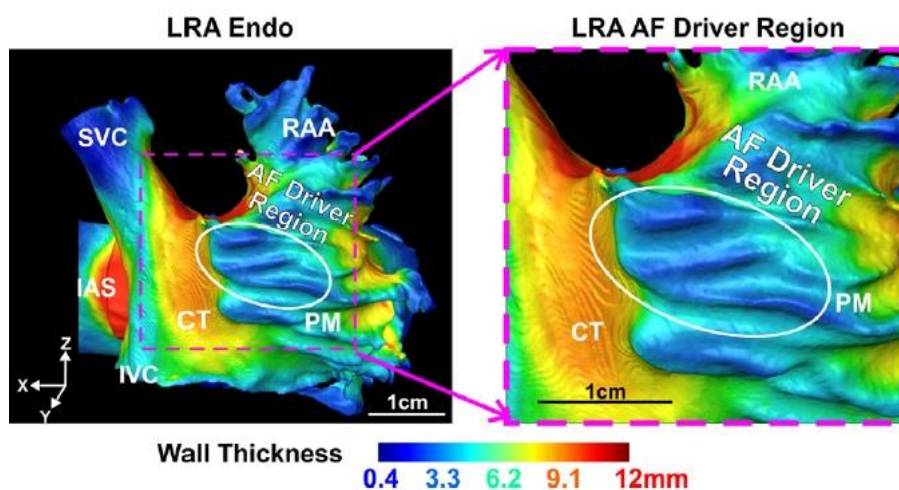
Estudio de simulación por computadora: (a) onda RotA con el MPDC en la ubicación L1 que tiene el primer electrograma activado en el electrograma 6 indicado con la flecha que apunta hacia ella. (b) Los electrogramas en la ubicación L1. Los números en la esquina izquierda indican el número inicial del electrodo bipolar correspondiente y el asterisco denota el primer electrograma activado. El retraso de conducción entre el electrograma 5 y el primer electrograma activado y también la duración del ciclo se observan en la figura. RotA: Actividad tipo-Rotor. MPDC: Catéter de diagnóstico multipolar. Reimpreso con permiso de Ganesan P, Cherry EM, Pertsov AM, Ghoraani B. Characterization of Electrograms from Multipolar Diagnostic Catheters during Atrial Fibrillation. Biomed Res Int. 2015, Article ID 272954, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/272954>

FIGURA 2. FUENTES LOCALIZADAS DE FIBRILACIÓN AURICULAR, MAPEO ELECTRO-ANATÓMICO.



Ejemplos típicos de pacientes con bajo (2A) o alto (2B) compliance de la aurícula izquierda. El mapeo electroanatómicotridimensional se realizó durante la estimulación auricular derecha alta 500 ms. Los pacientes con bajo compliance de aurícula izquierda (A) tienen un volumen de aurícula izquierda relativamente más pequeño y un voltaje endocárdico más bajo que los pacientes con alto compliance de aurícula izquierda y muestran resultados clínicos pobres de fibrilación auricular después de la ablación por catéter de radiofrecuencia. Reimpreso con permiso de Park J, Yang P-s, Kim T-H, Uhm J-S, Kim J-Y, Joung B, et al. Low Left Atrial Compliance Contributes to the Clinical Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation in Patients with Structurally and Functionally Normal Heart. PLoS ONE. 2015;10(12): e0143853. <https://doi.org/10.1371/journal>

FIGURA 3. ROTORES DETECTADOS EN REGISTROS INTRACARDIACOS Y EN LA SUPERFICIE CORPORAL.

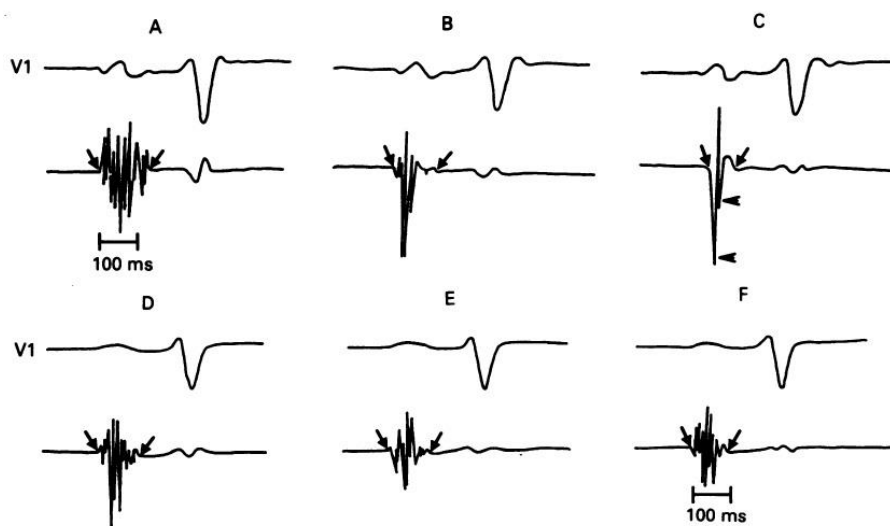


Variación en el mapeo electroanatómicotridimensional (3D) del grosor de la pared auricular en toda la aurícula humana. A la izquierda, el grosor de la pared 3D del LRA se superpone al endocardio auricular y se muestra desde la vista lateral derecha. A la derecha, vista mejorada de la región del driver fibrilación auricular en el LRA. Los óvalos blancos indican las ubicaciones de las regiones del driver de fibrilación auricular definidas por mapeo óptico. La FA indica fibrilación auricular. CT: crista terminalis. Endo: endocardio. IAS: tabique interauricular. IVC/SVC: vena cava inferior/superior. RA: aurícula derecha. LAA/RAA: apéndice auricular izquierdo/derecho. LRA: aurícula lateral derecha. PMs, músculos pectíneos. Reimpreso con permiso de Zhao J, Hansen BJ, Wang Y, Csepe TA, Sul LV, Tang A, et al. Three-dimensional Integrated Functional, Structural, and Computational Mapping to Define the Structural "Fingerprints" of Heart-Specific Atrial Fibrillation Drivers in Human Heart Ex Vivo. J Am Heart Assoc. 2017;6:e005922. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005922>

Electrogramas auriculares endocárdicos prolongados y fraccionados: Centurión et al. (71) han encontrado previamente que los pacientes con una predisposición para desarrollar FA tienen una incidencia significativamente mayor de electrogramas auriculares endocárdicos prolongados y fraccionados (71-77). Como parte del estudio electrofisiológico, en el momento del mapeo endocárdico auricular por catéter durante el ritmo sinusal, dichos autores han encontrado que un electrograma auricular anormalmente prolongado y fraccionado puede reflejar una actividad eléctrica local no homogénea relacionada con una conducción anisotrópica no uniforme a través del músculo auricular enfermo. Esto

se encuentra estrechamente relacionado con la vulnerabilidad del músculo auricular en pacientes con FA paroxística (74-77). De hecho, los autores han demostrado que cuanto mayor sea la extensión del músculo auricular comprometido, mayor es la probabilidad de que se desarrolle una FA paroxística (74). El estudio cualitativo y cuantitativo de los electrogramas endocárdicos auriculares registrados durante ritmo sinusal debe ser considerado un análisis importante en la evaluación de anomalías electrofisiológicas auriculares locales (Figura 4), y adquiere una especial relevancia en el estudio de pacientes con FA paroxística (78-83).

FIGURA 4. ESTUDIO CUALITATIVO Y CUANTITATIVO DE ELECTROGRAMAS.



Seis electrogramas auriculares registrados en diferentes sitios de la aurícula derecha en dos pacientes con disfunción del nodo sinusal (DNS) (A, B y C en un paciente con DNS con Rubenstein Tipo I y II; D, E y F en un paciente con SND con Rubenstein Tipo III con Fibrilación auricular). Las flechas diagonales representan el inicio y el desplazamiento de la actividad eléctrica local y las flechas horizontales las desviaciones hacia abajo. Reimpreso con permiso de Centurión OA, Fukatani M, Konoe A, Tanigawa M, Shimizu A, Isomoto S y col. Different distribution of abnormal endocardial electrogram within the right atrium in patients with sick sinus syndrome. *Br Heart J* 1992;68:596-600.

Cuando las fibras musculares auriculares se encuentran separadas por tejido conjuntivo, las propiedades de conducción pueden alterarse debido a los efectos sobre la resistencia axial, creando una propagación discontinua y anisotrópica (84-91). Al respecto, Spach et al. (85) han demostrado que el enlentecimiento de la velocidad de conducción ocasiona una disminución en la amplitud y un aumento en la duración del electrograma extracelular del sistema de Purkinje canino (85). Para investigar la causa del aumento en la duración y en las deflecciones del electrograma, se ha estudiado y demostrado en un modelo computarizado de generación de electrogramas que la velocidad de conducción disminuida era responsable del aumento en la duración del electrograma, mientras que la resistencia intracelular aumentada, era la responsable

de la naturaleza fraccionada del electrograma (90). Estudios patológicos detallados y cuantitativos realizados en pacientes con FA han demostrado una fibrosis extensa del miocardio auricular en la vecindad del nódulo sinusal y en los tractos internodales (86-89). Por lo tanto, un electrograma endocárdico auricular anormalmente prolongado y fraccionado registrado en estos pacientes mediante el mapeo de la aurícula derecha durante ritmo sinusal podría traducir una actividad eléctrica localizada y no homogénea relacionada con una conducción retardada, no uniforme y anisotrópica a través de un miocardio auricular patológico (74-77). Además, se ha demostrado en forma no-invasiva y también histológicamente que los tejidos donde se originan los electrogramas anormalmente prolongados y

fraccionados presentan procesos fibro-degenerativos (92-94). Cuando las paredes auriculares se encuentran marcadamente alteradas por fibrosis, la onda de despolarización debe cambiar frecuentemente de dirección respecto de la orientación longitudinal de la fibra miocárdica. Esto provocaría bloqueos unidireccionales, conducción lenta y dispersión de los periodos refractarios en determinados sitios, generando los elementos fundamentales del mecanismo de la reentrada.

Por lo tanto, en la evaluación de pacientes con FA paroxística que se encuentran en ritmo sinusal presentan una alteración de la morfología de la onda P y dispersión de la onda P en el ECG, es muy importante tener en cuenta que estos pacientes tienen una gran susceptibilidad a desarrollar FA y generalmente poseen electrogramas auriculares anormalmente prolongados y fraccionados, una duración de la onda P significativamente más larga, un tiempo de conducción intraauricular e interauricular significativamente más largo de impulsos sinusales; una disfunción del nodo sinusal significativamente mayor, y una mayor incidencia de inducción de fibrilación auricular sostenida (76).

CONCLUSIÓN

Diversos factores externos inducen un proceso lento pero progresivo de remodelado estructural en las aurículas. La activación de fibroblastos, el aumento de depósitos de tejido conectivo y la fibrosis son los

elementos más importantes de este proceso. El remodelado estructural produce una disociación eléctrica entre los haces musculares y heterogeneidad de la conducción local que favorece el fenómeno de reentrada y la perpetuación de la arritmia.

Todas las fuentes localizadas de la FA, tales como, focos ectópicos, rotores y otros circuitos estables de reentrada, causan una conducción de fibrilación lejos de la fuente. Esta conducción de fibrilación es difícil de diferenciar de la propagación de múltiples ondas que mantiene la FA, y cualquiera de estos fenómenos puede generar rotores detectados en registros intracardiacos y en la superficie corporal. El mecanismo de la actividad focal por una fuente focal en las venas pulmonares podría desencadenar episodios de FA debido tanto a la actividad desencadenada como la reentrada localizada.

Los pacientes con antecedentes de FA que en ritmo sinusal presentan una alteración de la morfología de la onda P y dispersión de la onda P en el ECG tienen una gran susceptibilidad a desarrollar FA sostenida y generalmente poseen electrogramas auriculares anormalmente prolongados y fraccionados. Adicionalmente, poseen una duración de la onda P significativamente más larga, un tiempo de conducción intraauricular e interauricular significativamente más largo de impulsos sinusales; una disfunción del nodo sinusal significativamente mayor, y una mayor incidencia de inducción de fibrilación auricular sostenida.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

OAC, ORS, LBG, COC, y JMT han participado de la concepción y diseño del trabajo, recolección y obtención de resultados, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito y aprobación de su versión final. NA, KS, RF, JC, y AM ha participado del análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito y aprobación de su versión final.

DISPONIBILIDAD DE DATOS

Esta investigación no tiene datos asociados.

COMENTARIOS DE REVISORES

El nombre de los revisores externos, así como su dictamen se encuentran disponibles en el siguiente enlace: [Dictamen 529.pdf](#)

REFERENCIAS

1. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(10):1063–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.060>
2. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) investigators. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833. <https://doi.org/10.1056/nejmoa021328>
3. Centurión OA, Aquino NJ, García LB, Torales JM. Idarucizumab humanized monoclonal antibody fragment, for reversal of Dabigatran therapy for atrial fibrillation. *Blood Heart Circ*. 2017. <https://doi.org/10.15761/BHC.1000105>
4. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834. <https://doi.org/10.1056/nejmoa021375>
5. Opolski G, Torbicki A, Kosior D, et al. Rhythm control versus rate control in patients with persistent atrial fibrillation. Results of the HOT CAFE Polish Study. *Kardiol Pol* 2003;59(7):1-16. [URL](#).
6. Guerra F, Brambatti M, Nieuwlaat R, Marcucci M, Dudink E, Crijns HJGM, et al. Symptomatic atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: data from the Euro Heart Survey.

- Europace. 2017;19(12):1922-1929. <https://doi.org/10.1093/europace/eux205>
7. Agewall S, Camm J, Barón Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. Revista Española de Cardiología. 2017;70(1):50.e1-50.e84. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.11.014>
 8. Venticlef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokines. Eur Heart J. 2013;36:795-805. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh099>
 9. Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, et al. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. Circulation. 2001;103:691-698. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.5.691>
 10. Allesie MA, de Groot NM, 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;3:606-615. <https://doi.org/10.1161/circep.109.910125>
 11. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. J CardiovascElectrophysiol. 1994;5:182-209. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1994.tb01157.x>
 12. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med. 1998;339:659-666. <https://doi.org/10.1056/nejm199809033391003>
 13. Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, Lazzara R, Lockwood D, Scherlag BJ, et al. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. J CardiovascElectrophysiol. 2007;18:1067-1075. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00909.x>
 14. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. Am Heart J. 1959;58:59-70. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(59\)90274-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(59)90274-1)
 15. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. BMJ. 2015;351:H4451. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4451>
 16. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? J Am Coll Cardiol. 2003;42:1944-51. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.020>
 17. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2010;362:1363-73. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1001337>
 18. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, et al. RACE II Investigators. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. J Am Coll Cardiol. 2011;58:1795-803. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.055>
 19. Zi OJ, Kotecha D. Digoxin: the good and the bad. Trends Cardiovasc Med. 2016;26: 585-95. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.03.011>
 20. Honloser SH, Kuck KH, Lillenthal J, et al. Rhythm or rate control in atrial fibrillation- Pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF). A randomized trial. Lancet. 2000;356:1789-1794. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03230-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03230-x)
 21. Dec GW Fuente: Heart Failure and Transplantation Unit. Med Clin North Am. 2003 Mar;87(2):317-37.
 22. Centurión OA. Atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. J Atrial Fibrillation. 2011;4(1): 287. <https://doi.org/10.4022/jafib.287>
 23. Centurión OA, Scavenius KE, García LB, Miño L, Torales J, Sequeira O. Atrioventricular Nodal Catheter Ablation in Atrial Fibrillation Complicating Congestive Heart Failure. J Atr Fibrillation. 2018 Jun 30;11(1):1813. <https://doi.org/10.4022/jafib.1813>
 24. Centurión OA, et al. 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(3): 294-302. <https://doi.org/10.1093/europace/eun031>
 25. Wellens HJJ and Durrer D. Wolff-Parkinson-White syndrome and atrial fibrillation. Relation between refractory period of the accessory pathway and ventricular rate during atrial fibrillation. Am J Cardiol. 1974;34(7):772-782. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(74\)90695-x](https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90695-x)
 26. Waspe LE. Susceptibility to atrial fibrillation and ventricular tachyarrhythmia in the Wolff-Parkinson-White syndrome: Role of the accessory pathway. Am Heart J. 1986;112(6):1141-1152. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(86\)90342-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(86)90342-x)
 27. Palmisano P, Aspromonte V, Ammendola E, Dell'era G, Ziacchi M, Guerra F, et al. Effect of fixed-rate vs. rate-RESPONSive pacing on exercise capacity in patients with permanent, refractory atrial fibrillation and left ventricular dysfunction treated with atrioventricular junction ablation and biventricular pacing (RESPONSIBLE): a prospective, multicentre, randomized, single-blind study. Europace. 2017;19 (3):414-420. <https://doi.org/10.1093/europace/euw035>
 28. Ringwala S, Knight BP, Verma N. Permanent His bundle pacing at the time of atrioventricular node ablation: A 3-dimensional mapping approach. Heart Rhythm Case Rep. 2017;3 (6):323-325. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2017.04.005>
 29. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, Francalacci G, Piccinino C, Plebani L, et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. J. Am. Coll. Cardiol. 2006;47(10):1938-1945. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.01.056>
 30. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, et al. Benefits of Permanent His Bundle Pacing Combined With Atrioventricular Node Ablation in Atrial Fibrillation Patients With Heart Failure With Both Preserved and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. 2017;6 (4). pii: e005309. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005309>
 31. Björkenheim A, Brandes A, Andersson T, Magnuson A, Edvardsson N, Wandt B, et al. Predictors of hospitalization for heart failure and of all-cause mortality after atrioventricular nodal ablation and right ventricular pacing

- for atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16 (12):1772-1778. <https://doi.org/10.1093/europace/euu171>
32. Hohendanner F, Heinzel FR, Blaschke F, Pieske BM, Haverkamp W, Boldt HL, et al. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2018;23 (1):27-36. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9657-9>
 33. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87 (6 Suppl):VI102-110. [URL PMID 8500233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8500233/)
 34. Modin D, Sengeløv M, Jørgensen PG, Bruun NE, Olsen FJ, Dons M, et al. Global longitudinal strain corrected by RR interval is a superior predictor of all-cause mortality in patients with systolic heart failure and atrial fibrillation. *ESC Heart Fail*. 2018;5 (2):311-318. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12220>
 35. Birnie D, Hudnall H, Lemke B, Aonuma K, Lee KL, Gasparini M, et al. Continuous optimization of cardiac resynchronization therapy reduces atrial fibrillation in heart failure patients: Results of the Adaptive Cardiac Resynchronization Therapy Trial. *Heart Rhythm*. 2017;14 (12):1820-1825. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.08.017>
 36. Sun L, Yan S, Wang X, Zhao S, Li H, Wang Y, et al. Metoprolol prevents chronic obstructive sleep apnea-induced atrial fibrillation by inhibiting structural, sympathetic nervous and metabolic remodeling of the atria. *Sci Rep*. 2017;7(1): 14941. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14960-2>
 37. Centurión OA. Atrial Fibrillation Complicating Congestive Heart Failure: Electrophysiological Aspects And Its Deleterious Effect On Cardiac Resynchronization Therapy. *J Atrial Fibrillation*. 2009;2(1):143. <https://doi.org/10.4022/jafib.143>
 38. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-847. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.005119>
 39. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112:1142-1147. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.063>
 40. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-953. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825>
 41. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042-1046. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000140263.20897.42>
 42. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-2375. <https://doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>
 43. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746-2751. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh280>
 44. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-220. <https://doi.org/10.2147/cep.s47385>
 45. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44:3103-3108. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.002329>
 46. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001486. <https://doi.org/10.1161/jaha.114.001486>
 47. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126:143-146. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129759>
 48. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167:1807-1824. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.093>
 49. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N-9N. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00583-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00583-9)
 50. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol*. 2013;167:2412-2420. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.184>
 51. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al. RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014;129:1568-1576. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.005451>
 52. Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:632-639. <https://doi.org/10.1161/circep.112.970749>
 53. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004;291:2851-2855. <https://doi.org/10.1001/jama.291.23.2851>
 54. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, et al. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:917-921. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.046>
 55. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2012;44:670-675. <https://doi.org/10.1038/ng.2261>
 56. Olesen MS, Nielsen MW, Haunso S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet*. 2014;22:297-306. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.139>

57. Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, et al. Integrating gen-etic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130:1225-1235. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.009892>
58. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, Holm H, Sigurdsson A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007;448:353-357. <https://doi.org/10.1038/nature06007>
59. Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, et al. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1200-1210. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.015>
60. Anne W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2005;67:655-666. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.04.016>
61. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother*. 2010;64:177-183. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2009.09.017>
62. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*. 2009;6:454-460. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.01.010>
63. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997; 96:1180-1184. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.4.1180>
64. Venticlef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J*. 2013;36:795-805. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs099>
65. Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, et al. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;103:691-698. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.5.691>
66. Allesie MA, de Groot NM, 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;3:606-615. <https://doi.org/10.1161/circep.109.910125>
67. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J CardiovascElectrophysiol*. 1994;5:182-209. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1994.tb01157.x>
68. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-666. <https://doi.org/10.1056/nejm199809033391003>
69. Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, Lazzara R, Lockwood D, Scherlag BJ, et al. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:1067-1075. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00909.x>
70. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959;58:59-[https://doi.org/10.1016/0002-8703\(59\)90274-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(59)90274-1)
71. Centurión OA, Isomoto S, Shimizu A, Konoe A, Kaibara M, Hirata T, et al. The effects of aging on atrial endocardial electrograms in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2003; 26: 435-438. <https://doi.org/10.1002/clc.4960260911>
72. Centurión OA, Shimizu A, Isomoto S, et al. Influence of advancing age on fractionated right atrial endocardial electrograms. *Am J Cardiol* 2005;96:239-242. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.03.052>
73. Centurión OA, Fukatani M, Konoe A, Tanigawa M, Shimizu A, Isomoto S, Kaibara M, Hashiba K. Different distribution of abnormal endocardial electrograms within the right atrium in patients with sick sinus syndrome. *Br Heart J* 1992; 68: 596-600. <https://doi.org/10.1136/hrt.68.12.596>
74. Centurión OA, Isomoto S, Fukatani M, Shimizu A, Konoe A, Tanigawa M, Kaibara M, Sakamoto R, Hano O, Hirata T, Yano K. Relationship between atrial conduction defects and fractionated atrial endocardial electrograms in patients with sick sinus syndrome. *PACE* 1993;16:2022-2033. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1993.tb00996.x>
75. 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 Sci* 1994;307:247-254. <https://doi.org/10.1097/0000441-199404000-00001>
76. Centurión OA. Clinical implications of the P wave duration and dispersion: Relationship between atrial conduction defects and abnormally prolonged atrial endocardial electrograms. *Int J Cardiol* 2009;134:6-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.12.072>
77. Centurión OA. Age-related electrophysiological changes of the atrial myocardium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol Cardiol Curr Res* 2015;3(6):00121. <https://doi.org/10.15406>
78. 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. <https://doi.org/10.1161/01.res.58.3.356>
79. Garder PI, Ursel PC, Fenoglio JJ Jr, Wit AL. Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation* 1985;72:596-611. <https://doi.org/10.1161/01.cir.72.3.596>
80. Savio-Galimberti E, Argenziano M, Antzelevitch C. Cardiac Arrhythmias Related to Sodium Channel Dysfunction. *HandbExpPharmacol*. 2017. <https://doi.org/10.1016/10.1007/164-2017-43>
81. Spach MS, Miller WT, 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;39:54. <https://doi.org/10.1161/01.res.48.1.39>
82. Spach MS, Kootsey JM. The nature of electrical propagation in cardiac muscle. *Am J Physiol: Heart and CircPhysiol* 1983;13:3-22. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1983.244.1.h3>
83. Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF. Interaction of inhomogeneities of repolarization with anisotropic propagation in dog atria: A mechanism for both preventing

- and initiating reentry. *Circ Res* 1989;65:1612-31. <https://doi.org/10.1161/01.res.65.6.1612>
84. Lesch MD, Spear JF, Simson MB. A computer model of the electrogram: What causes fractionation? *J Electrocardiol* 1988;21:S69-S73. [https://doi.org/10.1016/0022-0736\(88\)90061-1](https://doi.org/10.1016/0022-0736(88)90061-1)
85. Spach MS, Miller III WT, Dolber PC, Kootsey JM, Sommer JR, Moshier 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;50:171-91. <https://doi.org/10.1161/01.res.50.2.175>
86. Davis MJ, Pomerance A. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J* 1972;34:520-525. <https://doi.org/10.1136/hrt.34.5.520>
87. Kaplan BM, Langendorf R, Lev M, Pick A. Tachycardia-bradycardia syndrome (so-called "sick sinus syndrome"): Pathology, mechanisms, and treatment. *Am J Cardiol* 1973;31:497-508. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2877>
88. Evans R, Shaw DB. Pathological studies in sinoatrial disorders (sick sinus syndrome). *Br Heart J* 1977;39:778-786. <https://doi.org/10.1136/hrt.39.7.778>
89. Demoulin JC, Kulbertus HE. Histopathological correlates of sinoatrial disease. *Br Heart J* 1978;40:1384-1389. <https://doi.org/10.1136/hrt.40.12.1384>
90. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation. The strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-1696. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00332-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00332-2)
91. Centurión OA, Shimizu A. Rate Control Strategy Elevated To Primary Treatment For Atrial Fibrillation: Has The Last Word Already Been Spoken? *J Atr Fibrillation*. 2014 Dec 31;7(4):1152. <http://dx.doi.org/10.4022/jafib.1152>.
92. Ganesan P, Cherry EM, Pertsov AM, Ghoraani B. Characterization of Electrograms from Multipolar Diagnostic Catheters during Atrial Fibrillation. *Biomed Res Int*. 2015, Article ID 272954, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/272954>
93. Park J, Yang P-s, Kim T-H, Uhm J-S, Kim J-Y, Joung B, et al. Low Left Atrial Compliance Contributes to the Clinical Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation in Patients with Structurally and Functionally Normal Heart. *PLoS ONE*. 2015;10(12): e0143853. <https://doi.org/10.1371/journal>
94. Zhao J, Hansen BJ, Wang Y, Csepe TA, Sul LV, Tang A, et al. Three-dimensional Integrated Functional, Structural, and Computational Mapping to Define the Structural "Fingerprints" of Heart-Specific Atrial Fibrillation Drivers in Human Heart Ex Vivo. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005922. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005922>