

Mapeo endocárdico por catéter de la aurícula derecha: implicancias del registro de electrogramas auriculares anormalmente prolongados y fraccionados

OSMAR A. CENTURION

Departamento de Hemodinamia y Electrofisiología, Sanatorio Migone-Battilana, Asunción, Paraguay
Trabajo recibido para su publicación: 3/96 Aceptado: 12/96
Dirección para separatas: Dr. Osmar A. Centurión, Departamento de Hemodinamia y Electrofisiología, Sanatorio Migone-Battilana, Eligio Ayala 1293, Asunción, Paraguay

Los estudios electrofisiológicos de pacientes con enfermedad del nódulo sinusal y fibrilación auricular paroxística presentan ciertas limitaciones. La facilidad con que estos pacientes desarrollan fibrilación auricular mediante la estimulación cardíaca programada durante el estudio electrofisiológico perturba el análisis detallado de las propiedades electrofisiológicas del miocardio auricular. Por ende, los datos obtenidos mediante el mapeo endocárdico auricular durante ritmo sinusal adquieren una incuestionable importancia en el conocimiento del sustrato electrofisiológico auricular. Las investigaciones recientes basadas en el registro de electrogramas locales auriculares anormalmente prolongados y fraccionados durante ritmo sinusal y su distribución característica en la aurícula derecha de pacientes con fibrilación auricular paroxística han aportado nueva información sobre las propiedades electrofisiológicas de la aurícula patológica. Hemos demostrado previamente que los electrogramas auriculares endocárdicos anormalmente prolongados y fraccionados registrados en la aurícula derecha denotan una conducción auricular irregular y que se registran frecuentemente en pacientes con fibrilación auricular paroxística, ya sea idiopática, o asociada a enfermedad del nódulo sinusal. El mapeo endocárdico auricular en pacientes con fibrilación auricular paroxística ha proporcionado más conocimiento acerca del sustrato electrofisiológico de esta taquiarritmia. La detección de electrogramas auriculares anormales identifica a un grupo de pacientes con vulnerabilidad auricular aumentada y con incidencia significativamente mayor de episodios espontáneos o inducidos de fibrilación auricular. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (4): 425-431.

Palabras clave Mapeo endocárdico auricular - Electrograma auricular anormal - Fibrilación auricular paroxística

La técnica de mapeo endocárdico ha sido muy empleada en el análisis de las taquicardias supraventriculares, así como en el análisis de la conducción intra e interauricular, ventriculoauricular e intraventricular en el hombre. (1-3) El análisis detallado de las secuencias de activación miocárdica mediante el mapeo cardíaco ha contribuido al conocimiento de los mecanismos arritmogénicos.

Desde el advenimiento de los estudios electrofisiológicos para la investigación clínica de arritmias supraventriculares y ventriculares se ha logrado un progreso impresionante que culminó con el tratamiento exitoso y definitivo de

varias taquicardias mediante la ablación por radiofrecuencia.

Mediante el mapeo endocárdico ventricular se ha registrado actividad eléctrica ventricular continua y fraccionada. Estos electrogramas endocárdicos ventriculares han permitido localizar el sitio de irritabilidad y origen de taquicardias ventriculares en pacientes con cardiopatía isquémica y así facilitar el tratamiento de la arritmia, ya sea por radiofrecuencia o por cirugía.

En trabajos anteriores hemos demostrado, mediante la técnica de mapeo endocárdico por catéter de la aurícula derecha, que los electrogramas auri-

culares anormales denotan una conducción auricular irregular y que son registrados frecuentemente en pacientes con fibrilación auricular paroxística idiopática o asociada a enfermedad del nódulo sinusal. (4-6) El estudio histológico de los tejidos auriculares y ventriculares que presentan electrogramas endocárdicos anormales, muestra fibras musculares muy separadas y distorsionadas por tejido conjuntivo, lo cual provoca una disminución de las conexiones intercelulares y por ende, un aumento de la resistencia al flujo de corriente y conducción lenta. (7, 8) Areas con fibras musculares pobremente acopladas en el tejido auricular patológico con lesiones fibrodegenerativas pueden conducir a propiedades 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 con la orientación de las fibras miocárdicas, creando de esta manera sitios de bloqueo de conducción y reentrada. (7)

El electrograma auricular anormal traduce una actividad eléctrica local inhomogénea relacionada con una conducción anisotrópica, no uniforme y retardada a través de un miocardio auricular patológico. (7, 9, 10) Por lo tanto, estos electrogramas auriculares anormales indican zonas con histología patológica y conducción alterada donde es factible desencadenar arritmias por reentrada.

Si bien existen diversos parámetros electrofisiológicos obtenidos por estimulación auricular programada que podrían ser utilizados como indicadores de una vulnerabilidad auricular aumentada, (11-15) este artículo se dedicará exclusivamente a los datos electrofisiológicos obtenidos mediante el mapeo endocárdico por catéter de la aurícula derecha durante el ritmo sinusal.

MAPEO ENDOCARDICO AURICULAR POR CATETER

El mapeo endocárdico auricular por catéter constituye una parte de la rutina del estudio electrofisiológico en pacientes con taquicardia supraventricular. (16-19) Este procedimiento ofrece hallazgos muy significativos para el análisis de la conducción intra e interauricular, así como auriculoventricular y ventriculoauricular en el hombre. También ayuda a determinar la localización exacta de las conexiones auriculoventriculares accesorias e identificar su papel en la iniciación y mantenimiento de la arritmia.

Sin embargo, la mayoría de estas investigaciones están basadas en el estudio de la secuencia de acti-

vación auricular durante la taquicardia, y los electrogramas auriculares registrados han sido utilizados mayormente para dicho propósito. En la literatura mundial son escasas las descripciones cualitativas y cuantitativas de electrogramas auriculares locales registrados en ritmo sinusal. El análisis detallado de los electrogramas aportaría datos importantes para la evaluación de las anomalías electrofisiológicas locales a nivel del miocardio auricular. El análisis del electrograma auricular en ritmo sinusal sería de mayor importancia en los pacientes con fibrilación auricular paroxística que en aquellos con taquicardia paroxística supraventricular, debido a que la inducción eléctrica de fibrilación auricular sostenida perturba la finalización del estudio electrofisiológico. Por ende, la descripción detallada de los electrogramas auriculares en ritmo sinusal adquiere una importancia particular en el estudio de pacientes con fibrilación auricular paroxística.

El primer intento para definir los valores normales de los electrogramas endocárdicos registrados en la aurícula derecha en ritmo sinusal fue publicado por Tanigawa y colaboradores. (20) La técnica del mapeo endocárdico con catéter consistió en registrar los

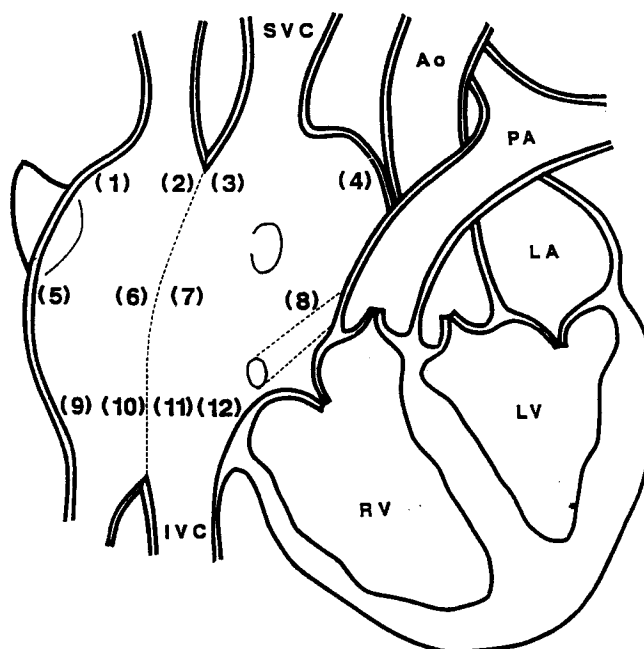


Fig. 1. Sitios de mapeo endocárdico por catéter de la aurícula derecha. Los electrogramas auriculares fueron registrados de 12 sitios endocárdicos en cada paciente. Los sitios que figuran del 1 al 4 corresponden a la parte alta de la aurícula derecha mientras que los sitios del 5 al 8 son de la parte media, y aquellos del 9 al 12 son de la parte baja. Los sitios marcados como 1, 5 y 9 corresponden a la región anterior, los sitios 2, 6 y 10 a la región lateral, los sitios 3, 7 y 11 a la región posterior, y los sitios 4, 8 y 12 corresponden a la región medial de la aurícula derecha. SVC: vena cava superior. IVC: vena cava inferior. Ao: aorta. PA: arteria pulmonar. LA: aurícula izquierda. RV: ventrículo derecho. LV: ventrículo izquierdo.

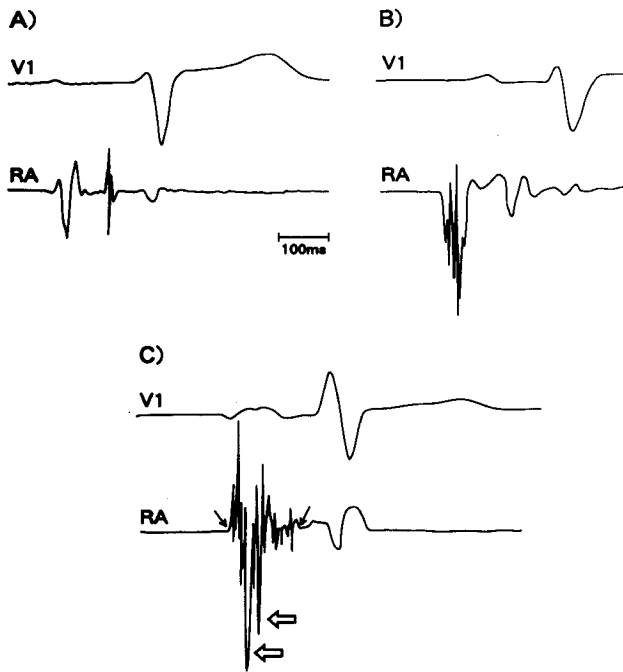


Fig. 2. Electrogramas auriculares endocárdicos anormales registrados por catéter de la aurícula derecha durante ritmo sinusal en 3 pacientes con enfermedad del nódulo sinusal. La Figura 2A muestra un electrograma anormal de 135 mseg de duración con 5 deflexiones fragmentadas. El patrón de fragmentación consistió en un electrograma de potencial doble. La Figura 2B muestra un electrograma anormal de 175 mseg de duración con 7 deflexiones fragmentadas, con un patrón que también consistió en un electrograma de potencial doble. La Figura 2C muestra un electrograma anormal de 125 mseg de duración con 14 deflexiones fragmentadas.

electrogramas bipolares de las paredes anterior, posterior, lateral y medial de las zonas alta, media y baja de la aurícula derecha (Figura 1). Doce electrogramas endocárdicos fueron registrados en los diferentes sitios de la aurícula derecha y en cada uno de ellos se midieron cuantitativamente la duración y el número de deflexiones fragmentadas. El mapeo endocárdico tuvo un tiempo de duración de 5 a 15 minutos con un tiempo de fluoroscopia promedio de 4 minutos. La duración de un electrograma auricular fue definida como el intervalo desde el comienzo de la actividad eléctrica más temprana que se desvió de la línea de base hasta la última deflexión del electrograma auricular donde la línea de base fue cruzada por la actividad auricular. El número de deflexiones fragmentadas fue obtenido mediante el conteo de las deflexiones que apuntaban hacia abajo (Figura 2).

Tanigawa y colaboradores definieron los valores normales de los electrogramas auriculares basados en las medidas cuantitativas y cualitativas de 516 electrogramas endocárdicos en 43 sujetos con función normal del nódulo sinusal y sin fibrilación auricular paroxística. (20) La duración promedio y el número promedio de deflexiones fragmentadas de

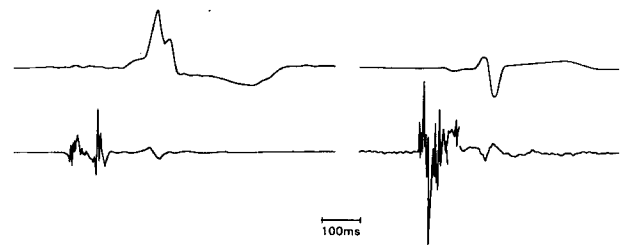


Fig. 3. Dos electrogramas auriculares endocárdicos registrados durante ritmo sinusal en dos pacientes, uno con fibrilación auricular paroxística y otro con enfermedad del nódulo sinusal. El electrograma de la izquierda muestra un electrograma anormal de 120 mseg de duración y 11 deflexiones fragmentadas. El electrograma de la derecha muestra un electrograma anormal de 130 mseg de duración, con 12 deflexiones fragmentadas.

los electrogramas auriculares de estos pacientes fue de 74 ± 11 mseg y $3,9 \pm 1,3$ (desvíos estándar) respectivamente. Los valores mayores a 2 desvíos estándar fueron definidos como anormales. Por ende, un electrograma auricular anormal fue definido como aquel que tuviera una duración igual o mayor a 100 mseg y/u ocho o más deflexiones fragmentadas (Figura 3).

MECANISMO DE ORIGEN DE ELECTROGRAMAS AURICULARES ANORMALES

Durante la conducción de un impulso eléctrico, la corriente axial fluye de una célula miocárdica a la adyacente a través de los discos intercalares, los cuales poseen normalmente una resistencia relativamente baja. (21) La conducción perpendicular al eje longitudinal de las fibras musculares auriculares puede ser retardada debido a que en dicha dirección la resistencia axial efectiva es mayor. (21) Esta mayor resistencia axial resulta en parte por la cantidad escasa y la longitud corta de los discos intercalares en la dirección laterolateral de las fibras musculares comparados con la dirección terminoterminal.

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. (23)

Spach y colaboradores han demostrado que la velocidad de conducción deprimida producía una reducción en la amplitud y un aumento en la duración del electrograma extracelular del sistema de Purkinje canino. (24) En un modelo computarizado de generación de electrogramas se demostró 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. (25)

En un trabajo sobre el papel funcional de las complejidades estructurales en la propagación del impulso eléctrico, Spach y colaboradores sugirieron que el desarrollo de la reentrada en una región determinada de la aurícula depende tanto de las diferencias espaciales en las propiedades de membrana como de las complejidades anatómicas, tales como las de un miocardio auricular anisotrópico donde las fibras musculares están separadas por tejido conjuntivo. (26)

Estudios histológicos en pacientes con fibrilación auricular han demostrado cambios fibrodegenerativos en el miocardio auricular, pérdida de fibras en los tractos internodales y engrosamiento fibroso del pericardio. (27, 28) Adicionalmente, estudios patológicos detallados y cuantitativos realizados en pacientes con fibrilación auricular paroxística y enfermedad del nódulo sinusal han demostrado una fibrosis extensa del miocardio auricular en la vecindad del nódulo sinusal y en los tractos internodales. (29-31) 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 e inhomogénea relacionada con una conducción retardada, no uniforme y anisotrópica a través de un miocardio auricular patológico. (4-6)

IMPLICANCIA CLINICA DE LOS ELECTROGRAMAS AURICULARES ANORMALES

Centurión y colaboradores han tratado recientemente de clarificar la importancia y la significación clínica de registrar electrogramas auriculares anormales mediante el mapeo endocárdico de la aurícula derecha por catéter durante ritmo sinusal en pacientes susceptibles de desarrollar fibrilación auricular. (10)

Hace más de 30 años Moe y colaboradores, con la teoría de las ondas múltiples de fibrilación auricular, sugirieron que la persistencia de la fibrilación auricular dependía del número promedio total de ondas eléctricas que podía sostener el tejido auricular. (32-35) Ellos sugerían que si un frente de despolarización progresa a través de un tejido que es irregularmente excitable sería irregularmente refractado desplazándose a velocidades no uniformes a través de vías no uniformes dejando un tejido no uniforme a su paso.

Moe y colaboradores demostraron que una determinada masa de tejido auricular puede sostener un número mayor de ondas si la velocidad de conducción está disminuida y retardada. Por ende, cualquier factor que aumente el número promedio de ondas eléctricas tendería a perpetuar la arritmia.

Teniendo en cuenta que los electrogramas auricu-

lares anormales indican una conducción lenta y retardada a través de un tejido auricular anisotrópico, esta anomalía podría favorecer el desarrollo de un número mayor de ondas eléctricas y facilitar la iniciación y mantenimiento de la fibrilación auricular.

Adicionalmente, se ha demostrado histológicamente que los tejidos donde se originan los electrogramas anormalmente prolongados y fraccionados presentan procesos fibrodegenerativos. (7, 8) 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 en determinados sitios, generando los elementos fundamentales del mecanismo de la reentrada. (7)

Centurión y colaboradores diseñaron un estudio para evaluar la relación existente entre ciertos parámetros electrofisiológicos que indican una vulnerabilidad auricular aumentada y los electrogramas auriculares anormales. (10) Entre los indicadores electrofisiológicos de vulnerabilidad auricular aumentada fueron estudiadas la actividad auricular fragmentada, la respuesta auricular repetitiva y la fibrilación auricular sostenida, todas inducidas por estimulación auricular programada con extraestímulo simple. En dicho trabajo se intentó esclarecer la importancia y el significado del registro de electrogramas auriculares anormales durante ritmo sinusal, en pacientes susceptibles de desarrollar fibrilación auricular. Demostraron que los pacientes que poseían electrogramas auriculares anormales tenían una vulnerabilidad auricular significativamente aumentada, comparados con aquellos que tenían electrogramas normales. Los electrogramas auriculares anormales mostraron una muy buena especificidad y valor predictivo positivo al evaluar la inducción de fibrilación auricular sostenida. La especificidad demostrada fue de 94% con un valor predictivo positivo del 93%, mientras que la sensibilidad fue de 41% con un valor predictivo negativo del 47%. (10)

Si bien existen diversos factores que influyen en mayor o menor grado en la aparición de la fibrilación auricular, los electrogramas auriculares anormales registrados durante ritmo sinusal en pacientes con alteraciones electrofisiológicas del miocardio auricular podrían ser considerados como indicadores de una vulnerabilidad auricular aumentada. (35-42)

El significado clínico potencial, radica en el hecho de que la detección de electrogramas auriculares anormales durante ritmo sinusal, en pacientes susceptibles de desarrollar fibrilación auricular, tales como aquellos con enfermedad del nódulo sinusal y/o fibrilación auricular paroxística, puede ayudar a identificar a un grupo de pacientes con vulnerabili-

dad auricular significativamente aumentada y con una incidencia significativamente mayor de episodios espontáneos o inducidos de fibrilación auricular.

En base a estas observaciones clínicas, se ha determinado que a la mayoría de los pacientes con enfermedad del nódulo sinusal, que poseen electrogramas auriculares anormales y una vulnerabilidad auricular aumentada, se les inserte un marcapasos bicameral programado en modo DVI, en el Hospital Universitario de Nagasaki, Japón. Los resultados iniciales de estudios prospectivos y de seguimiento a largo plazo, que se encuentran en pleno desarrollo actualmente, avalan dicha conducta terapéutica (observaciones no publicadas).

LIMITACIONES DEL MAPEO ENDOCARDICO AURICULAR

En todo estudio electrofisiológico existen ciertas limitaciones de la técnica de mapeo intraauricular que deben ser consideradas.

Los electrogramas endocárdicos fueron registrados de las paredes anterior, posterior, lateral y medial de las zonas alta, media y baja de la aurícula derecha en un intento de cubrir todas las regiones de la aurícula derecha. A pesar de haber registrado electrogramas de 12 sitios diferentes de la aurícula derecha, este número limitado de sitios puede no ser suficiente para detectar electrogramas auriculares anormales. La probabilidad de que los sitios no mapeados de la aurícula derecha presenten electrogramas anormales persiste como incógnita a ser investigada.

Ciertos detalles técnicos del mapeo auricular, como la distancia entre los electrodos del catéter bipolar, los filtros de frecuencia utilizados, los registros con alta ganancia y los movimientos de la interfase catéter-tejido pueden afectar de diferente manera la configuración de los electrogramas registrados. (43, 44) Todos los electrogramas auriculares endocárdicos fueron registrados con catéteres bipolares con una distancia entre los electrodos de 10 mm, que es la distancia que utiliza la mayoría de los laboratorios de electrofisiología. Se conoce que los filtros de frecuencia pueden influenciar la amplitud de los electrogramas. Sin embargo, los estudios de electrogramas auriculares endocárdicos obtenidos por mapeo en ritmo sinusal no consideraban la amplitud de los electrogramas. Dichos estudios investigaron la duración y la deflexión fragmentada de los electrogramas.

Finalmente, como los electrogramas endocárdicos fueron registrados en la aurícula derecha solamente, los datos y resultados obtenidos no pueden ser extrapolados a los de la aurícula izquierda. Hasta el momento, desconocemos de la existencia de datos cuantitativos y cualitativos sobre los electrogramas endocárdicos de la aurícula izquierda.

CONCLUSIONES

La técnica de mapeo endocárdico auricular ha sido empleada extensamente en el análisis de la secuencia de activación miocárdica y ha contribuido a la comprensión de los mecanismos arritmogénicos en pacientes con taquicardias supraventriculares.

El mapeo endocárdico por catéter de la aurícula derecha durante el ritmo sinusal ha permitido registrar electrogramas auriculares anormales de ciertas zonas auriculares patológicas, en pacientes con fibrilación auricular paroxística asociada o no a enfermedad del nódulo sinusal. El electrograma auricular anormal traduce una conducción auricular irregular, caracterizada por una actividad eléctrica local inhomogénea, relacionada con una conducción anisotrópica, no uniforme y retardada a través de un miocardio auricular patológico. Estos electrogramas auriculares anormales indicarían zonas con histología patológica y conducción alterada, en las que se pueden originar arritmias por reentrada.

El mapeo endocárdico auricular en pacientes con fibrilación auricular paroxística ha proporcionado mayor conocimiento del sustrato electrofisiológico de esta taquiarritmia. La detección de electrogramas auriculares anormales identifica a un grupo de pacientes con vulnerabilidad auricular aumentada y con una incidencia significativamente mayor de episodios espontáneos o inducidos de fibrilación auricular.

SUMMARY

RIGHT ATRIAL ENDOCARDIAL MAPPING: IMPLICATIONS OF ABNORMALLY PROLONGED AND FRACTIONATED ELECTROGRAMS

There are several limitations in the clinical electrophysiologic studies of patients with atrial vulnerability, such as those with sick sinus syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. During programmed atrial stimulation it turns out relatively easy to induce atrial fibrillation in those patients, perturbing the electrophysiologic study and further detailed analysis of the electrical properties of the atrial muscle. Therefore, all the data obtained by endocardial mapping of the right atrium during sinus rhythm acquire an important relevance in the understanding of the electrophysiologic substrate of the atrium. The recent investigations based on the recording of local abnormal atrial electrograms during sinus rhythm and their characteristic distribution in the right atrium of patients with paroxysmal atrial fibrillation have provided us new information on the electrophysiologic properties of the diseased atrium. We have previously demonstrated that abnormal atrial electrograms

reflect an electrophysiologic abnormality of the atrium and that they are characteristic of paroxysmal atrial fibrillation, idiopathic or associated to sick sinus syndrome. The endocardial catheter mapping of the right atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation has shed more light on the understanding of the electrophysiologic substrate of atrial fibrillation. The detection of abnormal atrial electrograms identifies a group of patients with augmented atrial vulnerability and a high predisposition to develop spontaneous and induced episodes of atrial fibrillation.

Key words Atrial endocardial mapping - Abnormal atrial electrograms - Paroxysmal atrial fibrillation

BIBLIOGRAFIA

- Amat-y-Leon F, Dhingra RC, Wu D, Denes P, Wyndham C, Rosen KM. Catheter mapping of retrograde atrial activation: observations during ventricular pacing and AV nodal reentrant paroxysmal tachycardia. *Br Heart J* 1976; 38: 355-362.
- Kastor JA, Goldreyer BN, Moore EN, Shelburne JC, Manchester JH. Intraventricular conduction in man studied with an endocardial electrode catheter mapping technique: patients with normal QRS and right bundle branch block. *Circulation* 1975; 51: 786-796.
- Centurión OA, Fukatani M, Shimizu A, Konoe A, Isomoto S, Tanigawa M y col. Anterograde and retrograde decremental conduction over left-sided accessory atrioventricular pathways in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1993; 125: 1038-1047.
- 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.
- Centurión OA, Isomoto S, Fukatani M, Shimizu A, Konoe A, Tanigawa M y col. Relationship between atrial conduction defects and fractionated atrial endocardial electrograms in patients with sick sinus syndrome. *PACE* 1993; 16: 2022-2033.
- Centurión OA, Fukatani M, Konoe A, Tanigawa M, Shimizu A, Isomoto S y col. Electrophysiological abnormalities of the atrial muscle in patients with sinus node dysfunction without tachyarrhythmias. *Int J Cardiol* 1992; 37: 41-50.
- 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: 356-371.
- Gardner 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.
- Spach MS, Dolber PC. The relation between discontinuous propagation in anisotropic cardiac muscle and the vulnerable period of reentry. *En: Zipes DP, Jalife J (eds). Cardiac electrophysiology and arrhythmias. Orlando, Florida, Grune Stratton, 1985; 241-252.*
- Centurión OA, Shimizu A, Isomoto S, Konoe A, Hirata T, Hano O y col. 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 (4): 247-254.
- Isomoto S, Fukatani M, Kone A, Tanigawa M, Centurión OA, Seto S y col. The influence of advancing age on abnormal right atrial electrograms obtained by intraatrial catheter mapping during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Jpn J Electrocardiol* 1992; 12: 216-223.
- Isomoto S, Shimizu A, Tanigawa M, Kaibara M, Centurión OA y col. Effects of intravenous verapamil on atrial vulnerability. *Jpn Circ J* 1994; 58: 1-8.
- Shimizu A, Kaibara M, Centurión OA, Kapuku G, Hirata T, Fukatani M y col. Electrophysiologic effects of a new class III antiarrhythmic agent. E-4031, on the atrial flutter, atrial refractoriness, and conduction delay in a canine sterile pericarditis model. *J Cardiovasc Pharm* 1993; 21: 656-662.
- Shimizu A, Fukatani M, Tanigawa M, Kaibara M, Konoe A, Centurión OA y col. Mechanism of suppression of repetitive atrial firing by isoproterenol. Comparison with disopyramide. *Int J Cardiol* 1994; 43: 175-183.
- Isomoto S, Shimizu A, Konoe A, Kaibara M, Centurión OA, Fukatani M y col. Electrophysiologic effect of E-4031, a new class III antiarrhythmic agent in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1464-1467.
- Waldo AL, Akhtar M, Benditt DG, Brugada P, Camm AJ, Gallagher JJ y col. Appropriate electrophysiologic study and treatment of patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1124-1129.
- Gallagher JJ, Gilbert M, Svenson RH. Wolff-Parkinson-White syndrome: The problem, evaluation, and surgical correction. *Circulation* 1975; 51: 767-785.
- Cain ME, Luke RA, Lindsay BD. Diagnosis and localization of accessory pathways. *PACE* 1992; 15: 801-824.
- Svenson RH, Miller HC, Gallagher JJ, Wallace AG. Electrophysiological evaluation of the Wolff-Parkinson-White syndrome: Problems in assessing anterograde and retrograde conduction over the accessory pathway. *Circulation* 1975; 52: 552-562.
- Tanigawa M, Fukatani M, Konoe A, Isomoto S, Kadena M, Hashiba K. Prolonged and fractionated right atrial electrograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sick sinus node syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 403-408.
- Fozzard HA. Conduction of the action potential. *En: Berne RM (ed): Handbook of Physiology. Section 2: The cardiovascular system, Vol 1. Baltimore, The Heart Amer Physiol Soc, 1979; 335-356.*
- 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.
- Spach MS, Kootsey JM. The nature of electrical propagation in cardiac muscle. *Am J Physiol: Heart and Circ Physiol* 1983; 13: 3-22.
- 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: 1612-1631.
- Lesch MD, Spear JF, Simson MB. A computer model of the electrogram: What causes fractionation? *J Electrocardiol* 1988; 21: S69-S73.
- Spach MS, Miller III WT, 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: 171-191.
- Sims BA. Pathogenesis of atrial arrhythmia. *Br Heart J* 1972; 34: 336-340.
- Davis MJ, Pomerance A. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J* 1972; 34: 520-525.
- 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.

30. Evans R, Shaw DB. Pathological studies in sinoatrial disorders (sic sinus syndrome). *Br Heart J* 1977; 39: 778-786.
31. Demoulin JC, Kulbertus HE. Histopathological correlates of sinoatrial disease. *Br Heart J* 1978; 40: 1384-1389.
32. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn* 1962; 140: 183-188.
33. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59-70.
34. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964; 67: 200-220.
35. Simpson RJ, Foster JR, Gettes LS. Atrial excitability and conduction in patients with interatrial conduction defects. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1331-1337.
36. 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: 122-130.
37. Hashiba K, Centurión OA, Shimizu A. The electrophysiological characteristics of the human atrial muscle in paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 1996; 131: 778-798.
38. Hashiba K, Tanigawa M, Fukatani M, Shimizu A, Konoe A, Kadena M y col. Electrophysiologic properties of atrial muscle in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 64: J20-J23.
39. Centurión OA, Shimizu A, Isomoto S, Hano O, Hirata T, Konoe A y col. Incidence and electrophysiological characteristics of the supernormal atrial conduction in humans. *J Electrocardiol* 1994; 27: 61-69.
40. Centurión OA, Konoe A, Isomoto S, Hayano M, Kano K. Possible role of supernormal atrial conduction in the genesis of atrial fibrillation in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Chest* 1994; 106: 842-847.
41. Shimizu A, Fukatani M, Konoe A, Isomoto S, Centurión OA, Yano K. Electrophysiologic effects of new class III antiarrhythmic agent (E-4031) on the conduction and refractoriness of the in-vivo human atrium. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 1333-13338.
42. Centurión OA, Isomoto S, Shimizu A, Konoe A, Hirata T, Kibara M y col. 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.
43. Waxman HL, Sung RJ. Significance of fragmented ventricular electrograms observed using intracardiac recording techniques in man. *Circulation* 1980; 62: 1349-1356.
44. Ideker RE, Lofland GK, Bardy GH, Smith WM, Worley SJ, Wallace AG y col. Late fractionated potentials and continuous electrical activity caused by electrode motion. *PACE* 1983; 6: 908-914.