

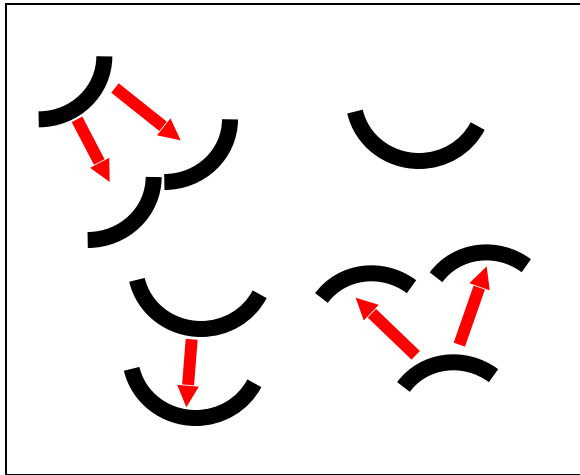
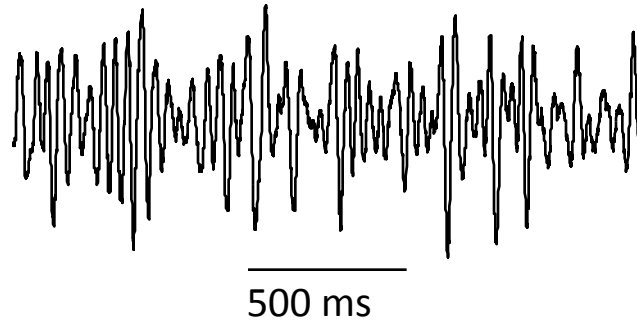
Fisiopatología de la Fibrilación Auricular

José Jalife
Ann Arbor, MI

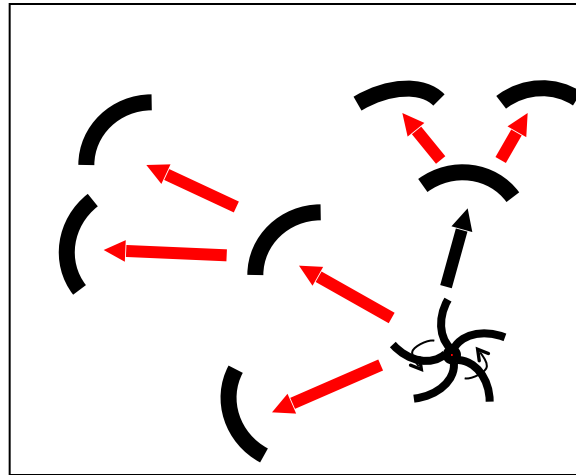
Mecanismos de la FA

- La patogénesis de la FA puede ser multifacética, ya que la arritmia puede acompañar a una gran variedad de condiciones patológicas y también puede presentarse en el corazón normal.
- El aumento de la masa auricular, la disminución de la velocidad de conducción y la disminución del periodo refractario auricular con aumento en la dispersión son todos factores pro-fibrilatorios.

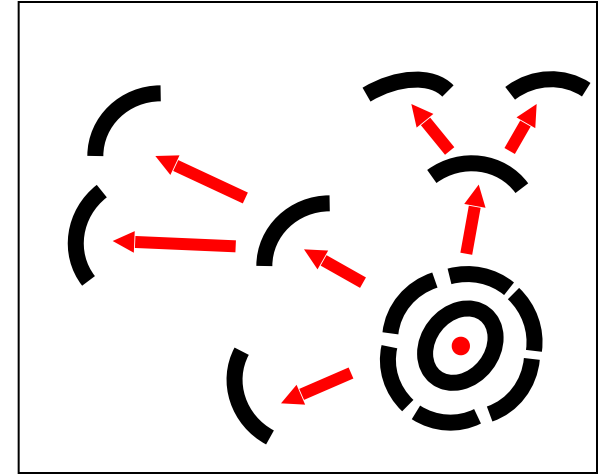
Las hipótesis más prevalentes para explicar la FA



Ondas múltiples



Rotores

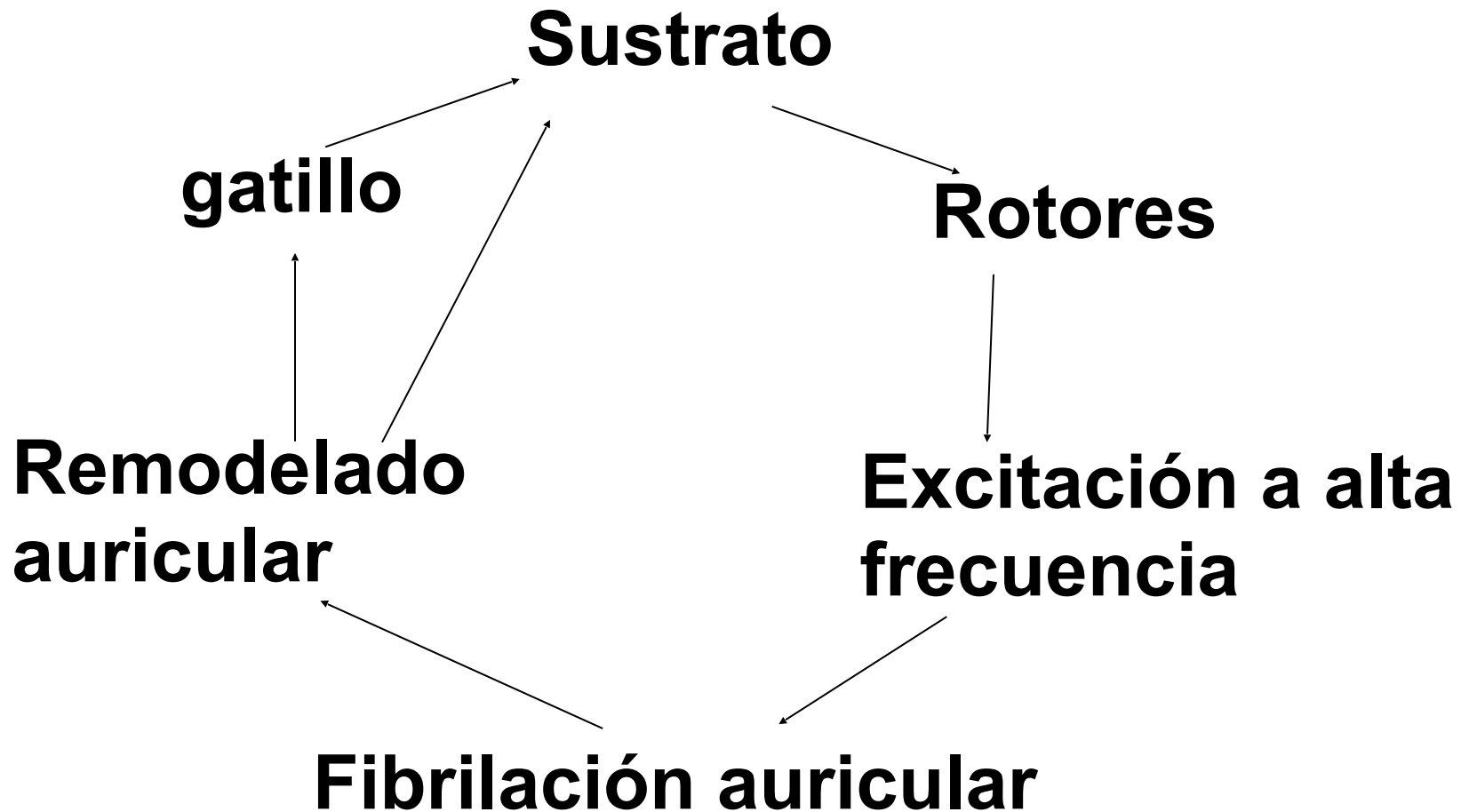


Fuentes focales

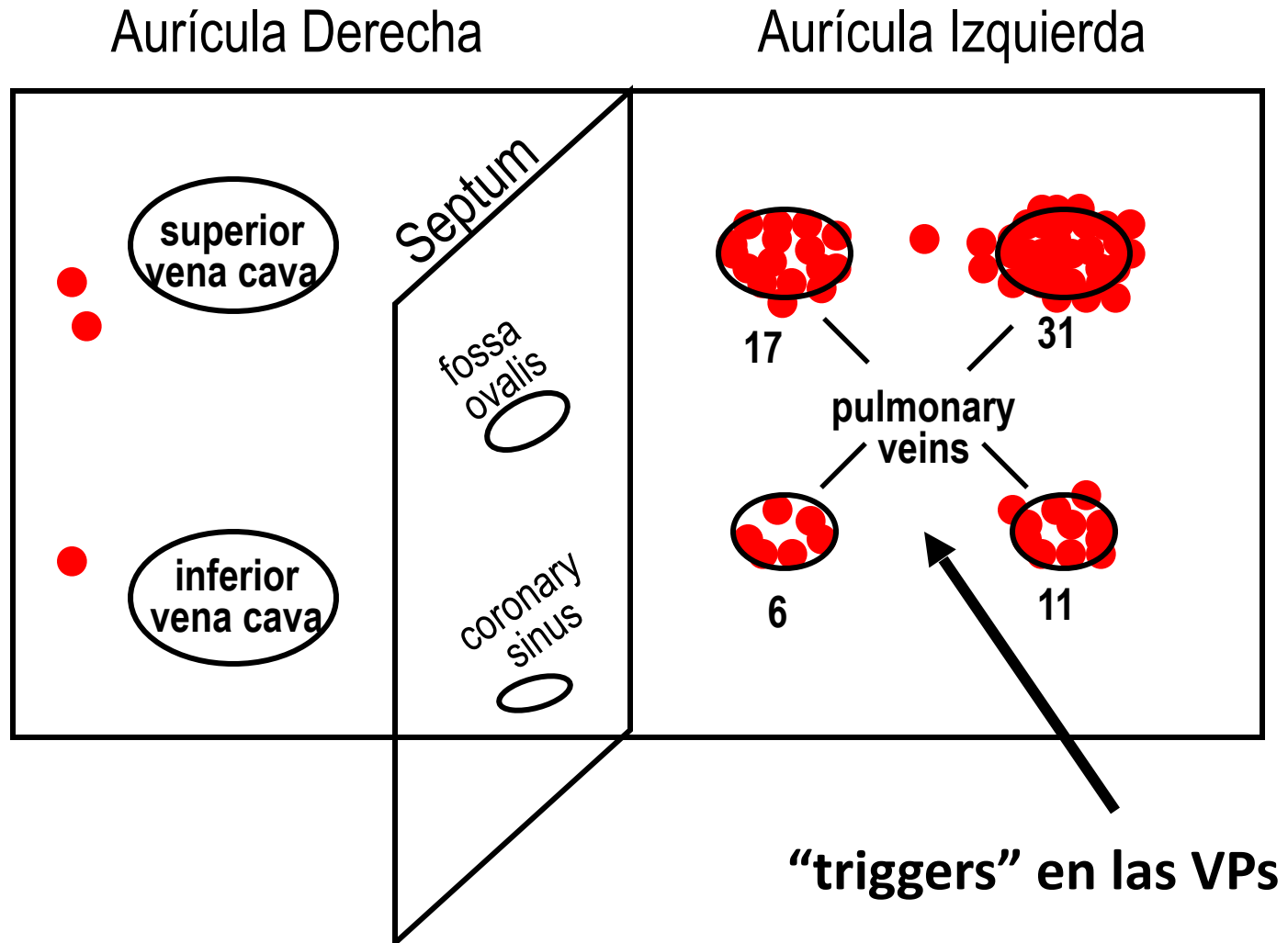
Gatillos y Sustratos

- Cualesquiera que sean los mecanismos, la génesis y el sostenimiento de la FA requieren de un evento disparador de la arritmia (“gatillo” o “trigger”) y también de la existencia de algún sustrato que contribuya a perpetuar la reentrada.
- Otros Factores, por ejemplo, la inflamación, la fibrosis, o el aumento en el tono vegetativo, pueden también contribuir a modular y a facilitar la génesis así como la persistencia de la FA.

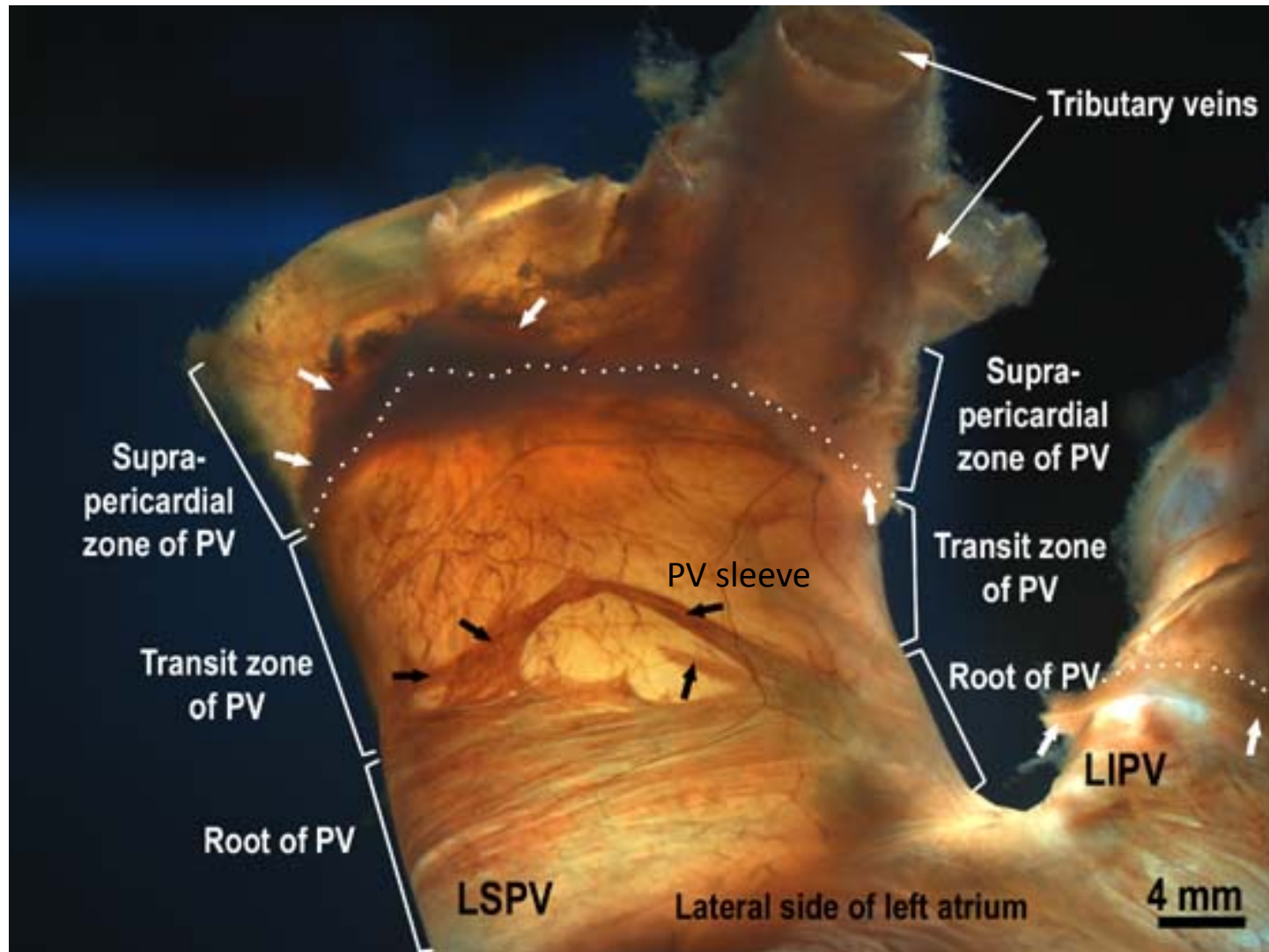
El círculo vicioso de la FA



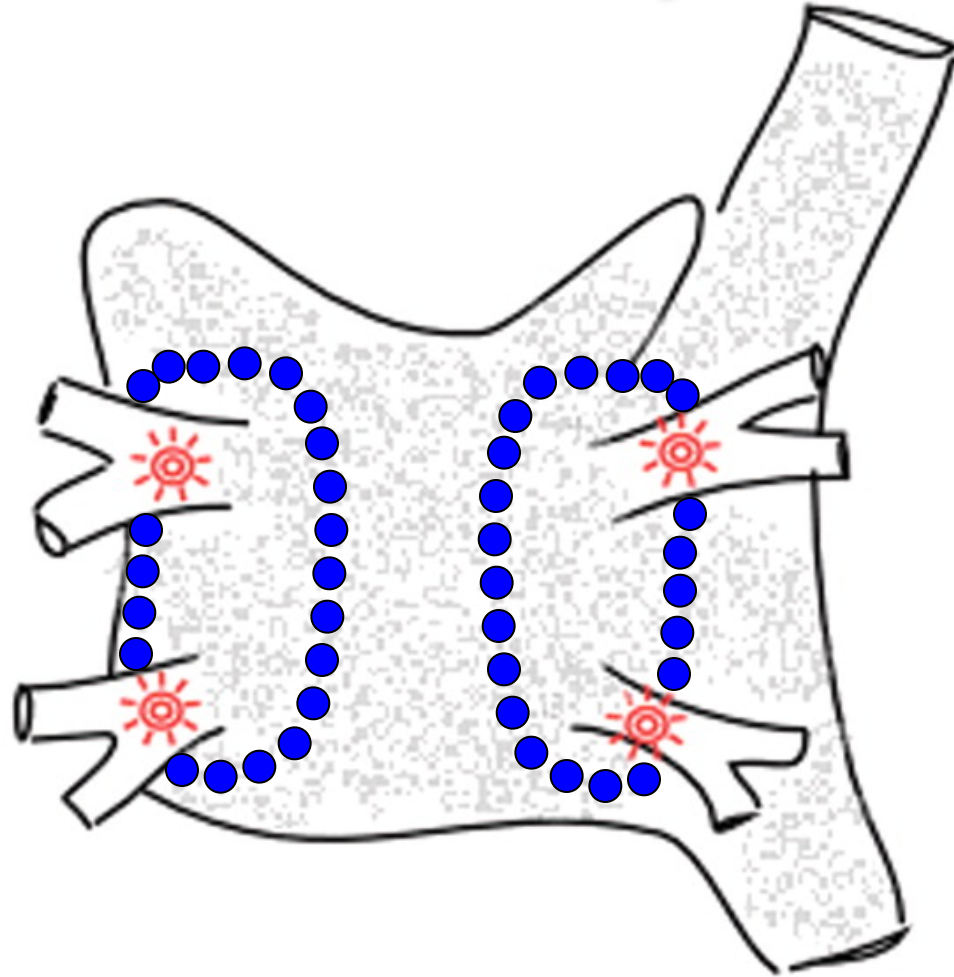
Las venas pulmonares albergan a más del 80% de los gatillos de la FA



“Mangas” de las Venas Pulmonares

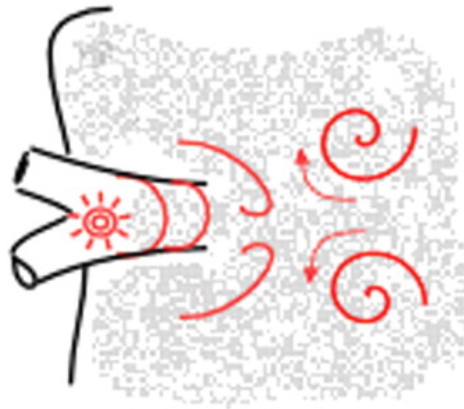
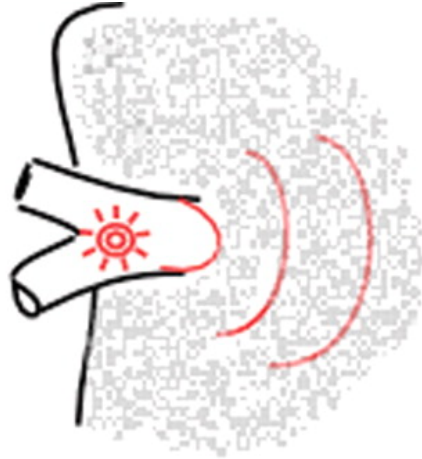


Focos de las venas pulmonares



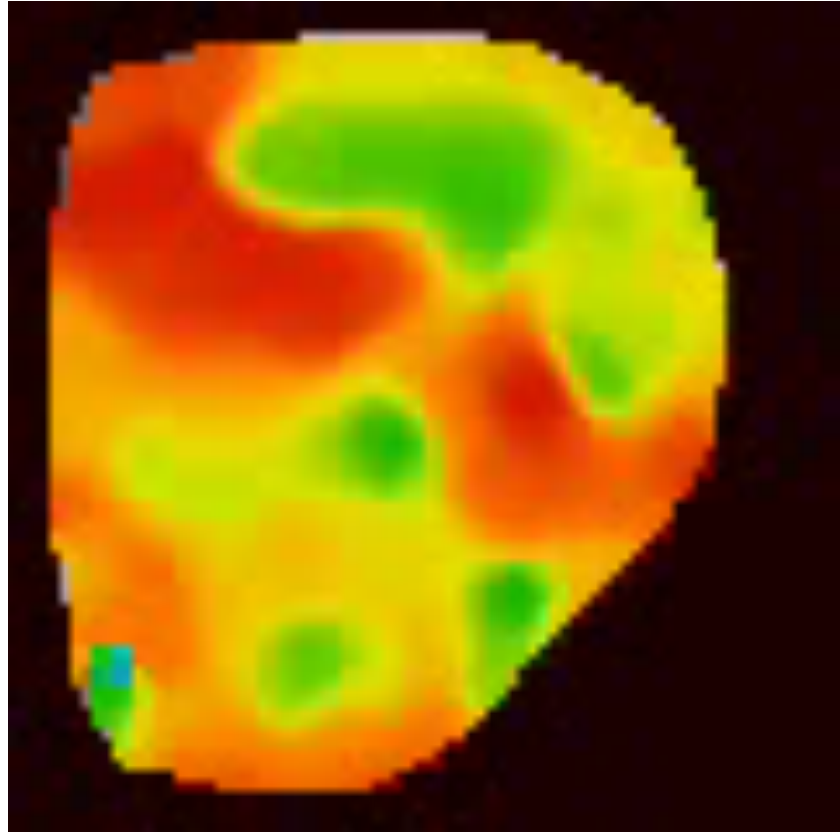
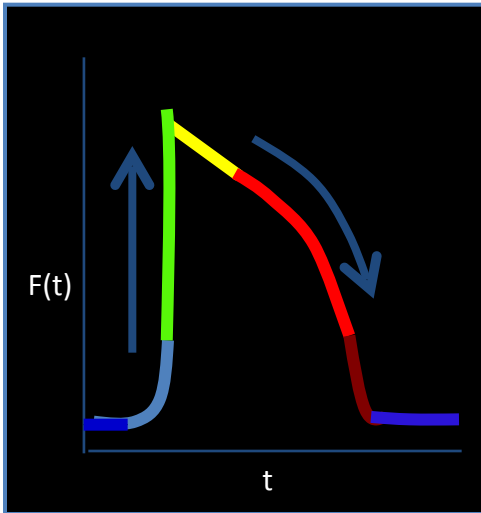
Aislamiento de las venas pulmonares

Rompimiento de ondas eléctricas en la unión de las venas pulmonares con la pared posterior de la aurícula izquierda



Los frentes de onda que se generan en una VP pueden romperse cuando llegan a la AI y formar torbellinos eléctricos similares a los que ocurren en aguas turbulentas

La fibrilación auricular sostenida es un problema que depende principalmente de la reentrada (rotores).



Mapeo óptico con alta resolución del endocardio de la pared posterior de la aurícula izquierda del corazón de oveja durante la FA. Videocámara con 4009 píxeles; 800 cuadros/s

Cortesía de Massie Yamazaki

Que tipo de sustrato anatómico facilita el rompimiento de ondas que se disparan de las venas pulmonares?

Papez JW.

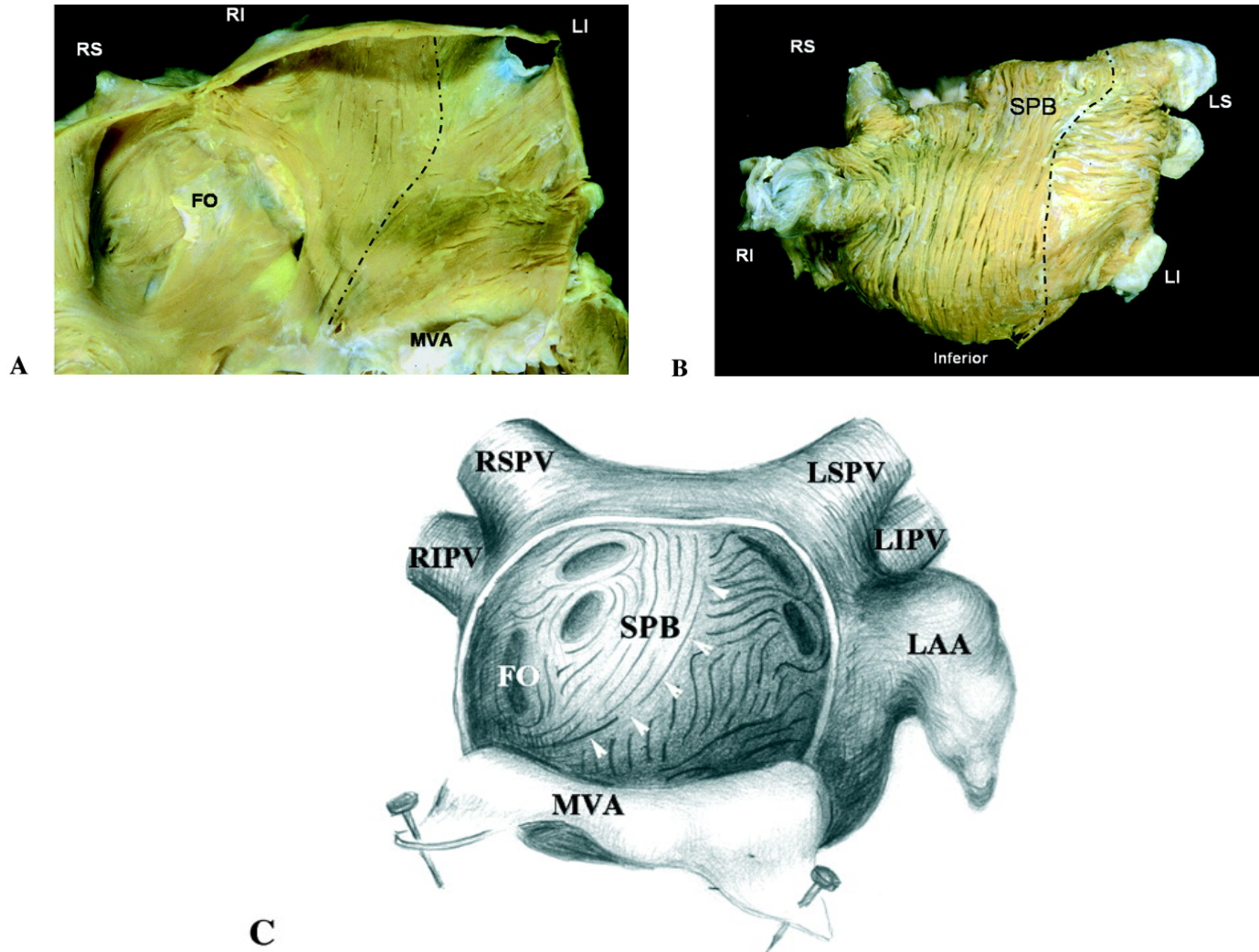
Heart musculature of the atria.

Am J Anat.1920;27:255–285.

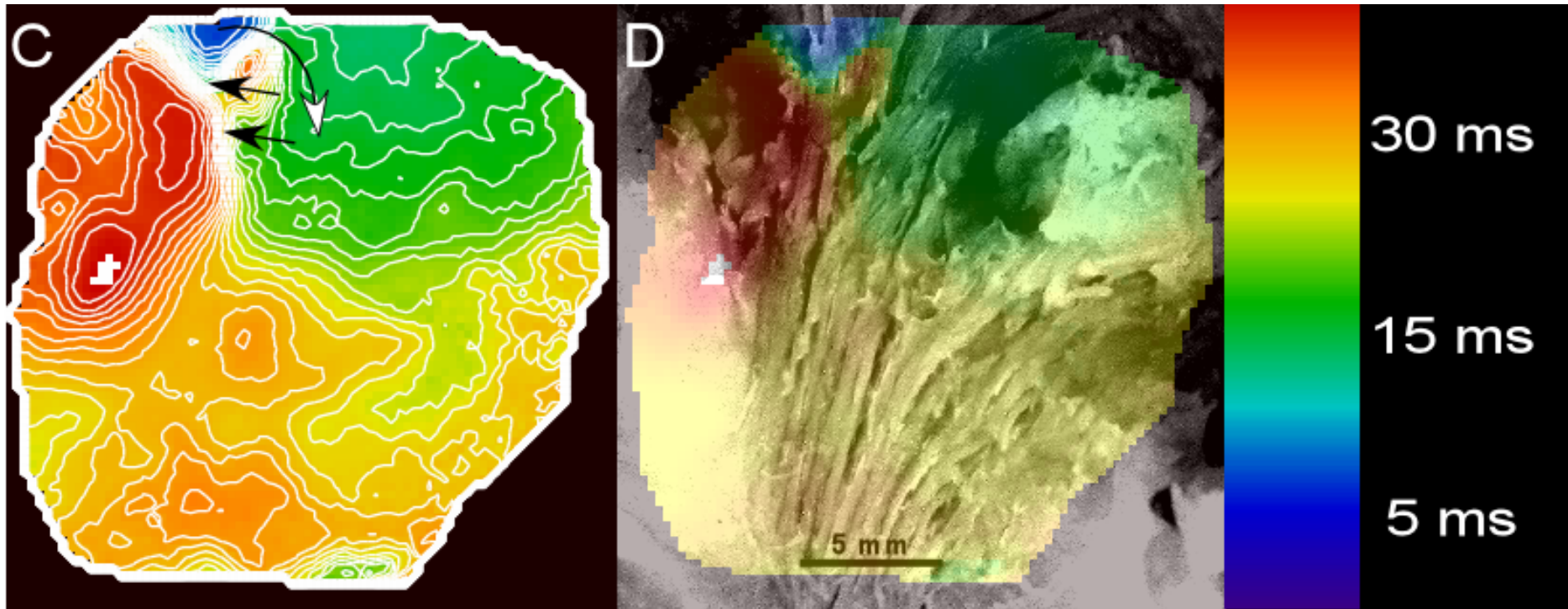
El haz septopulmonar

Orientación de las fibras musculares en la pared posterior de la aurícula izquierda humana.

El haz septo pulmonar



Activación de la pared posterior de la AI por un estímulo prematuro aplicado a la vena pulmonar superior derecha justo antes del inicio de la FA

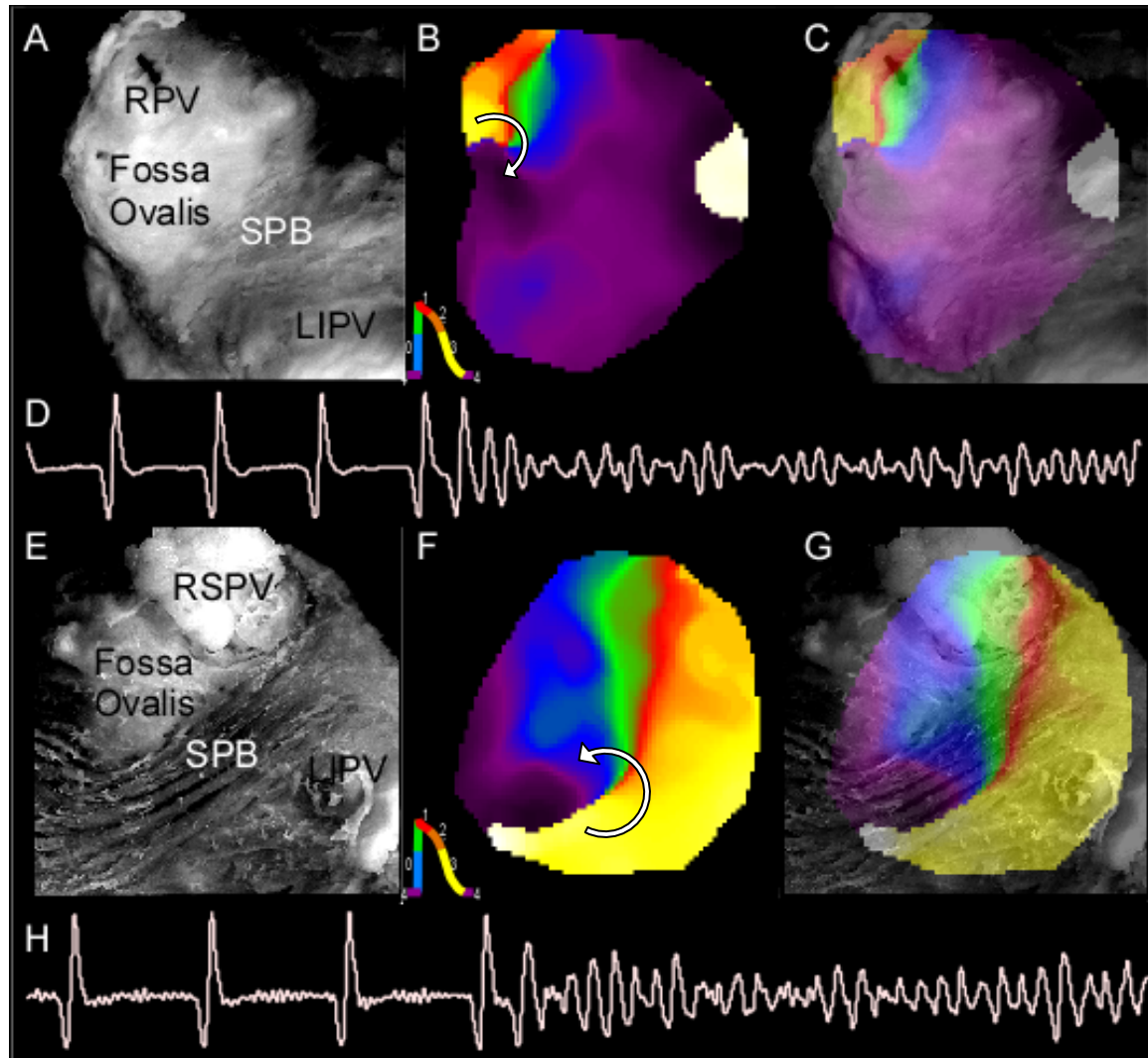


Pared posterior de la aurícula izquierda del corazón de oveja

El haz septo pulmonar forma un sustrato estructural idóneo para la génesis de la reentrada y la FA

Pulsos aplicados a la vena pulmonar superior derecha

Pulsos aplicados a la vena pulmonar inferior izquierda

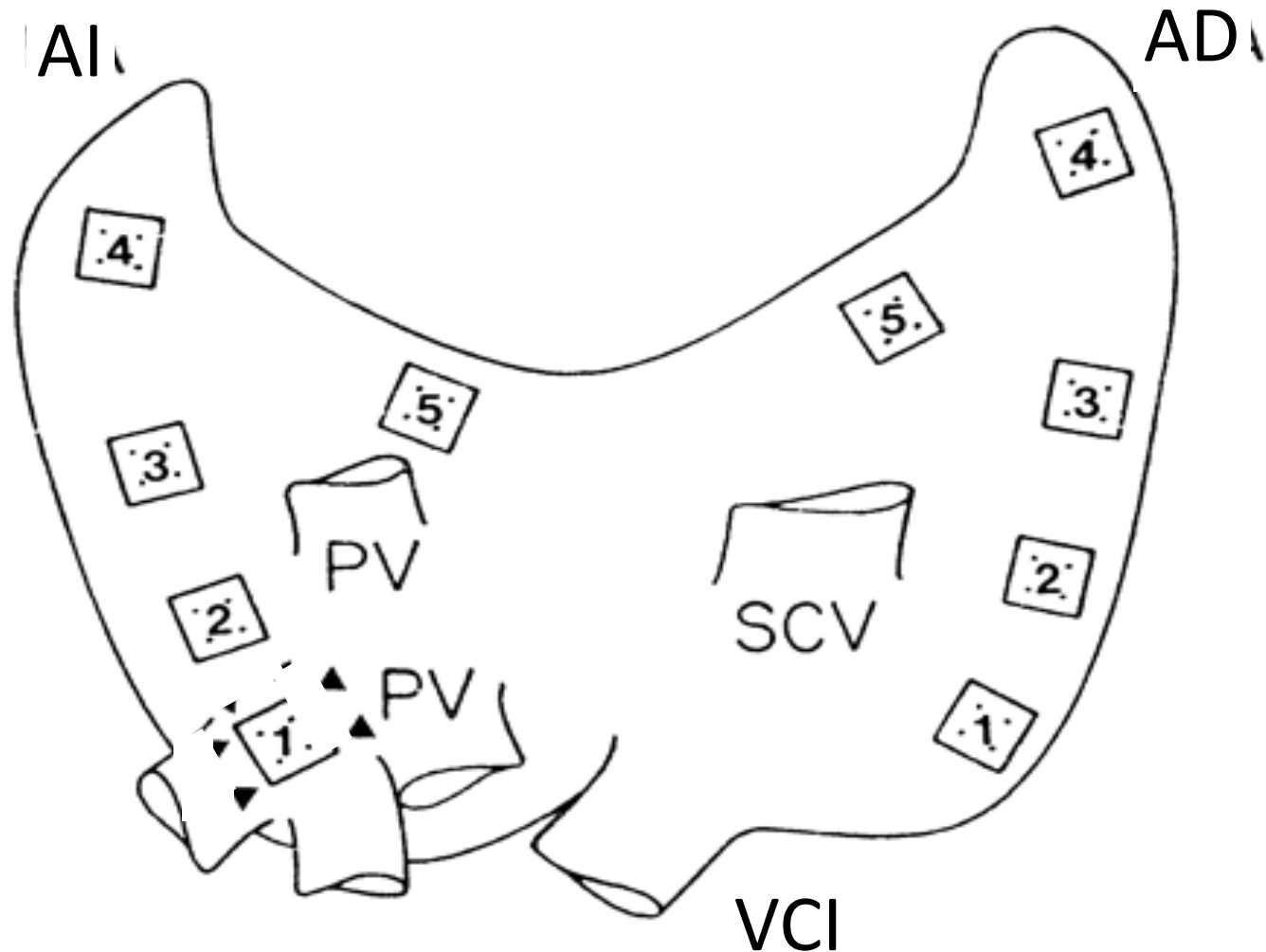


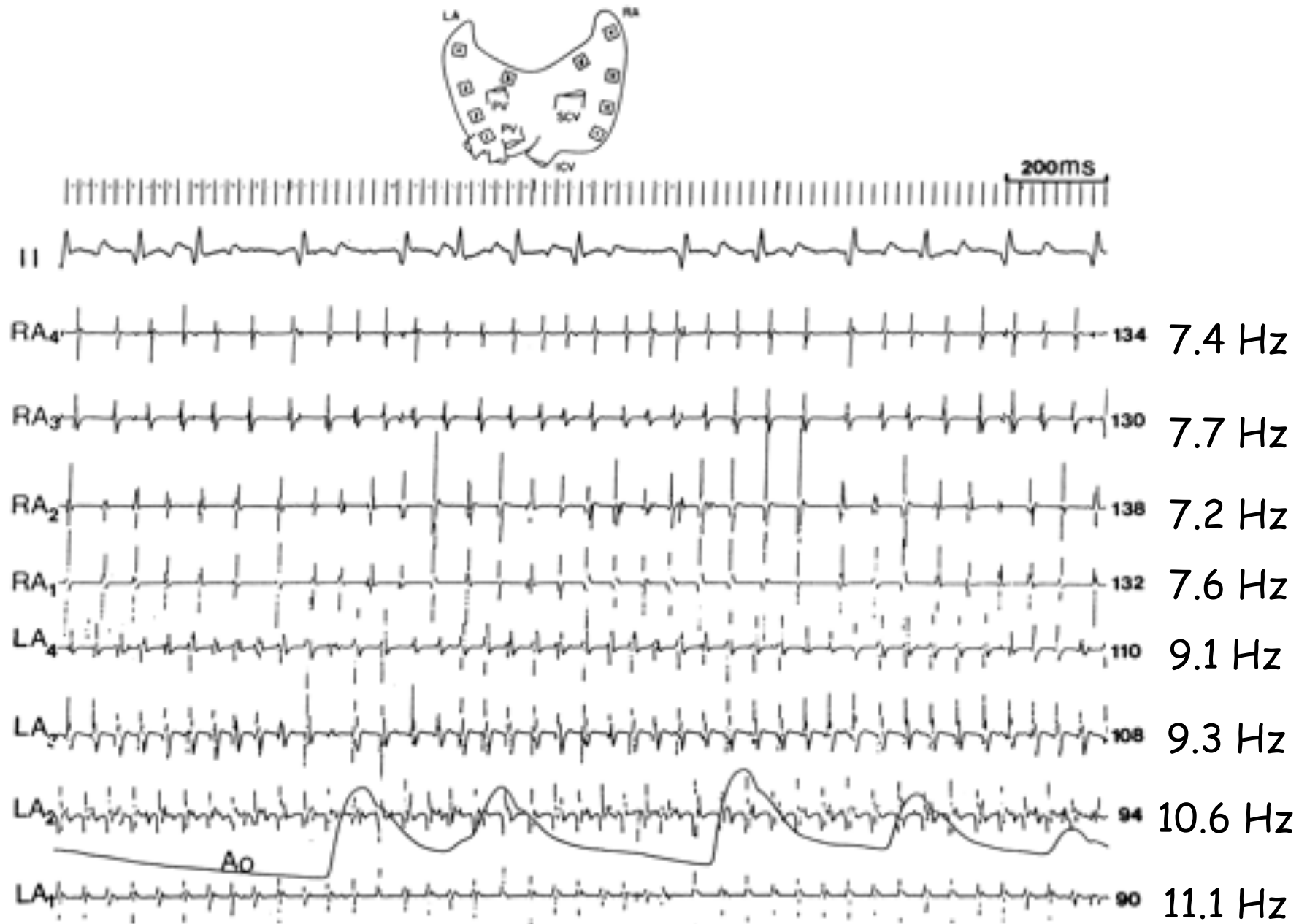
**Que factores contribuyen
a la perpetuacion de la
FA?**

Dispersion de la refractariedad

El periodo refractario de la aurícula izquierda es mas corto que el periodo refractario de la aurícula derecha.

Las longitudes del ciclo son más cortas en la AI que en la AD





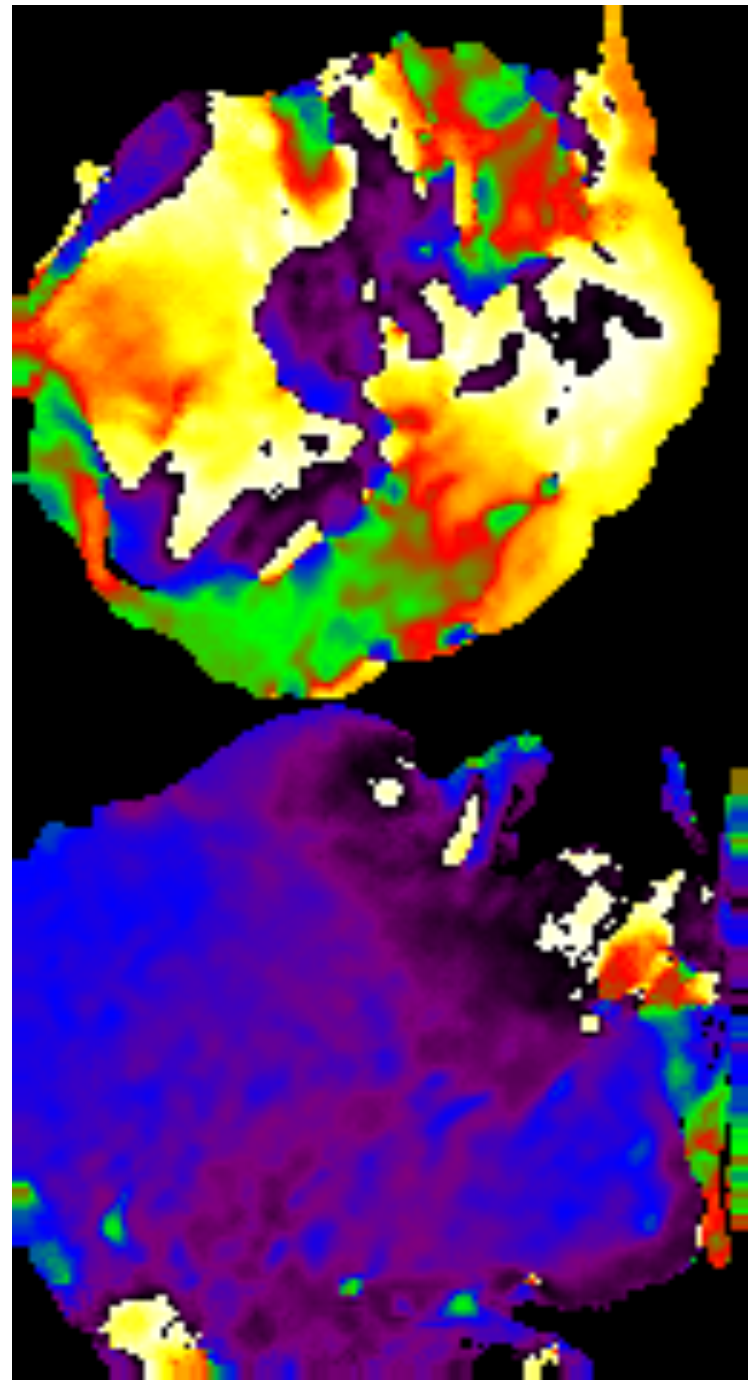
Morillo et al, 1995

La aurícula izquierda:

Alberga rotores mas rápidos y mas estables que la aurícula derecha

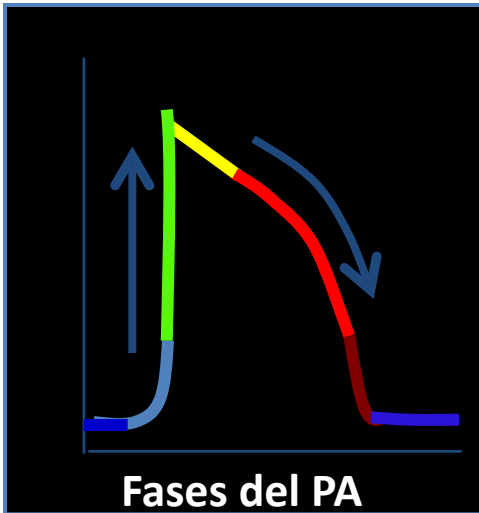
Mapeo óptico simultáneo de ambas orejuelas auriculares durante la FA en el corazón aislado de oveja

AD



Mapa de fases

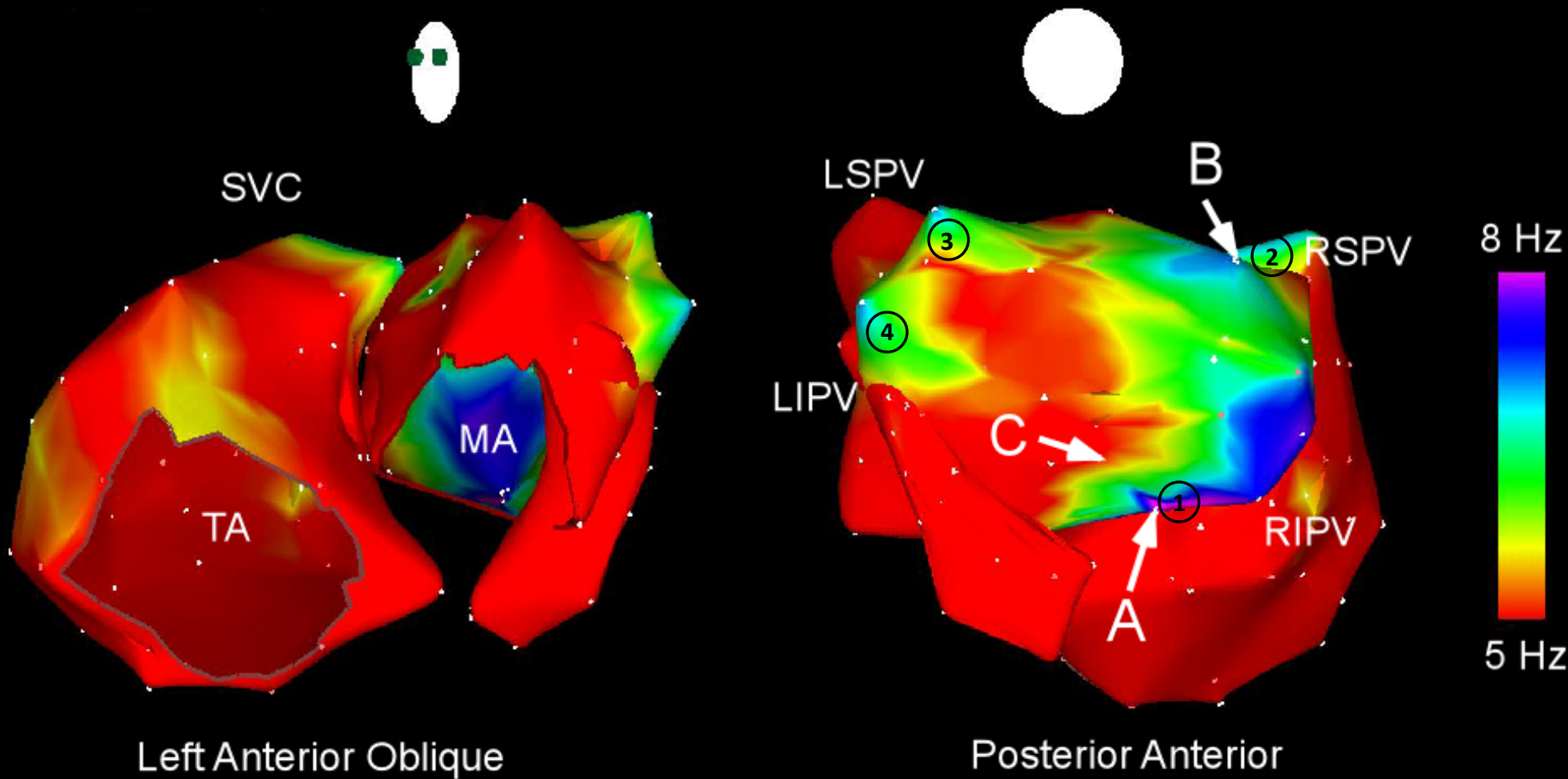
AI



2 videocámaras; 4009 pixeles/camera
800 cuadros/seg

Cortesía de Alexey Zaitzev

Mapa de frecuencias dominantes en un paciente con FA paroxística



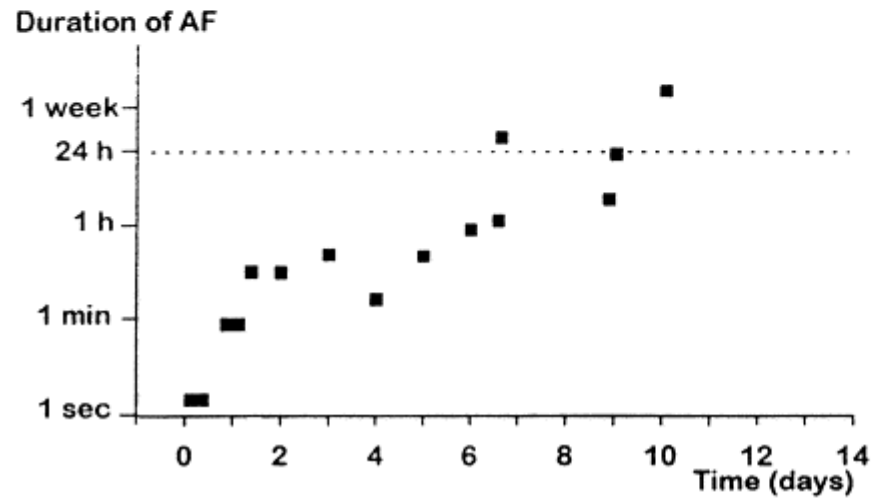
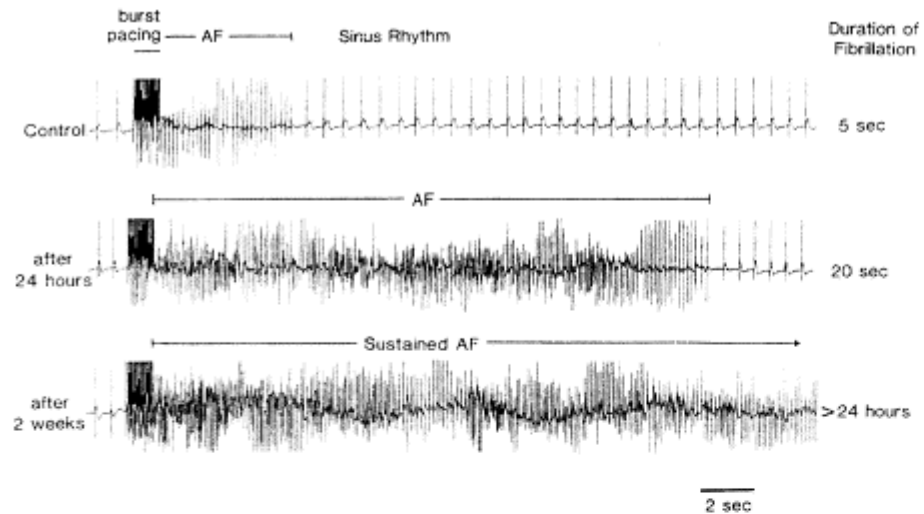
N = ~120 sitios

In paroxysmal AF the highest DF are found
In the posterior left atrium near the PVs

Sanders P, et al Circulation, 2005

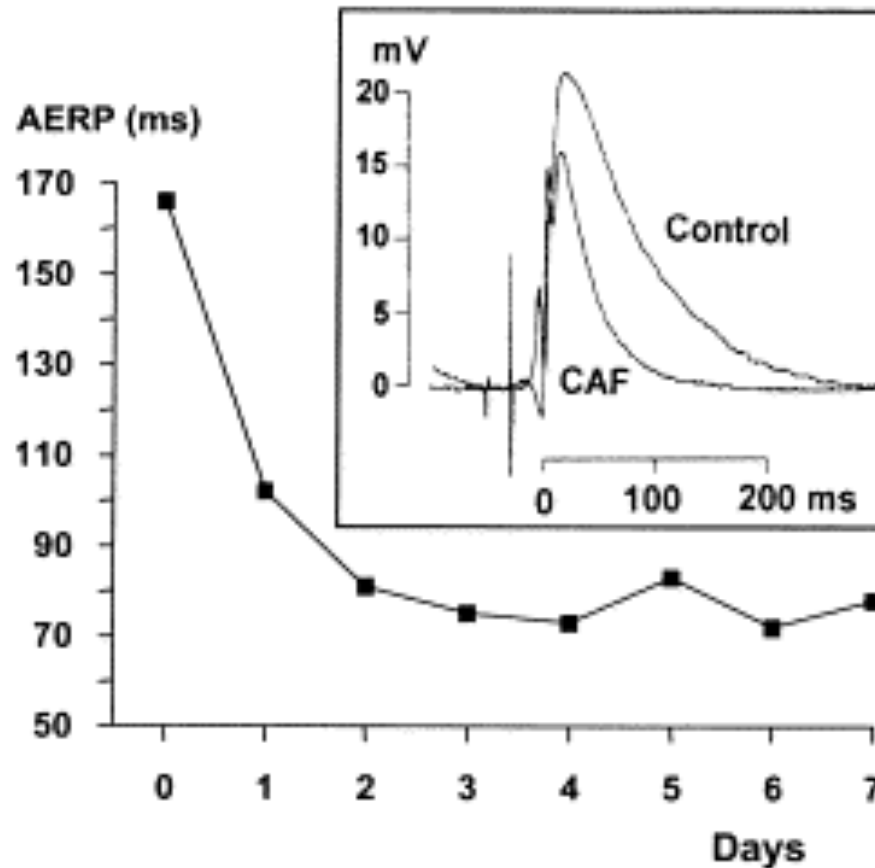
Remodelado eléctrico inducido por la FA

La FA genera FA



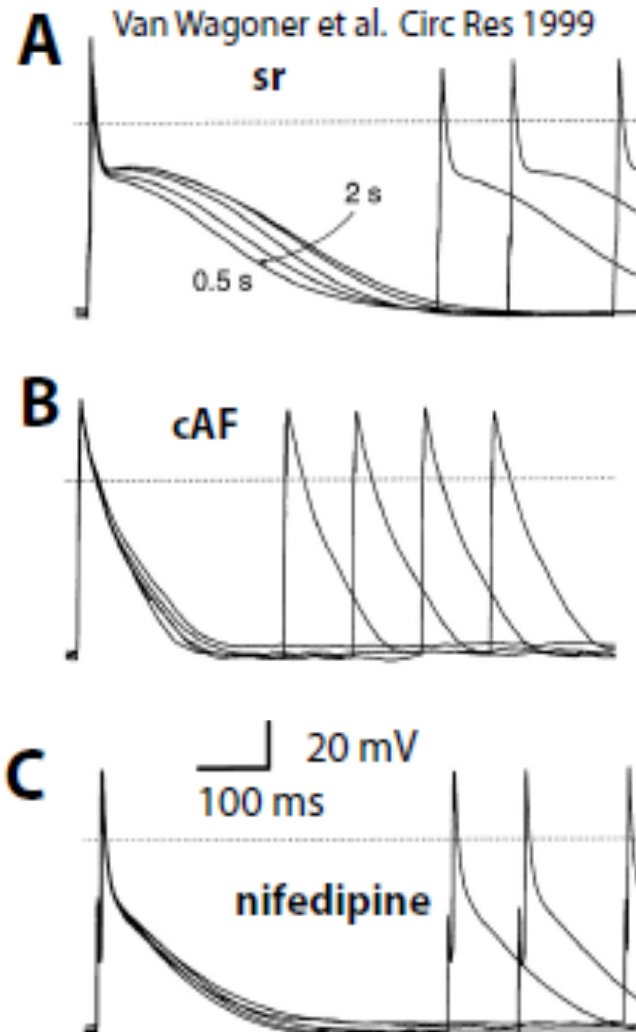
M.C. Wijffels, C.J. Kirchhof, R. Dorland and M.A. Allessie , Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* **92** (1995), pp. 1954–1968.

Acortamiento del periodo refractario efectivo durante la FA sostenida

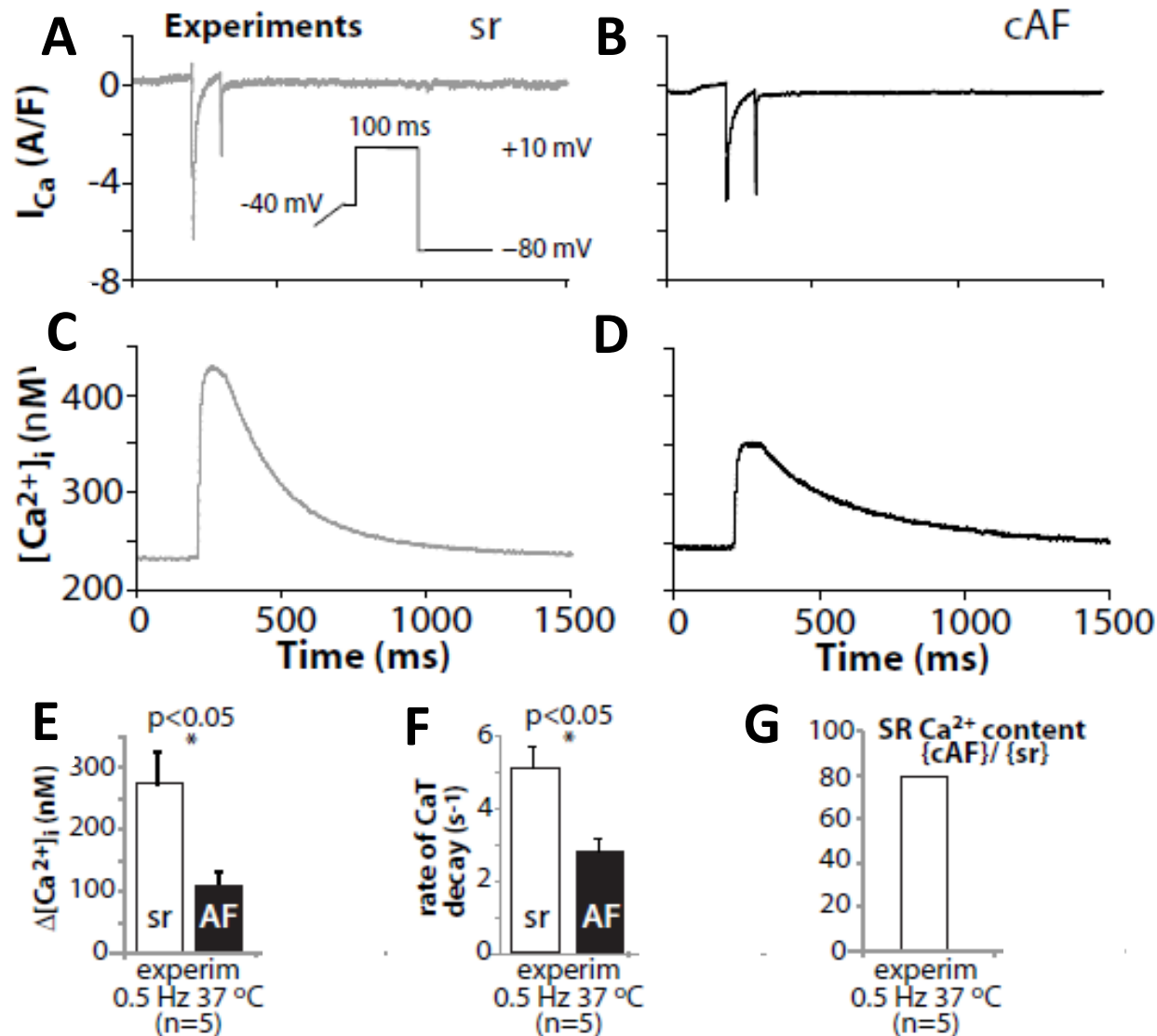


H.M.W. Van der Velden, L. van der Zee, M.C. Wijffels, C. van Leuven, R. Dorland, M.A. Vos, H.J. Jongsma and M.A. Allessie , Atrial fibrillation in the goat induces changes in monophasic action potential and mRNA expression of ion channels involved in repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol* **11** (2000), pp. 1262–1269.

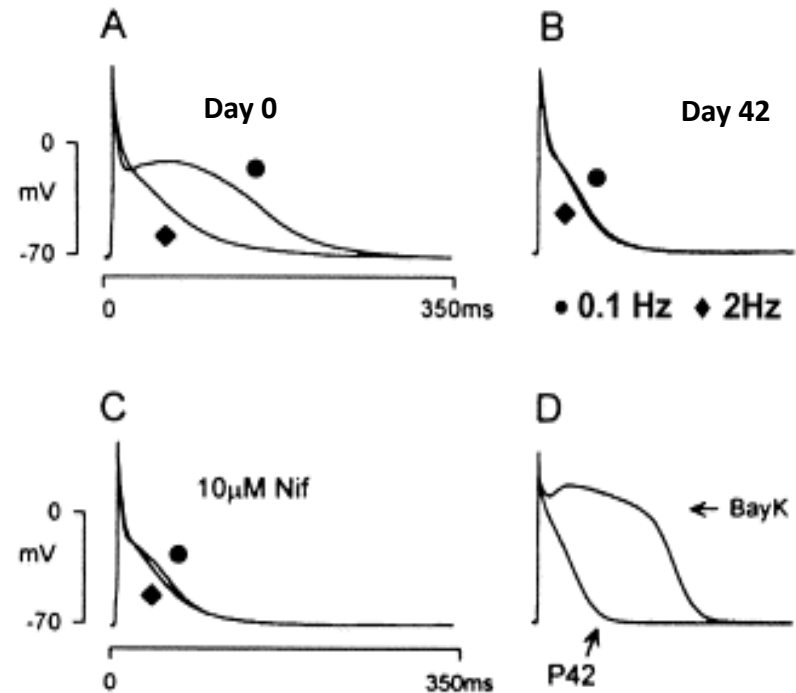
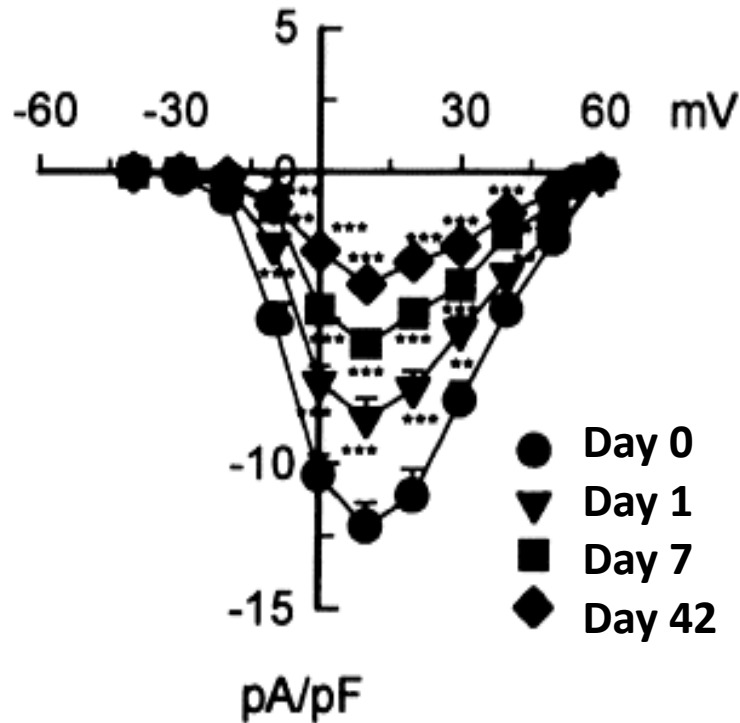
El efecto de la FA es similar al efecto del bloqueo de la corriente de calcio por nifedipina



El remodelado eléctrico se asocia con reducciones en I_{Ca} y en los transientes de Ca^{2+} intracelular



La reducción de I_{Ca-L} producida por la estimulación auricular crónica acorta la duración del PA

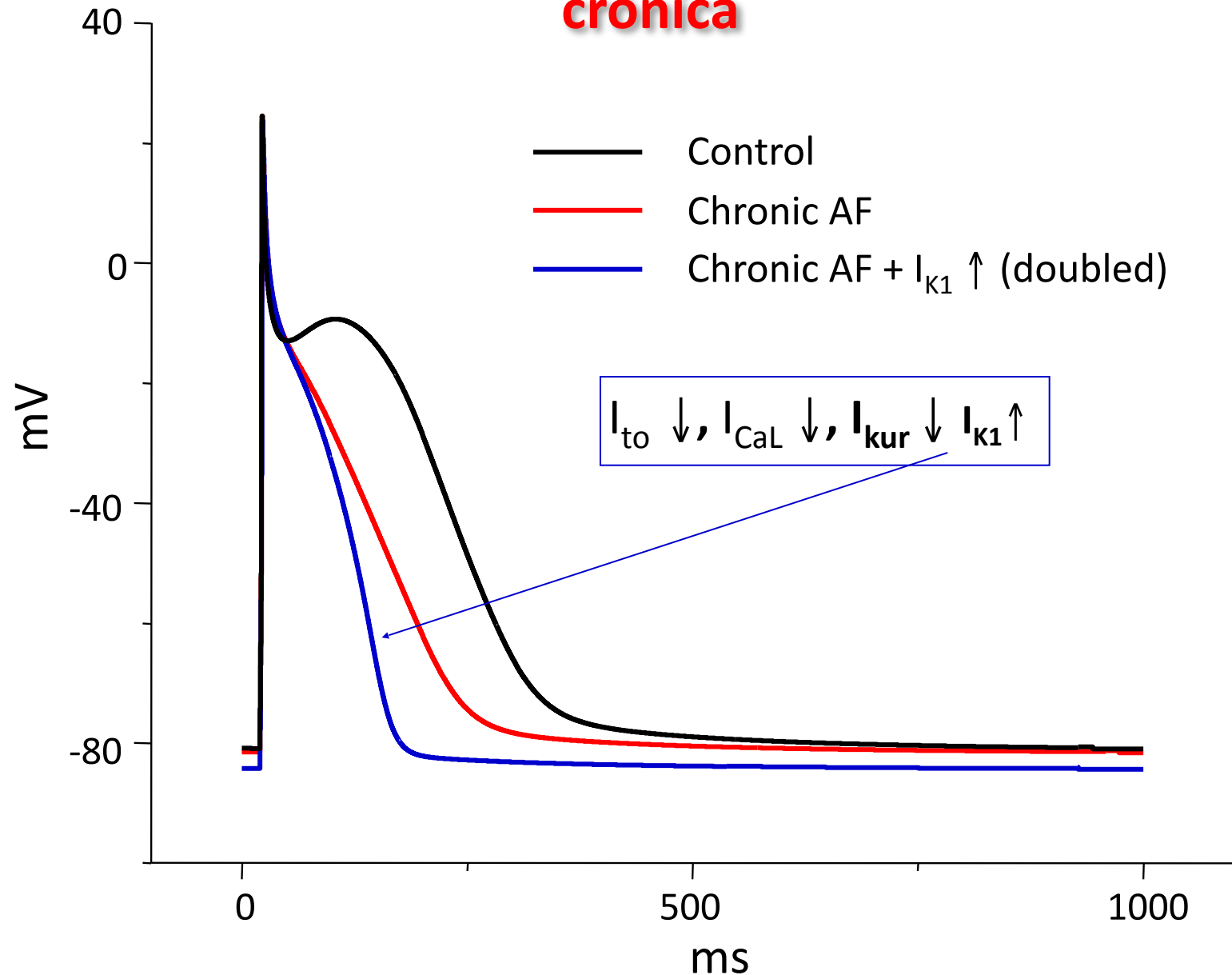


L. Yue, J. Feng, R. Gaspo, G.R. Li, Z. Wang and S. Nattel, Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* **81** (1997), pp. 512–525.

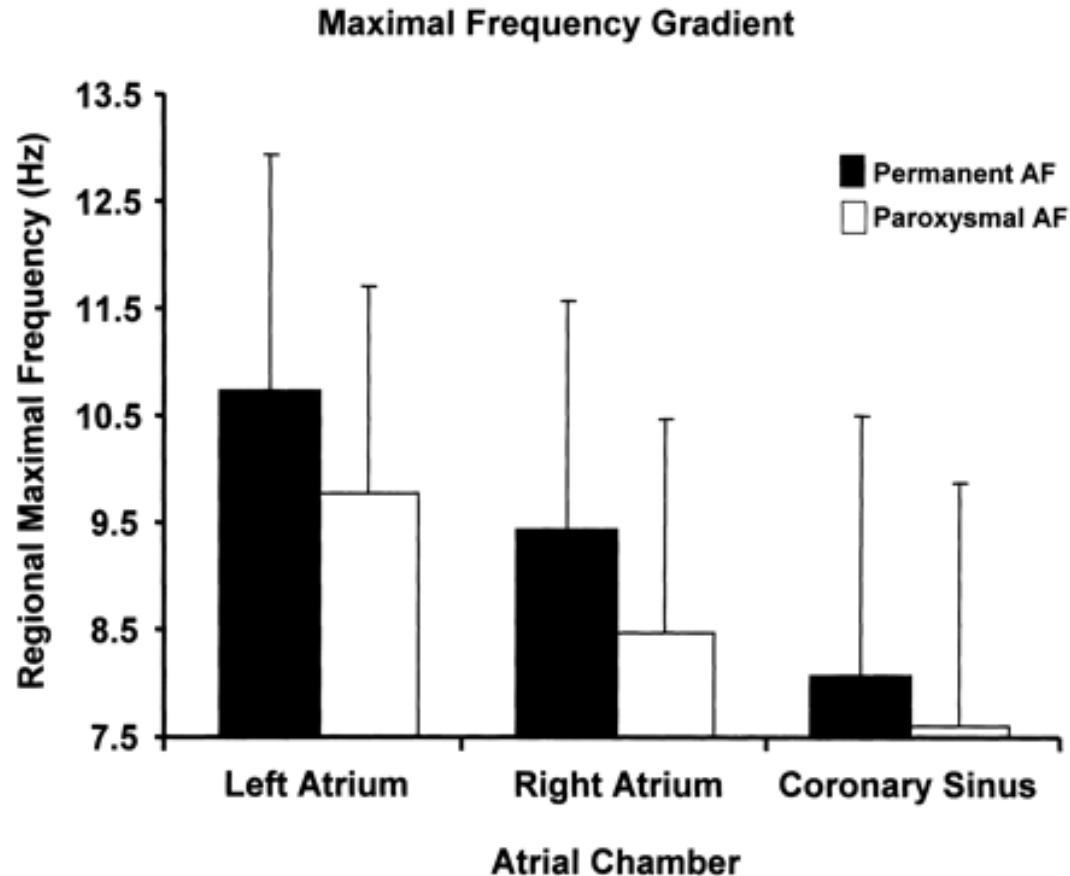
Cambios iónicos en las aurículas de pacientes con FA crónica

Van Wagoner et al., Circ Res 1997		$I_{to} \downarrow$	$I_{CaL} \downarrow$	$I_{kur} \downarrow$	$I_{K1} \uparrow$		
Bosch et al., Cardiovasc. Res. 1999		$I_{to} \downarrow$	$I_{CaL} \downarrow$	$I_{kur} =$	$I_{K1} \uparrow$		
Brandt et al., J. Mol Cell. Cardiol. 2000		$I_{to} \downarrow$	$I_{CaL} \downarrow$	$I_{kur} \downarrow$			
Workman et al., Cardiovasc Res. 2001		$I_{to} \downarrow$	$I_{CaL} \downarrow$	$I_{kur} =$	$I_{K1} \uparrow$		
Voigt et al, Irc. Res. 2010					$I_{K1} \uparrow$	$I_{K,ACh} \uparrow$	
Caballero et al. JACC. 2010.	$I_{To1} \downarrow$ LAA>RAA			$I_{kur} \downarrow$ RAA>LAA			$I_{Ks} \uparrow$

Mecanismos iónicos del remodelado eléctrico en la FA crónica

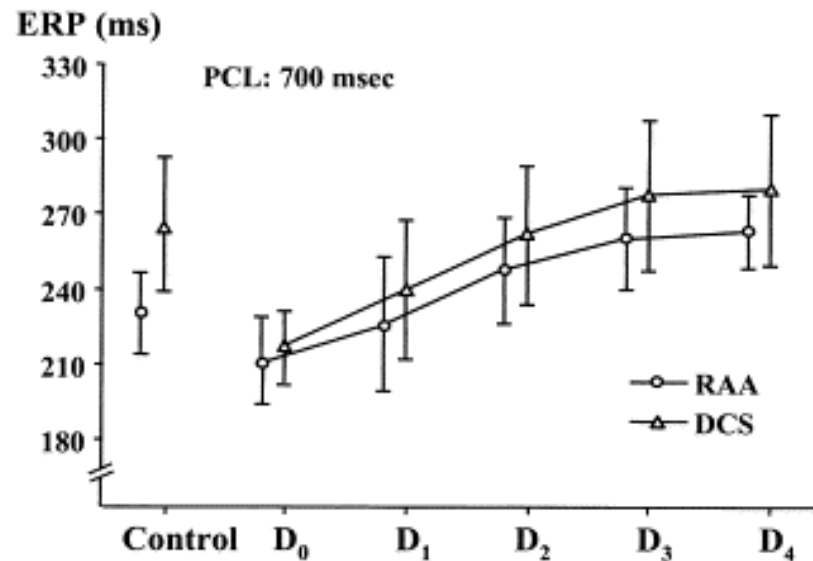
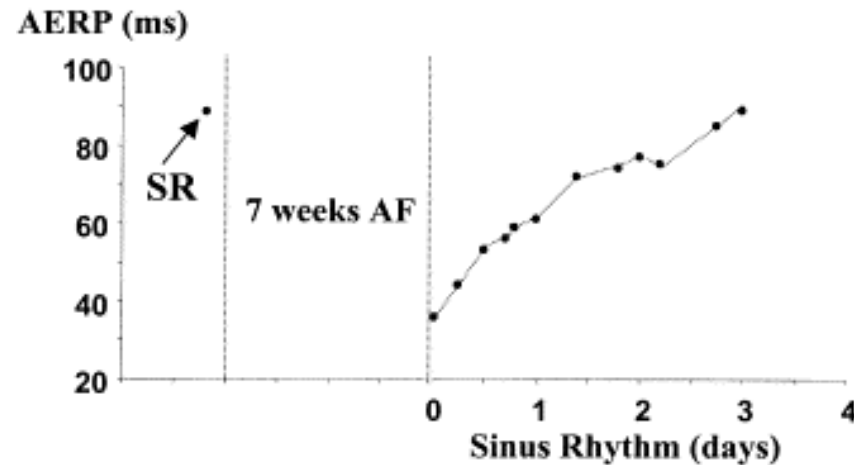


Durante la FA crónica el remodelado eléctrico produce un aumento en las frecuencias dominantes



Regional distribution of dominant frequencies in patients with paroxysmal (white) and persistent (black) AF.

El remodelado eléctrico es reversible después de la conversión a las siete semanas de FA

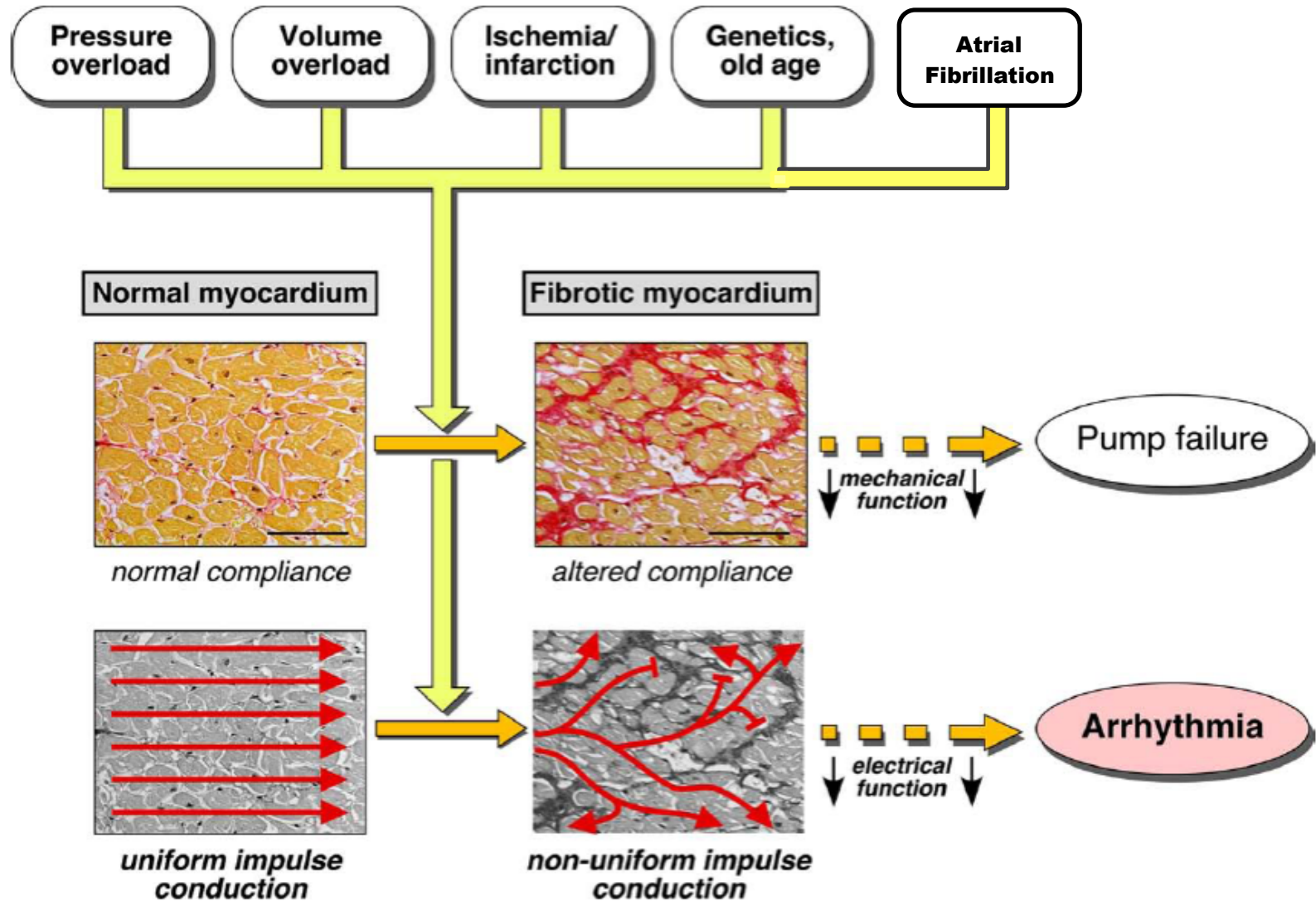


L. Yue, J. Feng, R. Gaspo, G.R. Li, Z. Wang and S. Nattel, Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* **81** (1997), pp. 512–525.

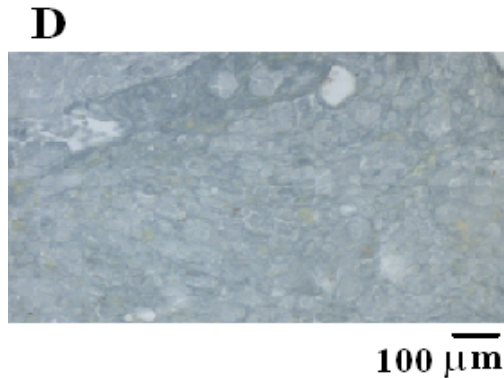
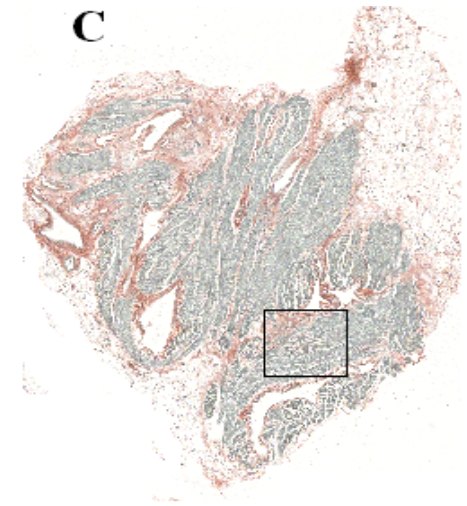
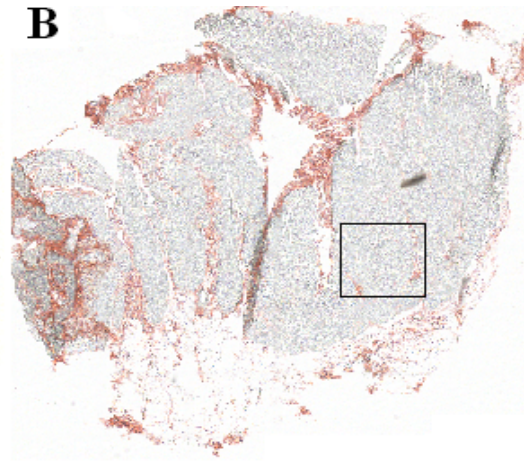
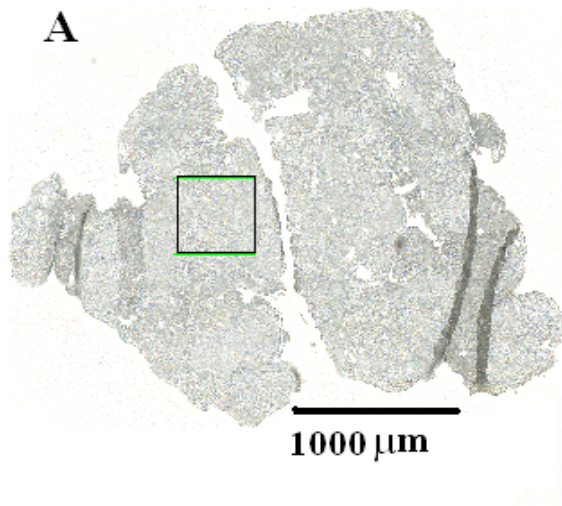
Remodelado Estructural

- La FA causa fibrosis, dilatación, aumento en la distensibilidad y reducción de la contractilidad.
- Hay cambios estructurales en los miocitos, la así llamada des-diferenciación, porque el miocito retorna a su fenotipo fetal. Estos cambios incluyen a la hipertrofia, la acumulación de glicógeno, miolisis, alteraciones en la expresión de conexinas, cambios en la morfología de las mitocondrias y fragmentación del retículo sarcoplásmico.

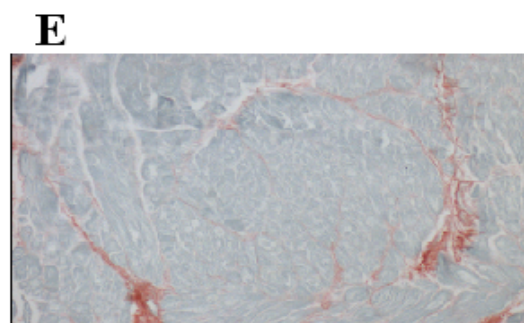
Fibrosis Cardiaca



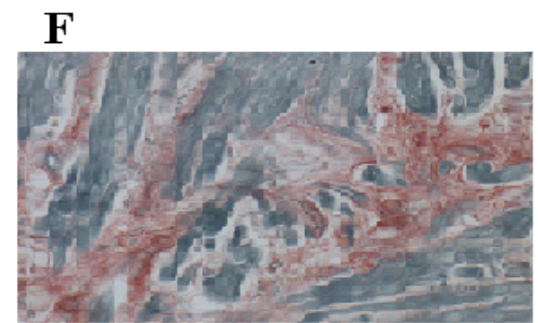
Cambios histológicos en 3 pacientes con FA post-quirúrgica



30 años de edad
Ritmo sinusal

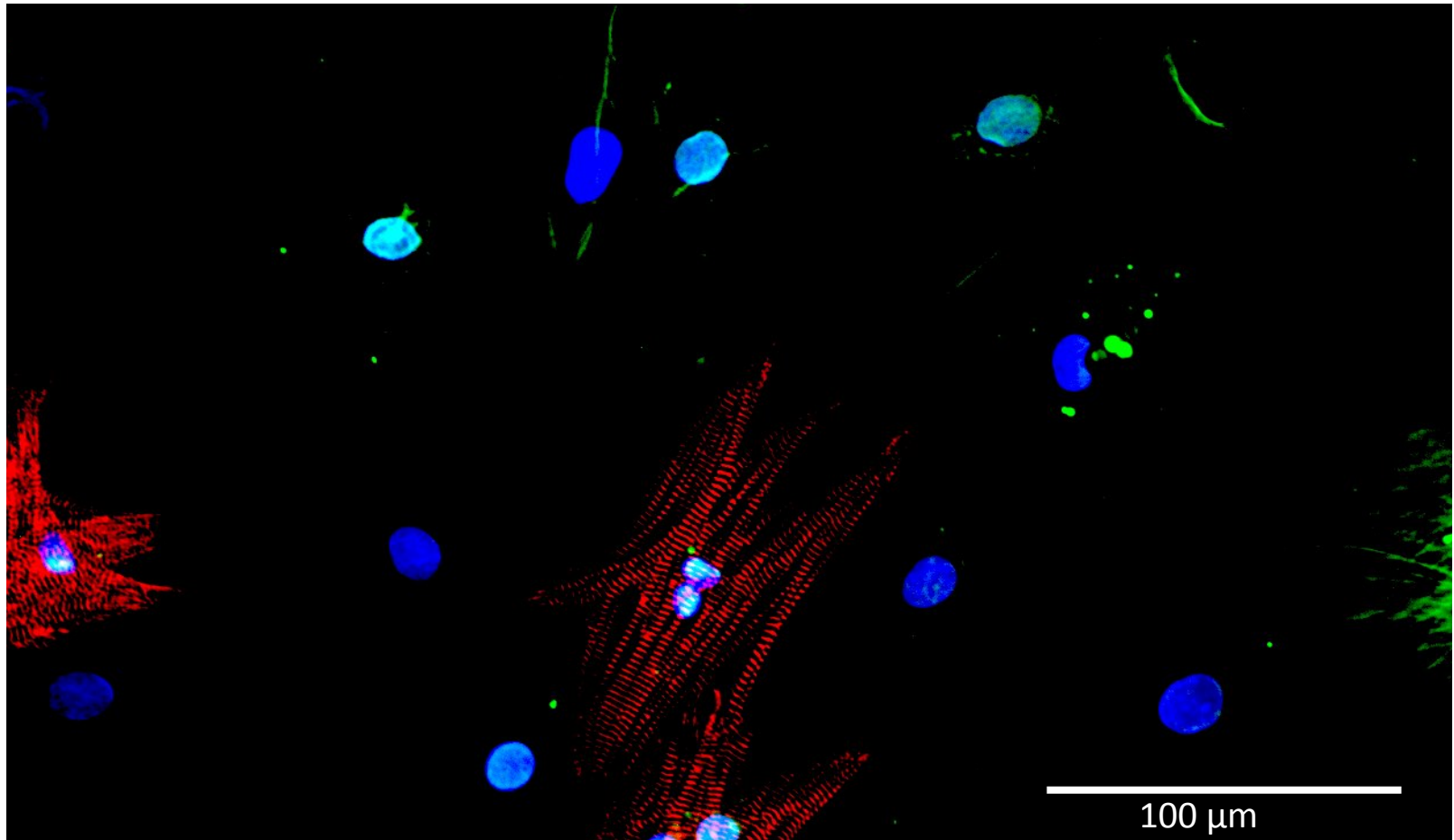


54 años de edad
Ritmo sinusal



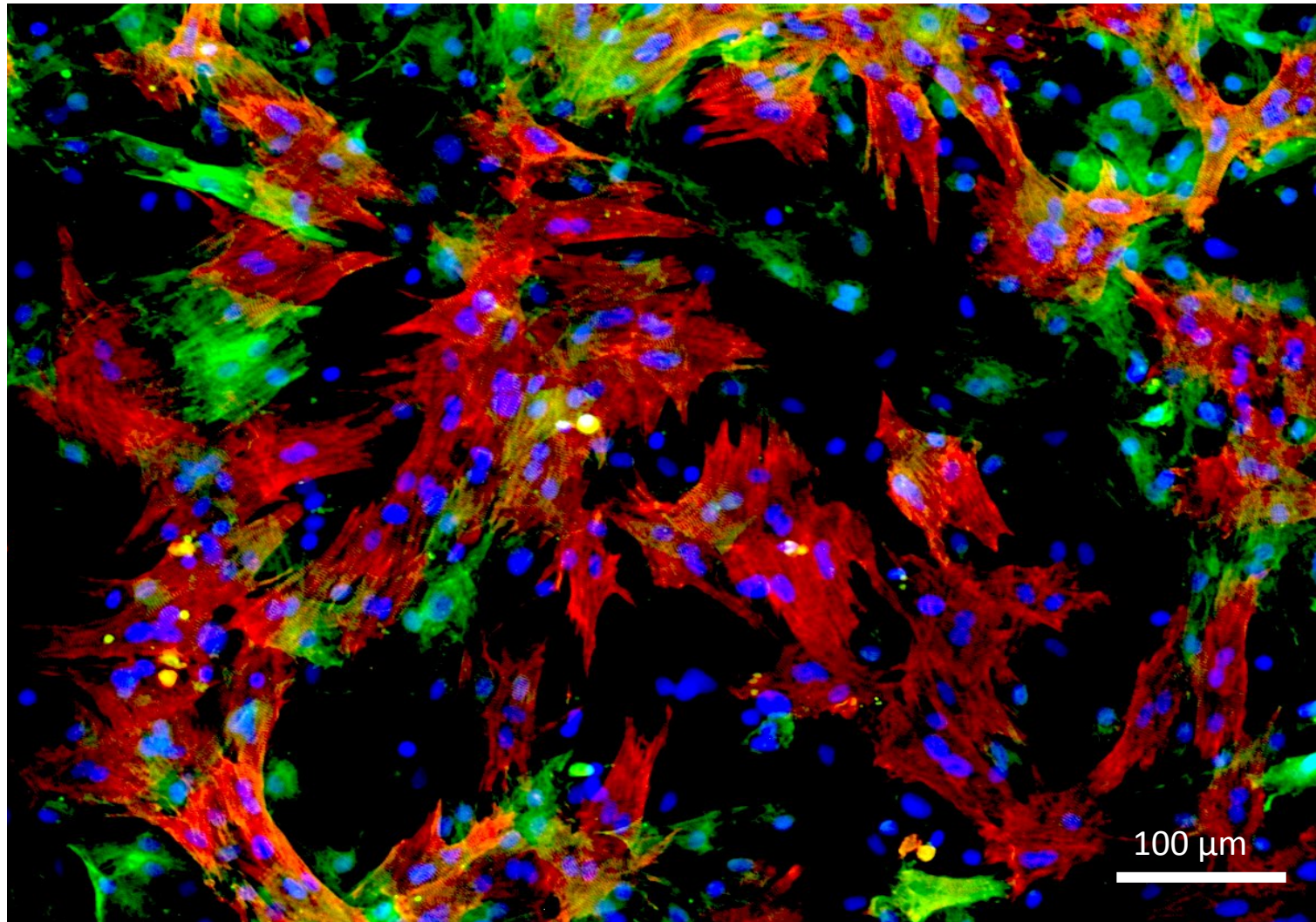
74 años de edad
Fibrilación post-quirúrgica

Monocapa de miocitos y miofibroblastos co-cultivados en una caja de petri y tenidos con α -actinina sarcomerica (rojo), α -actina de musculo liso (verde), y tinción nuclear de DAPI (azul)



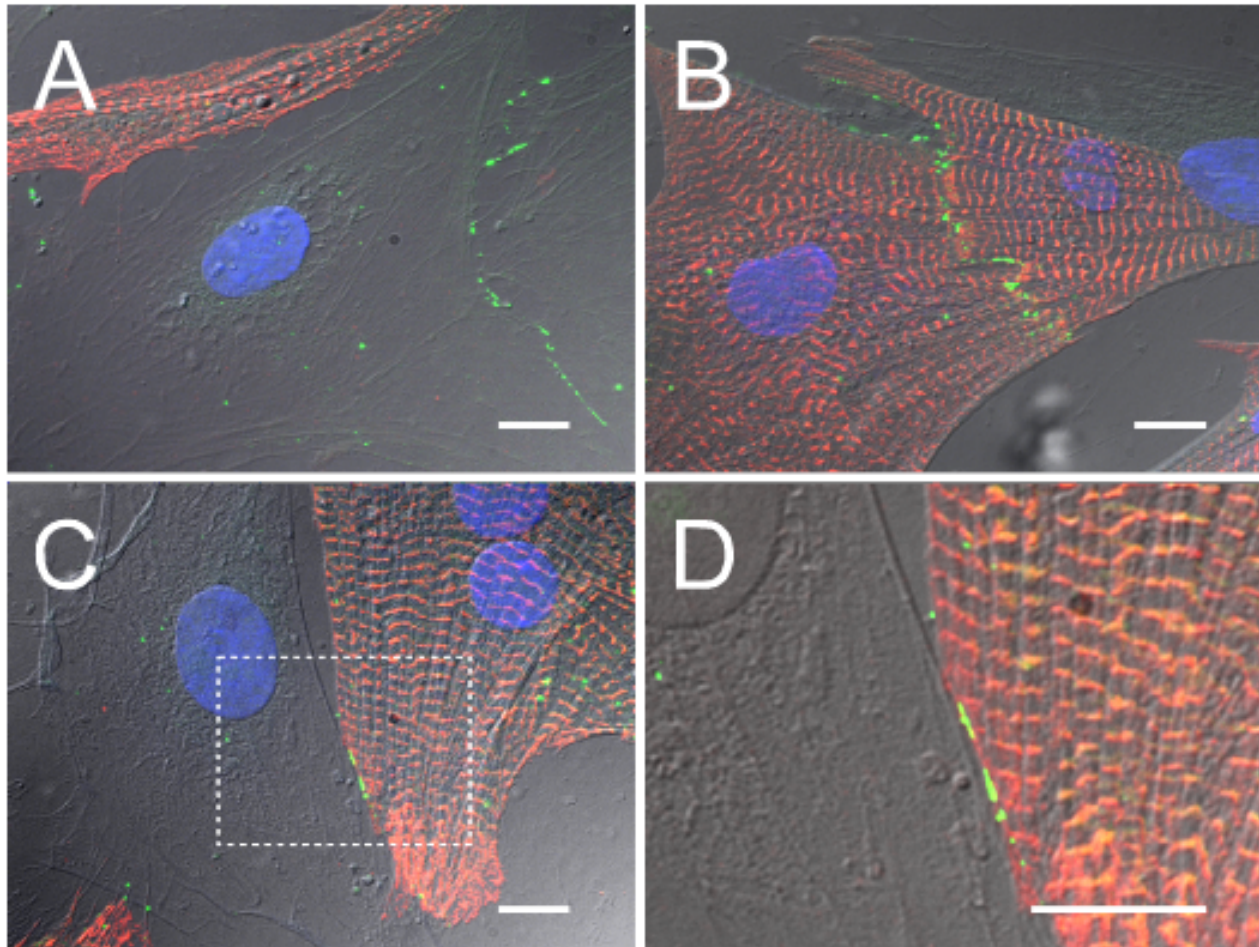
Cells are either cardiomyocytes (red) or myofibroblasts (green)

**confluent monolayer triple-stained for sarcomeric α -actinin (red),
 α -SMA (green), and DAPI nuclear probe (blue)**



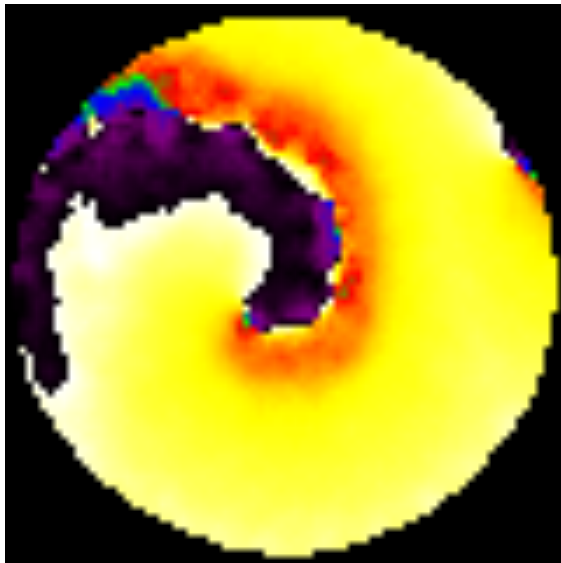
Las células son cardiomiocitos(rojo) o miofibroblastos (verde)

Expresion de Connexina43



Anti-Cx43; anti- α -actinina sarcomerica; DAPI nuclear

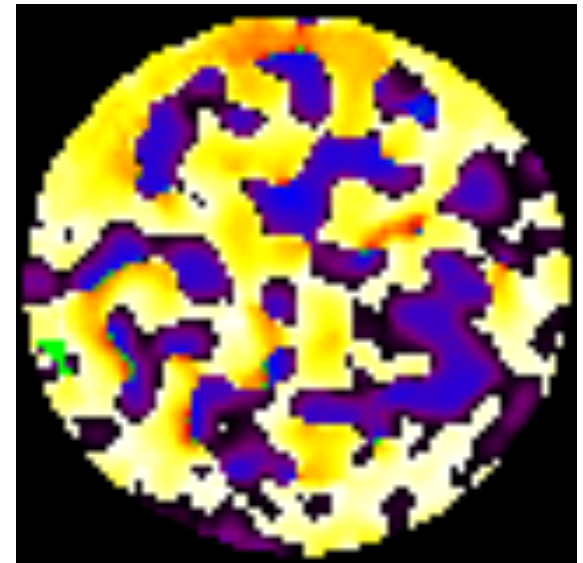
Eléctricas de la distribución azarosa de astos en monocapas de miocitos



5% miofibroblastos



30% miofibroblastos



60% miofibroblastos

Conclusiones (I)

La fisiopatología de la FA persistente es muy compleja. Comprende cambios en:

1. Genes múltiples que codifican o que modulan diferencialmente a los canales iónicos de los miocitos de ambas aurículas.
2. La duración del potencial de acción y el periodo refractario de las aurículas.
3. La dinámica de la propagación de las ondas fibrilatorias.
4. La frecuencia dominante de la FA auricular, con predominancia de la aurícula izquierda.

Conclusiones (I)

La fisiopatología de la FA persistente es muy compleja. Comprende cambios en:

5. La estructura subcelular de los miocitos, que adquieren un fenotipo fetal.
6. La matriz extracelular con proliferación de miofibroblastos y desarrollo de fibrosis
7. Las interacciones paracrina y eléctrica de los miocitos con los miofibroblastos que los rodean, lo que contribuye al remodelado eléctrico y estructural con consecuente pro-arritmia



Center for Arrhythmia Research

Agradecimientos

**Omer Berenfeld
David Filgueiras Rama
Felipe Atienza
Jérôme Kalifa
Michael Swartz
Karen Vikstrom
Matthew Klos
Masatoshi Yamazaki
Sergey Mironov
Dainius Pauza
Damian Sanchez-Quintana
Steven Ennis
Alexey Zaitsev**

El NHLBI y la Fondation Leducq

The End