

Tiempo, espacio y frecuencia en la fibrilación ventricular

José Jalife

Departamento de Farmacología. SUNY Upstate Medical University. Syracuse. New York. Estados Unidos.

La fibrilación ventricular (FV) es la más importante causa inmediata de muerte súbita e inesperada de origen cardíaco. En el electrocardiograma (ECG), la FV se presenta como un ritmo aperiódico e irregular, lo que da la impresión de que la activación eléctrica de los ventrículos es altamente compleja y azarosa. Desafortunadamente, a pesar de muchos años de investigación y especulación, todavía no se ha podido comprobar ni refutar dicha idea y, por lo tanto, el mecanismo de la FV continúa siendo un tema de gran controversia.

Durante la segunda mitad del siglo xx, la hipótesis que predominó para explicar tanto la FV como la fibrilación auricular (FA) fue la de las ondas múltiples que se propagan de forma aleatoria y desorganizada¹. En 1994, Arthur T. Winfree introdujo en la literatura occidental una nueva teoría alternativa que implicaba a los «rotos eléctricos tridimensionales», que se volverían inestables cuando el grosor de la pared de los ventrículos sobrepasa un valor crítico². Winfree pensó que, en algunos casos, varios rotos podrían «anclarse» en los ventrículos para mantener de forma colectiva una actividad parecida a la fibrilación, aun cuando los electrodos de registro epicárdicos revelasen una actividad local aparentemente periódica². Dicha hipótesis coincidía con hallazgos experimentales que demostraban que el corazón podía sostener actividad reentrante alrededor de un obstáculo funcional³, lo que llevó al concepto de que los rotos podrían ser los centros organizadores de la FV. Desde entonces, un gran número de trabajos se ha enfocado en estudiar la participación de los rotos y las ondas espirales⁴⁻⁶, ya sean estables

o inestables, en la FV. Esto ha dado lugar al desarrollo de nuevas técnicas analíticas que han permitido la cuantificación de la dinámica de la FV, así como el estudio de su evolución temporal y espacial.

La técnica de la cartografía de frecuencias dominantes (FrD), basada en métodos de análisis espectral de la señal, fue introducida hace algunos años para cuantificar la distribución espacial de las frecuencias de activación eléctrica tanto en la FV como en la FA^{7,8}. En ambos casos, dicho procedimiento, combinado con la cartografía de fases⁹, permitió la identificación de rotos relativamente estables y de alta frecuencia que condicionan la actividad fibrilatoria en corazones de varias especies de mamíferos. En el caso del caballo^{10,11}, la FV se mantiene por un rotor de alta frecuencia que, en más del 90% de los casos, se localiza en la pared anterior del ventrículo izquierdo. Como la frecuencia del rotor es excesivamente alta, las ondas que emanan de su entorno se rompen recurrentemente y dan lugar a la conducción fibrilatoria. De forma similar, en el corazón de oveja, la FrD más alta durante la FA se confina en la mayoría de los casos a la pared posterior de la aurícula izquierda^{12,13}, hecho que recientemente se ha confirmado en humanos¹⁴. En 1995, Gray et al¹⁵ presentaron las primeras imágenes de rotos en la superficie ventricular del corazón de conejo aislado en condiciones de perfusión continua. Esos autores evidenciaron la relación directa que existe entre la dinámica de dichos rotos y la aparente turbulencia que acompaña a la FV en el ECG. Utilizando una videocámara de alta resolución y un tinte fluorescente que permite obtener registros del potencial de membrana de la superficie epicárdica, demostraron que en los ventrículos del conejo los rotos que condicionan las taquicardias polimórficas por reentrada y la fibrilación no son estacionarios, sino que se desplazan continuamente siguiendo trayectorias muy enmarañadas. Por consiguiente, la conclusión obvia del estudio fue que aun la presencia de un solo rotor errante es capaz de generar la actividad irregular y aparentemente caótica que se presenta en el ECG como FV o incluso como *torsades de pointes*.

Con el fin de analizar detalladamente la evolución temporal de la FrD durante la FV en el corazón aislado

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 869-78

El autor ha recibido financiación del National Heart, Blood and Lung Institute, National Institutes of Health de Estados Unidos.

Correspondencia: Dr. J. Jalife.
Department of Pharmacology, SUNY Upstate Medical University,
766 Irving Avenue, Syracuse, NY 13210, Estados Unidos.
Correo electrónico: jalifej@upstate.edu

Full English text available from: www.revespcardiol.org

de conejo, el grupo del Dr. Chorro¹⁶ ha efectuado registros epicárdicos en la pared anterolateral del ventrículo izquierdo con 240 electrodos unipolares, aplicando métodos de análisis espectral y de tiempo-frecuencia. El artículo de dichos autores, publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, describe de forma elocuente sus resultados, que demuestran que, en la gran mayoría de los casos, la FrD varía significativamente en tiempo y espacio en escalas de tiempo reducidas, incluso en condiciones de perfusión continua y estable.

Como demuestran los resultados de Chorro et al, el método de análisis tiempo-frecuencia es una herramienta valiosa para estudiar las variaciones temporales de la señal eléctrica y examinar la distribución espacial de las frecuencias de activación durante la FV. Este análisis les permitió demostrar que, aunque hay diferencias significativas en las FrD regionales, los valores de frecuencia más altos se ubican en las zonas apicales y anteriores de los ventrículos. Este último resultado es original e interesante, ya que contrasta con estudios previos en el corazón de conejo en los que no se encontró, o quizá no se buscó, áreas de ubicación preferente. Por ejemplo, Choi et al¹⁷ observaron que las frecuencias y sus agrupaciones eran inestables en el espacio y en el tiempo, aunque no indicaron que hubiera localizaciones preferentes. Choi et al concluyeron que la FV consiste de áreas inestables de frecuencia cuya forma cambia en el espacio de un momento a otro y además tienen una vida muy corta, lo que para los autores indica que la fibrilación no es el resultado de rotos, sino que se mantiene por ondas múltiples que cambian de forma aleatoriamente en los 2 ventrículos. Es importante señalar, sin embargo, que si la distribución espacial de las ondas fibrilatorias fuese realmente aleatoria, las frecuencias dominantes también se distribuirían así. Sin embargo, como demuestra claramente el nuevo trabajo de Chorro et al¹⁶, las frecuencias más altas tienden a agruparse en las zonas apical y anterior de los ventrículos.

El Dr. Chorro y su grupo de investigadores¹⁶ han sido cautelosos al no introducir especulaciones para explicar las bases de la distribución de frecuencias que han encontrado en su trabajo. Aunque el análisis de sus datos es muy detallado, los autores tampoco dan una idea precisa acerca de los posibles mecanismos de la variabilidad que encuentran en la FrD. Sin embargo, existe literatura muy conocida sobre el tema que podría ayudar a esclarecer en parte los resultados^{4-6,18}. Como ya se ha mencionado anteriormente, la dinámica de los rotos que se asocian a la FV tiene cierta dependencia de la especie, y en el cobayo y la oveja se dan rotos más estables que en el conejo. No obstante, el trabajo de Chen et al¹⁸, que se publicó hace ya algunos años y utilizó la cartografía de fases en una preparación de corazón de conejo aislado muy parecida a la de Chorro et al¹⁶, demostró que también en esa es-

pecie la FV presenta un alto grado de organización en forma de secuencias de ondas propagadas que activan a los ventrículos de forma similar tanto en el tiempo como en el espacio. De hecho, en el estudio de Chen et al¹⁸, la frecuencia de la actividad periódica tuvo una alta correspondencia con la FrD del electrograma bipolar global, lo que indica que las fuentes de dicha actividad son las que mantienen la FV y podrían corresponder a rotos errantes cuyo movimiento se circunscribe a un área limitada de los ventrículos. Además, es importante notar que la longevidad de la mayoría de las ondas que mantenían la FV era bastante limitada; el 98% de ellas duraron menos que el promedio de la duración del período de activación¹⁸. Esto era parte de un patrón general que señalaba que la recurrente interrupción de ondas que se observaba en la superficie de los ventrículos no era el mecanismo que generaba la actividad fibrilatoria o la mantenía a largo plazo. Más bien, los resultados eran compatibles con la idea de que los rotos tridimensionales y sus consecuencias en la propagación eran causa de la mayor parte del espectro de frecuencias durante la FV y, por lo tanto, tenían una importancia crucial en el mantenimiento de la arritmia¹⁸.

Los resultados que se reseñan en el párrafo anterior concurren también con los datos del grupo de Ross¹⁹, que recientemente ha investigado la manera en que la activación se organiza durante la FV inducida en presencia de un infarto antiguo de la cara anterior del ventrículo izquierdo de la oveja. Utilizando 20 agujas que contenían múltiples electrodos monopoles para registrar la actividad transmural del ventrículo izquierdo, estos investigadores mostraron que las regiones con más alta frecuencia de activación presentaban longitudes de ciclo de variabilidad reducida y generalmente se ocultaban dentro del miocardio ventricular. En algunos experimentos pudieron demostrar regiones en el miocardio profundo cuya actividad era estable y enormemente rápida pero muy rítmica. Es decir, mientras que en el epicardio las características de la FV eran constantemente variables en el espacio y en el tiempo, dentro del miocardio la actividad era de frecuencia más elevada y era además altamente periódica y organizada, hecho que es claramente compatible con la hipótesis de que la actividad fibrilatoria en este modelo experimental estaba mantenida por un rotor tridimensional.

Los resultados del grupo de Ross apuntan a las grandes limitaciones que actualmente tenemos los investigadores en este campo para interpretar los registros de actividad fibrilatoria, ya sean obtenidos mediante cartografía óptica o eléctrica, que necesariamente se limitan a la superficie o a una parte de los ventrículos, aun cuando los métodos analíticos que se utilicen sean altamente fiables, como lo son los del grupo de Chorro¹⁶. Desde mi punto de vista, éste es un ejemplo en el que la tecnología no ha podido aún pro-

porcionar medios o procedimientos para satisfacer necesidades científicas, cuyo objetivo es tratar de ampliar y profundizar el conocimiento de la realidad. Será imprescindible que la aplicación de tecnologías novedosas cree nuevos métodos, tanto de registro como de análisis de la actividad eléctrica cardiaca, para avanzar en el conocimiento de los mecanismos de la FV. Es casi seguro que las nuevas preguntas que surjan de estudios bien diseñados y basados en dichos métodos plantearán retos renovados a la tecnología y llevarán a su vez a otras preguntas de mayor profundidad. En este sentido, el uso de las simulaciones por ordenador combinado con el desarrollo de nuevas técnicas de cartografía tridimensional de los ventrículos ofrece un foco de esperanza cuya luz no está muy lejos de la realidad.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece la ayuda de Felipe Atienza, Viviana Muñoz y Paloma Jalife en la corrección del texto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moe GK, Rheinbolt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1964;67:200-20.
2. Winfree AT. Electrical turbulence in three-dimensional heart muscle. *Science.* 1994;266:1003-6.
3. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia, III: the «leading circle» concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res.* 1977;41:9-18.
4. Jalife J. Ventricular fibrillation: mechanisms of initiation and maintenance. *Annu Rev Physiol.* 2000;62:25-50.
5. Pachón Iglesias M, Jalife J. Nuevos conceptos sobre los mecanismos de la fibrilación ventricular. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:373-82.
6. Moreno J, Warren M, Jalife J. Corrientes iónicas y dinámica de la fibrilación ventricular. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:69-79.
7. Berenfeld O, Mandapati R, Dixit S, Skanes AC, Chen J, Mansour M, et al. Spatially distributed dominant excitation frequencies reveal hidden organization in atrial fibrillation in the Langendorff-perfused sheep heart. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11:869-79.
8. Zaitsev AV, Berenfeld O, Mironov SF, Jalife J, Pertsov AM. Distribution of excitation frequencies on the epicardial and endocardial surfaces of fibrillating ventricular wall of the sheep heart. *Circ Res.* 2000;86:408-17.
9. Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature.* 1998;392:75-8.
10. Samie FH, Berenfeld O, Anumonwo J, Mironov SF, Udassi S, Beaumont J, et al. Rectification of the background potassium current: a determinant of rotor dynamics in ventricular fibrillation. *Circ Res.* 2001;89:1216-23.
11. Warren M, Guha PK, Berenfeld O, Zaitsev A, Anumonwo JMB, Dharmoon AS, et al. Blockade of the inward rectifying potassium current terminates ventricular fibrillation in the Guinea pig heart. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:621-31.
12. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation.* 2000;101:194-9.
13. García-Cosío F. ¿Hacia dónde se dirige la investigación sobre la fibrilación auricular? *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:1318-24.
14. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jais P, Vaidyanathan R, Hsu LF, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 2005;112:789-97.
15. Gray RA, Jalife J, Panfilov AV, Baxter WT, Cabo C, Davidenko JM, et al. Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science.* 1995;270:1222-3.
16. Chorro FJ, Guerrero J, Trapero I, Such-Miquel L, Mainar L, Cánoves J, et al. Análisis tiempo-frecuencia de la fibrilación ventricular. Estudio experimental. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:869-78.
17. Choi BR, Nho W, Liu T, Salama G. Life span of ventricular fibrillation frequencies. *Circ Res.* 2002;91:339-45.
18. Chen J, Mandapati R, Berenfeld O, Skanes AC, Jalife J. High-frequency periodic sources underlie ventricular fibrillation in the isolated rabbit heart. *Circ Res.* 2000;86:86-93.
19. Thomas SP, Thiagalingam A, Wallace E, Kovoov P, Ross DL. Organization of myocardial activation during ventricular fibrillation after myocardial infarction: evidence for sustained high-frequency sources. *Circulation.* 2005;112:157-63.