



SOCIEDAD  
COLOMBIANA  
DE CARDIOLOGÍA Y  
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

# Revista Colombiana de Cardiología

[www.elsevier.es/revcolcar](http://www.elsevier.es/revcolcar)



## ARTÍCULO ESPECIAL

## Fisiopatología de la fibrilación auricular

## Pathophysiology of atrial fibrillation



Juan David Ramírez-Barrera\*, Juan Fernando Agudelo-Uribe, Rafael Correa-Velásquez y Edgardo González-Rivera

*Fundación CardioVid, Medellín, Colombia*

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 9 de noviembre de 2016

### Generalidades

La patogénesis de la fibrilación atrial por ahora no se entiende en su totalidad y se considera multifactorial. Los mecanismos pueden clasificarse en factores disparadores y perpetuadores de la fibrilación atrial. En general, en los pacientes que presentan episodios frecuentes pero auto-limitados, predominan los factores disparadores, mientras que los pacientes con fibrilación atrial persistente o permanente, cursan en su mayoría con factores perpetuadores; no obstante, siempre hay algún grado de sobreexposición entre ambos grupos de factores<sup>1,2</sup>.

Dentro de los sustratos fisiopatológicos y los modificadores que generan la fibrilación atrial están el envejecimiento continuo o la degeneración del tejido auricular y del sistema de conducción, la progresión de la enfermedad cardíaca estructural (por ejemplo: enfermedad valvular, miocardiopatía, etc.), factores locales tales como isquemia miocárdica, desequilibrios hidroelectrolíticos y metabólicos; la inflamación asociada con la pericarditis o la miopericarditis, la predisposición genética, los medicamentos y el sistema nervioso autónomo<sup>2</sup>.

### Desencadenantes (*triggers*)

La fibrilación auricular se atribuye a anomalías estructurales y electrofisiológicas que alteran el tejido auricular y promueven la formación y propagación de un impulso anormal<sup>3</sup>. Existen dos tipos de mecanismos que desempeñan un papel importante en la génesis de la fibrilación auricular: uno es la necesidad de un desencadenante para su inicio (un latido auricular prematuro o una taquicardia atrial) y otro es el sustrato anatómico para su sostenimiento. Los diferentes estudios han demostrado que un 94% de estos focos iniciadores se encuentran de las venas pulmonares<sup>4</sup>, en tanto que los otros desencadenantes no relacionados con las venas pulmonares son la vena cava superior (VCS), el ligamento de Marshall (LDM) y el seno coronario (SC), entre otros<sup>5</sup>. En el siguiente capítulo se hace una descripción detallada del papel de cada uno de estos.

### Rol de las venas pulmonares

En general son cuatro venas pulmonares las que drenan a la pared posterior de la aurícula izquierda; usualmente tienen una longitud de 15 a 20 mm (las derechas son ligeramente más largas) y un diámetro entre 13 y 17 mm. Su orificio de salida es de forma elipsoide, con un eje superior mayor que el inferior y no poseen un sistema de válvulas<sup>6</sup>. Con el advenimiento tecnológico y los estudios de autopsia se han

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [juandres2@yahoo.com.ar](mailto:juandres2@yahoo.com.ar)  
(J.D. Ramírez-Barrera).

identificado variables en la forma y el número de venas pulmonares. Es así como hasta el 25% de los pacientes tienen un tronco común derecho o izquierdo, siendo más frecuente el izquierdo<sup>7</sup>. También en cuanto a venas accesorias, hasta el 26% de los pacientes tendrán una vena pulmonar accesoria del lóbulo medio<sup>8</sup>. Ya desde la fisiopatología, el *ostium* de la vena pulmonar es el referente anatómico más importante puesto que involucra un tejido heterogéneo alrededor de este, con una orientación de las fibras que cambia en la unión veno-atrial, permitiendo que se de una función muy similar a la de un esfínter durante la sístole atrial limitando la regurgitación venosa. Las diferencias histológicas encontradas en el ostium proximal y distal hacen de este límite un referente complejo y un objetivo terapéutico para el manejo de la fibrilación auricular<sup>9</sup>. Es así como el grupo de Haissaguerre demostró la conexión eléctrica de las venas pulmonares por haces de músculo que se extendían desde el miocardio de la aurícula izquierda a estas<sup>4</sup>. Estas fibras con una longitud muy variable, entre 13 y 25 mm, están más desarrolladas en las venas superiores que en las inferiores. La histología de las venas pulmonares demuestra que están compuestas de un endotelio muy delgado, una capa media de músculo liso y una capa externa gruesa de adventicia. En la transición de aurícula a vena hay una gran superposición de fibras musculares de ambos, haciéndolas más gruesas en la porción proximal que distal y creando así un sustrato muy heterogéneo<sup>10,11</sup>. En cuanto a la histología, existen dos características muy importantes demostradas por el grupo de Ho et al. La primera, es que a lo largo de la vena pulmonar existen brechas en los haces musculares compuestas principalmente de tejido fibroso y la segunda es que en corazones normales las conexiones miocárdicas son muy frecuentes pues llegan a ser hasta del 83%<sup>12</sup>. En la unión venoatrial, el 27% de los puentes miocárdicos cruzan desde la carina hasta el subepicardio, el 53% al subendocardio y el 20% a ambos. Otros puentes musculares conectan el 40% de la pared anterior o posterior de las venas pulmonares. Estas disposiciones hacen que la organización de los haces musculares sean muy compleja, y que algunos tengan orientación circunferencial y otros longitudinal<sup>13</sup>. Esta disposición lleva a conducción anisotrópica entre los haces musculares actuando como un desencadenante focal o microrreentrada aunado a los parches de fibrosis teniéndose así el sustrato fundamental para el inicio de la fibrilación auricular<sup>12</sup>. El retardo y bloqueo en la conducción también se han asociado con cambios en la orientación de las fibras musculares que además de la anisotropía producen electrogramas fragmentados dentro de las venas pulmonares y producen, con la estimulación prematura, una refractariedad no uniforme<sup>14</sup>.

Estudios en pacientes sin historia de fibrilación auricular se ha encontrado que aquellos con el antecedentes tienen mayor número de alteraciones histológicas con anatomía similar. Así mismo, se ha descrito que los pacientes con fibrilación auricular tienen células similares a las del nodo sinusal, además expansión del miocardio, mayor hipertrofia, discontinuidad de las fibras, depósito de amiloide y mayor fibrosis atrial<sup>11</sup>.

Desde la clínica, los pacientes con fibrilación auricular tienen características electrofisiológicas muy diferentes a los controles sanos. Presentan periodos refractarios más cortos, disminución de la conducción atrial y predisposición a iniciar fibrilación auricular con un latido atrial prematuro

o con la estimulación programada<sup>15</sup>. El hecho de que la frecuencia de fibrilación auricular disminuya después de la ablación, indica que las venas pulmonares participan activamente no solo en el inicio sino en el mantenimiento de esta, principalmente para el caso de la fibrilación auricular paroxística. Esto sugiere que el mecanismo arritmico no es aleatorio sino organizado y que la unión venoatrial desempeña un papel crítico, tal como lo explicó Haissaguerre en su editorial acerca de la hipótesis de la onda venosa<sup>16</sup>.

## Desencadenantes diferentes a las venas pulmonares

En general estos desencadenantes en fibrilación auricular paroxística tienen una incidencia del 28%. Entre estos figuran la vena cava superior en un 37%, la pared posterior de la aurícula izquierda en un 38%, el ligamento de Marshall en un 8,2%, la *crista terminalis* en un 3,7%, el seno coronario en un 1,4% y el *septum* interauricular en un 1,4%<sup>11</sup>. A continuación se abordan la vena cava superior, el seno coronario y el ligamento de Marshall.

### Rol de la vena cava superior

La vena cava superior está formada por dos venas innominadas a nivel del primer cartílago costal derecho. Tiene una longitud entre 6-8 cm y termina sin válvula en la porción superior del atrio derecho. Su diámetro promedio es de 20 a 22 mm. Tiene un referente anatómico muy importante y es el nervio frénico, que cursa entre la vena pulmonar superior derecha y la vena cava superior (localización posterior o postero-lateral). Este referente es de vital importancia para los electrofisiólogos con el fin de evitar daños durante la ablación<sup>9,17</sup>. La porción proximal de la vena cava superior contiene fibras de miocardio que la conectan con la aurícula derecha, propagándose hacia la actividad del nodo sinusal o auricular ectópica. Después de las venas pulmonares, la segunda causa de fibrilación auricular está relacionada con la vena cava superior<sup>14</sup>. Estudios histológicos y morfológicos en pacientes con fibrilación auricular han demostrado que presentan una vena cava superior más larga y de mayor volumen, a lo cual se le agregan los resultados de estudios en animales que confirman que la distribución irregular de las fibras musculares y las brechas entre las uniones contribuyen a que una estructura tan compleja sea una importante fuente arritmogénica (reentrada, actividad desencadenada o aumento del automatismo)<sup>18</sup>. Estas fibras miocárdicas que conectan con la aurícula derecha tienen actividad eléctrica que desencadena arritmias. Además presentan potenciales de acción muy variables y corrientes iónicas con perfil arritmogénico<sup>19,20</sup>. Estudios clínicos indican que la fibrilación auricular o la taquicardia atrial que se origina en la vena cava superior pueden ser eliminadas con radiofrecuencia de manera exitosa y segura, e incluso se ha demostrado mayor tasa de éxito a largo plazo cuando se realiza durante el aislamiento de las venas pulmonares<sup>14,21</sup>. Los desencadenantes de la vena cava superior se caracterizan por tener una onda P negativa en las derivadas inferiores y en V1<sup>14</sup>.

## Rol del seno coronario

El seno coronario está rodeado de fibras musculares a lo largo de sus 25 a 50 mm de longitud. Al igual que el ligamento de Marshall, hacen parte de un remanente del sistema venoso y sus fibras pueden ser extensiones de músculo de la aurícula derecha. Posee otras fibras que vienen de la aurícula izquierda a través del anillo mitral. Es así que este entramado de fibras musculares ha sido implicado en la génesis de arritmias incluyendo la fibrilación auricular ya sea por actividad desencadenada, aumento del automatismo o reentradas, estas últimas debido a conexiones musculares con el miocardio ventricular (vías accesorias)<sup>22</sup>. La mayoría de las arritmias se originan a lo largo de la interface seno coronario-aurícula izquierda. El aislamiento eléctrico de estas dos estructuras termina la fibrilación auricular hasta en el 46% de los pacientes que persisten luego del aislamiento de las venas pulmonares<sup>23</sup>.

## Rol de la vena de Marshall

Esta vena es un remanente de la vena cava superior izquierda que desciende a lo largo de la pared lateral e inferior de la aurícula izquierda, más específicamente entre el apéndice auricular izquierdo y la vena pulmonar superior izquierda. El *ridge* o protuberancia lateral izquierdo es la contraparte endocárdica de la vena de Marshall y un objetivo durante la ablación de fibrilación auricular. Se integra al sistema venoso cardiaco entre la unión del seno coronario y la gran vena cardiaca. Cuando está permeable, se encuentra a 2,5 cm desde el *ostium* del seno coronario. La vena es corta (2-3 cm) y se encuentra obliterada hasta en el 12% de los pacientes<sup>9</sup>. La actividad eléctrica de esta estructura puede ser registrada desde el aspecto endocárdico de la aurícula izquierda o tejido circundante. La histología ha determinado que existen conexiones de fibras musculares que cruzan la vena para conectarla con el *ridge*, la pared libre de la aurícula izquierda, el seno coronario y la vena pulmonar superior izquierda. También se han documentado características electrofisiológicas en sus conexiones que sirven como puentes a otras estructuras sin necesidad de la aurícula izquierda. Esto permite el inicio de arritmias por medio de macrorreentradas e incluso provee de conexión epicárdica entre la vena pulmonar y la aurícula izquierda a través del seno coronario, que en muchas ocasiones hace fallido el aislamiento de las venas pulmonares<sup>11</sup>. Nervios simpáticos de la cadena cervical media y del ganglio estrellado pasan por el ligamento de Marshall para inervar el ventrículo izquierdo. Otras fibras parasimpáticas del nervio vago inervan por medio del ligamento la aurícula izquierda, las venas pulmonares izquierdas, el seno coronario y la grasa posterior del atrio izquierdo. Estas fibras colinérgicas contribuyen al perfil electrofisiológico de esta estructura<sup>24</sup>.

## Mecanismos de mantenimiento

Una vez que ha iniciado la fibrilación atrial existen múltiples factores que pueden perpetuar dicha arritmia. Uno de ellos es la persistencia de disparadores e iniciadores que mantengan la arritmia, tales como la descarga permanente del foco arritmogénico, aunque la fibrilación atrial puede man-

tenerse aun después del cese de la descarga. En ausencia de disparadores, la persistencia de la fibrilación atrial es el resultado de la remodelación eléctrica y estructural en la aurícula, que se caracteriza por dilatación auricular y acortamiento del periodo refractario auricular. Tales factores pueden estar presentes al principio de la historia natural de la arritmia o ser desencadenados por la misma<sup>2</sup>.

Se han propuesto varias teorías para explicar el mecanismo electrofisiológico de la fibrilación atrial, que se complementan entre sí para llegar a una aproximación fisiopatológica de dicha arritmia. La teoría más aceptada es la de los múltiples frentes de onda (*multiple wavelet theory*), según la cual, los frentes de onda irregulares van fraccionándose a medida que se dividen al pasar alrededor de islas de tejido fibrótico o refractario. Cada frente de onda que se genera después de la división es considerado independiente y puede acelerarse o desacelerarse según atraviese tejido con mayor o menor refractariedad<sup>25</sup>. La hipótesis sostiene también que la fibrilación atrial se mantiene por los múltiples frentes de onda que circulan de manera aleatoria, formando circuitos reentrantes funcionales que colisionan entre sí y se extinguen o se dividen en otros frentes de onda que mantienen a la aurícula en excitación permanente. Tales circuitos son por naturaleza inestables, unos desaparecen mientras que otros cambian su configuración y tienen longitudes de ciclo variables, pero en general son cortas, de modo que el tejido auricular no puede estimularse con relación 1:1 y por tanto, se genera bloqueo funcional, conducción lenta y múltiples frentes de onda. Se considera que se necesitan al menos seis frentes de onda independientes para sostener la arritmia. Estos frentes de onda vuelven a excitar porciones del miocardio recientemente activado por otro frente de onda, fenómeno que se conoce como "reentrada aleatoria". Como resultado, en un momento determinado existen múltiples frentes de activación que colisionan entre sí y se extinguen y se crean sucesivamente perpetuándose la arritmia. La persistencia de múltiples circuitos reentrantes depende de la capacidad del tejido para mantener varios frentes de reentrada, de tal manera que la actividad eléctrica sea continua en toda la superficie de la aurícula. Dicha cantidad de ondas depende a su vez de la masa atrial, del periodo refractario, de la velocidad de conducción y de las barreras anatómicas en las diferentes partes de la aurícula. En resumen, una gran masa atrial con periodos refractarios cortos y un retardo de la conducción incrementan la cantidad de frentes de onda y representan la situación más favorable para que la fibrilación atrial sea sostenida<sup>25</sup>.

La teoría del circuito único reentrante (*single circuit reentry theory*) ha sugerido que es posible que exista una fuente única y estable de actividad reentrante (conocida como "rotor madre"), que funciona como un foco que estimula periódicamente el tejido auricular con diferentes frentes de onda que van en múltiples direcciones y con propiedades eléctricas variables a través de todo el tejido auricular<sup>25</sup>.

Aunque en la mayoría de casos la fibrilación atrial es desencadenada por múltiples frentes de onda (que pueden provenir de una fuente única o múltiple), en ocasiones, durante el estudio electrofisiológico puede identificarse un foco único que se despolariza con frecuencia y que mantiene la arritmia. Los impulsos eléctricos iniciados por el foco ectópico en mención se propagan a través de un tejido

auricular con periodos de recuperación heterogéneos. Cuando los impulsos cardiacos se generan de manera continua a una frecuencia alta, el tejido auricular se despolariza en relación 1:1 hasta que se alcanza una frecuencia crítica. Cuando se excede esta frecuencia (es decir, que no es posible despolarizar toda la aurícula), se desarrolla conducción fibrilatoria, la cual es causada por los diferentes periodos refractarios del tejido, así como por las barreras anatómicas de la aurícula. Por tanto, se caracteriza por la activación del tejido a diferentes longitudes de ciclo, mayores que la longitud de ciclo del disparador debido al bloqueo variable de la conducción, y genera una activación fragmentada<sup>2</sup>.

## Sustrato

El sostenimiento de la fibrilación atrial es el resultado de la combinación entre un disparador y un sustrato electrofisiológico vulnerable. La contribución de cada uno de estos factores es variable según el contexto clínico y aún no es clara la naturaleza exacta de la relación entre estos<sup>2</sup>.

A menudo la fibrilación atrial ocurre en el contexto de otras enfermedades cardiacas o sistémicas tales como enfermedad valvular, hipertensión arterial, enfermedad isquémica, falla cardiaca o hipertiroidismo. De acuerdo con el tipo, la extensión y la duración de dichas condiciones, aparece una respuesta atrial (que puede ser adaptativa o maladaptativa) que se da para mantener la homeostasis y se denomina remodelación atrial, que consiste en cambios en celulares así como en los canales iónicos y en la matriz extracelular, e implica variables estructurales, eléctricas y funcionales. La principal característica de la remodelación atrial es la dilatación, acompañada comúnmente de un incremento progresivo en la fibrosis intersticial. De hecho, la fibrilación atrial es la manifestación clínica más común de la remodelación eléctrica de la aurícula<sup>26</sup>.

Los cambios eléctricos que constituyen el sustrato para la fibrilación atrial son el incremento en la tasa de dispersión de la refractariedad y las anomalías heterogéneas de la conducción intraatrial, tales como el bloqueo, la conducción lenta y la disociación eléctrica de los diferentes músculos atriales<sup>27</sup>.

La fibrosis atrial desempeña un papel crítico en la fisiopatología de la fibrilación atrial y es el resultado de diferentes lesiones cardiacas que tienen en común el aumento de lesiones celulares que generan proliferación de la fibrosis. El miocardio fibrótico conduce en forma heterogénea como resultado de la alteración en el acoplamiento intercelular, así como en la arquitectura celular (distorsión en la forma y frecuencia de las uniones intercelulares) y la aparición de circuitos en zigzag. Cuando estos elementos se combinan con una dispersión heterogénea de la refractariedad y el bloqueo o retardo en la conducción intraatrial, se conforma el sustrato ideal para la reentrada. A medida que dicha conducción intraatrial se hace más lenta en el miocardio fibroso, se disminuye la extensión de tejido atrial necesario para sostener un circuito reentrante. De hecho, los circuitos reentrantes en la aurícula requieren tan solo unos pocos milímetros de tejido con conducción alterada, por lo que las regiones con fibrosis avanzada pueden ser en sí mismas sustratos para la fibrilación atrial<sup>26,28</sup>.

El proceso de envejecimiento normal del tejido por sí mismo genera heterogeneidad en la conducción eléctrica intraatrial, lo que constituye también sustrato para la reentrada. Este proceso se acelera con la presencia de las comorbilidades ya mencionadas. La fuerte asociación entre disfunción sinusal y fibrilación atrial (lo que se conoce como síndrome bradicardia-taquicardia), sugiere que hay un reemplazo de los miocitos atriales por una fibrosis intersticial que ocurre en toda la aurícula incluyendo el nodo sinusal. La fibrilación atrial persistente se caracteriza por pérdida de miofibrillas, acumulación de gránulos de glicógeno e interrupción de las uniones intercelulares<sup>26,28</sup>.

## Inflamación

Existe suficiente evidencia que la inflamación es clave en la patogénesis de la fibrilación atrial. Desde el punto de vista clínico, la fibrilación atrial ocurre en el contexto de un fenómeno inflamatorio sistémico o local, tal como la cirugía cardiaca o la pericarditis aguda. Los reactantes de fase aguda (tales como proteína c reactiva o interleucina 6) se hallan elevados durante la fibrilación atrial. Tal inflamación es parcialmente responsable de la remodelación estructural y eléctrica de la aurícula. De hecho, la inflamación incrementa la heterogeneidad en la conducción al alterar la expresión de las conexinas, hecho que altera el acoplamiento intercelular<sup>29</sup>.

Además, es probable que la inflamación también sea consecuencia de la fibrilación atrial. La activación rápida propia de la aurícula genera una sobrecarga de calcio intracelular que acelera el proceso de muerte celular y hace que se produzca inflamación, que al mismo tiempo desencadena fenómenos de reparación que terminan en remodelación y permiten la perpetuación de la arritmia<sup>29</sup>.

## Remodelación

La fibrilación atrial es una arritmia progresiva. Muchos pacientes con fibrilación atrial clasificada inicialmente como paroxística, desarrollan formas persistentes de la arritmia, aun en ausencia de enfermedad cardiaca concomitante. La fibrilación atrial produce una cascada de cambios eléctricos y estructurales que hacen que la arritmia se autoperpetúe, proceso que se conoce como remodelación atrial. Los cambios en las características electrofisiológicas de la fibrilación atrial ocurren por alteraciones en la actividad de los canales iónicos que provocan despolarización parcial y disminución de la refractariedad en la aurícula. Tales cambios promueven la remodelación atrial y la alteración del manejo del calcio intracelular, lo que genera disfunción contráctil (remodelación contráctil), así como dilatación de la aurícula con cambios estructurales concomitantes (remodelación estructural). La remodelación contráctil comienza algunas horas después del inicio de la fibrilación atrial, en tanto que la remodelación estructural toma varias semanas<sup>30</sup>.

La remodelación eléctrica es el resultado de la alta frecuencia de activación atrial. Los cambios electrofisiológicos típicos consisten en acortamiento del periodo refractario y del potencial de acción, disminución de la amplitud de la meseta del potencial de acción y pérdida de la variabilidad de dicho potencial en función de la frecuencia cardiaca. Los

cambios en mención se dan en forma heterogénea en las diferentes regiones de la aurícula, de modo que promueven la vulnerabilidad atrial y proveen el sustrato anatómico y funcional para la reentrada. El acortamiento del potencial de acción ocurre como consecuencia de cambios en los canales iónicos, en la angiotensina II y la isquemia atrial. El acortamiento del potencial de acción acontece por una disminución de la corriente de sodio y calcio hacia el interior de las células, así como un aumento de la corriente de potasio hacia el exterior de estas; este es un mecanismo compensatorio para disminuir la sobrecarga intracelular de calcio que ocurre por la despolarización atrial tan frecuente<sup>30</sup>.

Durante la fibrilación atrial persistente acaecen cambios en las uniones intercelulares (*gap junction*), que consisten en aumento de la expresión proteica de la conexina 43 y heterogeneidad en la distribución de la conexina 40. La remodelación celular se produce por muerte apoptótica de los miocitos atriales. Todos estos cambios a su vez generan variables en las organelas, consistentes principalmente en pérdida de miofibrillas, acumulación de glucógeno y variaciones en la forma y tamaño de las mitocondrias, fragmentación del retículo sarcoplásmico y dispersión de la cromatina nuclear<sup>31</sup>.

La fibrilación atrial también genera cambios estructurales tales como hipertrofia y apoptosis de los miocitos, alteración de la contractilidad atrial, estrés y dilatación auricular y disminución de la velocidad de conducción atrial. La dilatación atrial aumenta la inestabilidad eléctrica al acortar el periodo refractario efectivo y enlentecer la conducción atrial. Estos cambios, en su mayoría irreversibles, ocurren en un plazo de semanas a meses<sup>26</sup>.

La remodelación eléctrica es causada probablemente por una regulación a la baja (*downregulation*) de los canales de calcio (IcaL), lo que a su vez disminuye la disponibilidad de este durante la sístole, así como miólisis (pérdida de sarcómera). La remodelación contráctil se inicia temprano después del comienzo de la fibrilación atrial, y su recuperación toma más tiempo que la remodelación eléctrica, tal vez por el tiempo que le toma al tejido auricular reemplazar las sarcómeras perdidas<sup>31</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Lubitz SA, Benjamin EJ, Ruskin JN, et al. Challenges in the classification of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:451–60. PubMed PMID: 20567238. Pubmed Central PMCID: 3073055.
- Zipes DP, Jalife J. *Cardiac electrophysiology, From Cell to Bedside*. 6th edition Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 1365.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:e199–267.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659–66. PubMed PMID: 9725923.
- Chen PS, Chou CC, Tan AY, et al. The mechanisms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17 Suppl 3:S2–7. PubMed PMID: 17121663.
- Perez-Lugones A, Schwartzman PR, Schweikert R, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation and controls: morphological characteristics of different veins. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26 1 Pt 1:8–15. PubMed PMID: 12685134.
- Scharf C, Sneider M, Case I, et al. Anatomy of the pulmonary veins in patients with atrial fibrillation and effects of segmental ostial ablation analyzed by computed tomography. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:150–5. PubMed PMID: 12693495.
- Marom EM, Herndon JE, Kim YH, et al. Variations in pulmonary venous drainage to the left atrium: implications for radiofrequency ablation. *Radiology*. 2004;230:824–9. PubMed PMID: 14739316.
- Macedo PG, Kapa S, Mears JA, et al. Correlative anatomy for the electrophysiologist: ablation for atrial fibrillation. Part I: pulmonary vein ostia, superior vena cava, vein of Marshall. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:721–30. PubMed PMID: 20158562.
- Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*. 1966;34:412–22. PubMed PMID: 5922708.
- Sanchez-Quintana D, Lopez-Minguez JR, Pizarro G, et al. Triggers and anatomical substrates in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8:310–26. PubMed PMID: 22920484. Pubmed Central PMCID: 3492815.
- Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, et al. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart*. 2001;86:265–70. PubMed PMID: 11514476. Pubmed Central PMCID: 1729909.
- Cabrera JA, Ho SY, Climent V, et al. Morphological evidence of muscular connections between continuous pulmonary venous orifices: relevance of the interpulmonary isthmus for catheter ablation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6:1192–8. PubMed PMID: 19632632.
- Corradi D, Callegari S, Gelsomino S, et al. Morphology and pathophysiology of target anatomical sites for ablation procedures in patients with atrial fibrillation: part II: pulmonary veins, caval veins, ganglionated plexi, and ligament of Marshall. *Int J Cardiol*. 2013;168:1769–78. PubMed PMID: 23907042.
- Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;106:2479–85. PubMed PMID: 12417546.
- Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Pulmonary veins in the substrate for atrial fibrillation: the “venous wave” hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2290–2. PubMed PMID: 15193695.
- Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, et al. How close are the phrenic nerves to cardiac structures? Implications for cardiac interventionalists. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:309–13. PubMed PMID: 15817092.
- Yeh HI, Lai YJ, Lee SH, et al. Heterogeneity of myocardial sleeve morphology and gap junctions in canine superior vena cava. *Circulation*. 2001;104:3152–7. PubMed PMID: 11748116.
- Chen YJ, Chen YC, Yeh HI, et al. Electrophysiology and arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from canine superior vena cava. *Circulation*. 2002;105:2679–85. PubMed PMID: 12045176.
- Arruda M, Micochova H, Prasad SK, et al. Electrical isolation of the superior vena cava: an adjunctive strategy to pulmonary vein antrum isolation improving the outcome of AF ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:1261–6. PubMed PMID: 17850288.
- Shah DC, Haissaguerre M, Jais P, et al. High-resolution mapping of tachycardia originating from the superior vena cava:

- evidence of electrical heterogeneity, slow conduction, and possible circus movement reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13:388–92. PubMed PMID: 12033357.
22. Oral H, Ozaydin M, Chugh A, et al. Role of the coronary sinus in maintenance of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:1329–36. PubMed PMID: 14678109.
  23. Haissaguerre M, Hocini M, Takahashi Y, et al. Impact of catheter ablation of the coronary sinus on paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:378–86. PubMed PMID: 17394452.
  24. Lin J, Scherlag BJ, Lu Z, et al. Inducibility of atrial and ventricular arrhythmias along the ligament of Marshall: role of autonomic factors. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:955–62. PubMed PMID: 18399969.
  25. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1964;67:200–20. PubMed PMID: 14118488.
  26. Casacang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1–11. PubMed PMID: 18174029.
  27. Workman AJ, Kane KA, Rankin AC. Cellular bases for human atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2008;5 Suppl 6:S1–6. PubMed PMID: 18456193. Pubmed Central PMCID: 2639647.
  28. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:802–9. PubMed PMID: 18294563.
  29. Patel P, Dokainish H, Tsai P, et al. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:1064–70. PubMed PMID: 20455973.
  30. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2021–8. PubMed PMID: 18021867.
  31. Schoonderwoerd BA, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ, et al. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;48:153–68. PubMed PMID: 16271942.