

Cambios del periodo refractario efectivo auricular y de la I_{KACH} tras estimulación vagal más estimulación eléctrica rápida en venas pulmonares

Qingyan Zhao, Yanhong Tang, Emmy Okello, Xi Wang y Congxin Huang

Instituto de Investigación Cardiovascular de la Universidad de Wuhan. Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan. Wuhan. República Popular China.

Introducción y objetivos. Estudios recientes han demostrado que la estimulación auricular rápida causa un remodelado eléctrico auricular. Sin embargo, no se ha aclarado el efecto del nervio vago en el remodelado eléctrico auricular.

Métodos. Se dividió un total de 24 perros en tres grupos. En el grupo control, se estudió la inducibilidad de fibrilación auricular (FA) durante la estimulación vagal (EV_1). En el grupo de estimulación eléctrica (EE), se determinó el periodo refractario efectivo auricular (PREA) antes y después de la estimulación en la vena pulmonar superior izquierda (VPSI). En el grupo de $EV+EE$, tras la estimulación vagal (EV_2), se aplicó EE rápida en la VPSI. Se determinó el PREA antes de la EV_2 y después de la EE. Se determinaron las densidades de I_{KACH} en las células de VPSI y de miocardio auricular mediante la técnica de *patch clamp* en los tres grupos.

Resultados. La duración de la FA inducida en el grupo de EE fue superior a la de los grupos de control y de $EV+EE$. En el grupo de EE, el PREA presentó un acortamiento marcado y la dispersión del PREA (dPREA) aumentó de forma significativa ($p < 0,05$). Sin embargo, en el grupo de $EV+EE$ el PREA no se modificó de forma significativa, mientras que la dPREA aumentó significativamente ($p < 0,05$). Las densidades de I_{KACH} aumentaron en las células de VPSI y del miocardio auricular tras la aplicación de la estimulación eléctrica. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en las densidades de I_{KACH} tras la EV_2 más EE.

Conclusiones. La disminución del PREA puede ser fundamental, pero no es de por sí causa de la inducción colinérgica de la FA. La estimulación rápida en la VPSI aumentó la I_{KACH} . Sin embargo, la EV antes de la EE rápida protege en parte a las aurículas contra el remodelado eléctrico.

Palabras clave: Vago. Remodelado eléctrico. Fibrilación auricular. Estimulación eléctrica. Perros.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 729-32

Correspondencia: Dr. Qingyan Zhao.
Cardiovascular Research Institute of Wuhan University. Renmin Hospital of Wuhan University.
238 Jiefang Road. Wuchang. Wuhan City. 430060 República Popular China.
Correo electrónico: ruyan1971@yahoo.com.cn

Recibido el 2 de diciembre de 2008.
Aceptado para su publicación el 18 de febrero de 2009.

Changes in Atrial Effective Refractory Period and I_{KACH} After Vagal Stimulation Plus Rapid Pacing in the Pulmonary Vein

Introduction and objectives. Recent studies have shown that rapid atrial pacing causes atrial electrical remodeling. However, the influence of the vagus nerve on atrial electrical remodeling is not clear.

Methods. This study involved 24 dogs divided into three groups. In the control group, the inducibility of atrial fibrillation (AF) during vagal stimulation (VS_1) was investigated. In the pacing group, the atrial effective refractory period (AERP) was determined before and after pacing in the left superior pulmonary vein (LSPV). In the vagal stimulation (VS) plus pacing group, the LSPV was subjected to rapid electrical pacing after vagal stimulation (VS_2), and the AERP was measured both before VS_2 and after pacing. The I_{KACH} density was measured in LSPV and atrial myocardial cells in the three groups using the patch-clamp technique.

Results. The duration of induced AF was greater in the pacing group than in the control or VS-plus-pacing group. In the pacing group, the AERP was markedly shortened and the AERP dispersion (dAERP) was significantly increased ($P < 0.05$). However, there was no significant change in AERP in the VS-plus-pacing group, though the dAERP increased significantly ($P < 0.05$). The I_{KACH} density was increased in LSPV and atrial myocardial cells after pacing. However, there was no significant change in I_{KACH} density after VS_2 plus pacing.

Conclusions. Although shortening of the AERP may play a fundamental role, it is not in itself responsible for cholinergically induced AF. Rapid pacing in the LSPV increased the I_{KACH} . However, VS before rapid pacing partly protected the atria against electrical remodeling.

Key words: Vagus nerve. Electrical remodeling. Atrial fibrillation. Pacing. Dogs.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Estudios experimentales y clínicos recientes han establecido el papel del sistema nervioso autónomo, y en especial el del sistema nervioso parasimpático, en la patogenia de la fibrilación auricular (FA)¹⁻⁴.

ABREVIATURAS

AD: aurícula derecha.
 AI: aurícula izquierda.
 dPREA: dispersión del PREA.
 EE: estimulación eléctrica.
 EV: estimulación vagal.
 FA: fibrilación auricular.
 PREA: periodo refractario efectivo auricular.
 VPSI: vena pulmonar superior izquierda.

Sin embargo, son pocos los estudios que se han centrado en la relación entre el tono parasimpático y la recuperación tras el remodelado eléctrico. Blaauw et al⁵ indicaron que el tono vagal aumentado se asociaba a un periodo refractario efectivo auricular (PREA) corto tras la estimulación eléctrica rápida y que había una recuperación prolongada tras el remodelado en experimentos realizados en cabras. Miyauchi et al⁶ demostraron que el bloqueo del sistema parasimpático puede facilitar la recuperación temprana tras el remodelado eléctrico asociado al marcapasos rápido a corto plazo. Sin embargo, en otro estudio, Takei et al⁷ observaron que la estimulación vagal (EV) previa a una estimulación eléctrica rápida evitaba que se produjera el remodelado eléctrico. En general, se acepta que la EV está mediada por receptores regulados por la liberación de Ach y activa la corriente de potasio regulada por Ach ($I_{K_{Ach}}$) en la aurícula: por consiguiente, se produce un acortamiento del PREA, la duración del potencial de acción (DPA) auricular, y eso potencia la dispersión del PREA (dPREA), y se inicia la FA^{8,9}. Los cambios de las propiedades eléctricas auriculares (remodelado eléctrico) se asocian a la activación de la $I_{K_{Ach}}$. Así pues, nuestra hipótesis es que el efecto del tono vagal en el remodelado eléctrico auricular tiene relación con las densidades de $I_{K_{Ach}}$. Con objeto de estudiar el mecanismo del efecto del tono vagal en el remodelado eléctrico, estudiamos los cambios del PREA y la $I_{K_{Ach}}$ tras la EV y la estimulación eléctrica rápida en la vena pulmonar superior izquierda (VPSI) y analizamos la relación entre el tono parasimpático y la recuperación tras el remodelado eléctrico.

MÉTODOS**Animales de experimentación**

Se utilizaron para el estudio 24 perros de un peso comprendido entre 15 y 22 kg (media, 20 ± 3 kg). Se les anestesió con pentobarbital sódico por vía abdominal (30 mg/kg) y se les ventiló con aire ambiental. Tras practicarles una esternotomía media, se expuso el corazón en la cavidad pericárdica. Se

seccionaron los troncos vagales cervicales dobles para impedir la llegada de toda actividad nerviosa tónica al corazón. Se efectuó un registro de ECG continuo utilizando derivaciones II y aVf.

Determinaciones de parámetros electrofisiológicos

Se aplicaron las tres sondas de electrodo preparadas específicamente para el estudio, con un operador de electrodo (UNM-1, Japón), en las superficies epicárdicas de las aurículas derecha e izquierda y en la VPSI. Se fijaron electrodos de referencia en la pared torácica. El PREA se determinó con un instrumento LEAD-2000B (Sichuán, China). Los electrogramas de las sondas de electrodo se filtraron a 30-500 Hz. El calibrado del filtro de ECG fue de 0,1 a 250 Hz. Los intervalos S_1 - S_2 se redujeron del valor inicial de 150 ms hasta la refractariedad, inicialmente mediante decrementos de 10 ms ($S_1:S_2 = 8:1$). Cuando los intervalos S_1 - S_2 se aproximaban al PRE, estos decrementos se redujeron a 5 ms. Se añadió un estímulo adicional (S_2) en una fase tardía de la diástole auricular, y el intervalo entre S_1 y S_2 fue reduciéndose de 5 en 5 ms hasta que no se producía una respuesta auricular propagada. Se tomó como PREA local el intervalo de acoplamiento S_1 - S_2 más largo que no lograba producir una respuesta auricular propagada.

Protocolo experimental

Se utilizaron para el estudio 24 perros, divididos en 3 grupos de 8 animales cada uno: grupo control, grupo de estimulación eléctrica y grupo de EV+EE.

En el grupo control, la EV se realizó mediante la introducción de cables de plata en el extremo craneal derecho del tronco vagosimpático en dirección al corazón del perro. A continuación se aplicó la estimulación eléctrica a una frecuencia de 20 Hz, y con un pulso de 0,2 ms de duración (estimulador de electrofisiología SEN-7103, Japón). El voltaje elegido para la EV fue de 5 V por encima del voltaje al que se alcanzaba un paro sinusal de una duración > 2 s. Este protocolo de estimulación se denominó EV₁. Durante el mismo periodo se estudió la inducibilidad de FA. Cuando se inducía una FA, se daba por finalizada la EV₁. Si la duración de la EV₁ era de 15 s y no se inducía una FA, se daba por finalizada también la estimulación del vago (fig. 1).

En el grupo de EE, se aplicó estimulación eléctrica en la VPSI a 8 perros, a una frecuencia de 500 lat/min durante 4 h. Se determinó el PREA en la aurícula derecha (AD), la aurícula izquierda (AI) y la VPSI, antes y después de la aplicación de la estimulación, tras lo cual se aplicó la EV₁ y se determinó de nuevo la inducibilidad de FA.

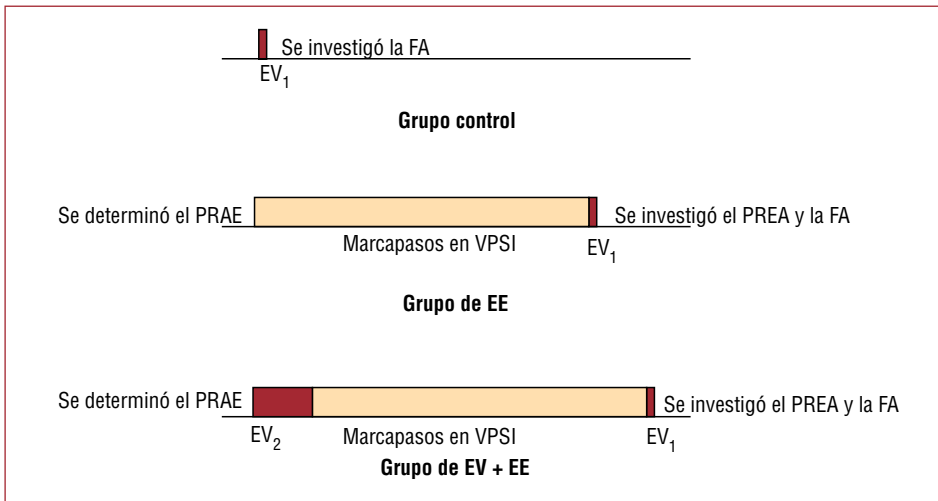


Fig. 1. Descripción del protocolo experimental.

En el grupo de EV+EE, se introdujeron cables de plata en los troncos vagosimpáticos derechos en dirección a los corazones de los animales. Tras la determinación del PRAE, se aplicó EV a una frecuencia de 5 Hz, con un pulso de 0,2 ms de duración y a un voltaje de 5-10 V durante 30 min. Este protocolo de estimulación se denominó EV_2 . Elegimos una frecuencia de estimulación inferior para EV_2 con objeto de evitar el bloqueo auriculo-ventricular de segundo o tercer grado y permitir que el ritmo del marcapasos auricular se condujera al ventrículo durante la EV_2 . A continuación se aplicó a la VPSI un ritmo de marcapasos rápido de 500 lat/min durante 4 h. Tras el cese de la aplicación del marcapasos, se determinó el PRAE y se investigó nuevamente la inducibilidad de FA durante la EV_1 . Se calculó la dPRAE obteniendo la diferencia entre el PRAE máximo y el mínimo de tres valores del PRAE registrados al mismo tiempo.

Técnicas de patch-clamp

Después de las determinaciones electrofisiológicas, se extrajeron los corazones de los animales y se sumergieron en suero salino fisiológico normal a temperatura de 0 °C. Se disecaron tejidos procedentes de la AD, la AI y la VPSI y se colocaron de inmediato en tres vasos de precipitado distintos, con contenido de solución Tyrode libre de Ca^{+} (30 ml) que contenía unas concentraciones (mmol) de 136 NaCl, 5,4 KCl, 1 $MgCl_2$, 0,33 NaH_2PO_4 , 10 glucosa y 5 HEPES (pH 7,4) con O_2 al 100% y a temperatura de 37 °C. Se obtuvieron miocitos auriculares aislados utilizando el método de dispersión descrito con anterioridad¹⁰. En total, se tardó 1 h en aislar las células. Se aislaron muchas células viables de cada una de las tres zonas, pero solamente

se utilizaron una o dos células para la técnica de patch-clamp, que requirió unas 2 h.

En este estudio se utilizó la configuración de célula completa para la técnica de patch-clamp. Se perfundieron las células aisladas con la solución Tyrode con el siguiente contenido (mmol): 136 NaCl, 5,4 KCl, 1 $CaCl_2$, 1 $MgCl_2$, 10 glucosa y 10 HEPES (pH 7,4). Solución de pipeta: 110 aspartato potásico, 20 KCl, 1 $MgCl_2$, 5 Mg-ATP, 0,1 GTP, 10 EGTA, 5 fosfocreatina, 10 HEPES, pH ajustado a 7,3 con KOH. Los pulsos de órdenes se generaron con un convertidor controlado con el programa informático Pulse+Pulsefit (Heka Instruments, Alemania). Los potenciales de la unión se fijaron a cero antes de la formación del cierre hermético de membrana-pipeta en la solución Tyrode. La capacitancia y la resistencia en serie se compensaron eléctricamente para reducir al mínimo la duración del crecimiento de capacitancia al registrar la corriente y la caída del voltaje entre los dos lados de la membrana celular «clampada». Se rechazaron las células que presentaron pérdidas del potencial transmembrana (indicada por cambios de más de 10 pA en el mantenimiento de la corriente con -50 mV). Los experimentos se llevaron a cabo a temperatura de 32 ± 1 °C.

Para el registro de la I_{KACH} , se inhibieron otros subtipos de receptores colinérgicos muscarínicos con el empleo de los siguientes antagonistas con selectividad para subtipos: pirenzepina (100 nmol, un bloqueador de M_1), 4-DAMP (2 nmol, un inhibidor de M_2) y tropicamida (200 nmol, un inhibidor de M_4). La I_{KACH} se indujo con 1 μ mol ACh y los registros de I_{KACH} se realizaron generalmente con dofetilida (1 μ mol) y cromanol 293B (20 μ mol) en la solución de baño para bloquear la I_{Kr} y la I_{Ks} . Se evitó la contaminación por corriente de sodio manteniendo

TABLA 1. Características de la inducción de FA

	Control	EE	EV+EE
Animales, n	8	8	8
FA sostenidas (> 5 s), n	0	8*	0
Duración media de la FA (s)	0,625	14*	1,125
Duración máxima de la FA (s)	5	17*	5

EE: estimulación eléctrica; FA: fibrilación auricular. *Estimulación frente a control y EV+EE, $p < 0,01$.

TABLA 2. Cambios del PREA antes y después de la EV en los grupos de EE y de EV+EE

	PREA (ms), media \pm error estándar		
	VPSI	AI	AD
Grupo de EE			
Antes de EE	133 \pm 6	142 \pm 7	141 \pm 7
Después de EE	101 \pm 8 ^a	119 \pm 10 ^a	114 \pm 9 ^a
Grupo de EV+EE			
Antes de EV ₂ +EE	136 \pm 6	143 \pm 8	140 \pm 7
Después de EV ₂ +EE	124 \pm 11	139 \pm 12	139 \pm 12

^aAntes frente a después de EV₁, $p < 0,01$; antes frente a después de EE, $p < 0,05$.

El PREA se redujo en todas las localizaciones tras la EV o la EE en el grupo de EE. Sin embargo, no hubo diferencias significativas del PREA antes y después de la EE en el grupo de EV+EE. El marcapasos en la VPSI se aplica a 8,33 Hz, la EV₁ se aplica a 20 Hz y la EV₂, a 5 Hz.

la célula a -50 mV. Se utilizó cloruro de cadmio (200 μ mol) para inhibir la corriente de Ca^{2+} , así como la corriente de cloruro activada por Ca^{2+} . La corriente de K^+ sensible a ATP, si la había, se suprimió con gliburida (10 μ mol) en el líquido de perfusión y mediante 5 mmol Mg-ATP en la pipeta¹¹. La I_{KACH} se indujo con ACh (1 μ mol) en la solución del baño y se definió como la corriente sensible a atropina (1 μ mol), con objeto de descartar la contaminación producida por la corriente de K^+ de entrada retrógrada compensadora (I_{K1}).

Análisis estadístico

Los valores se presentan en forma de media \pm error estándar de la media. Se utilizó para el análisis el programa informático de estadística SPSS. Las comparaciones estadísticas se realizaron con un ANOVA. Se efectuaron comparaciones de datos apareados y no apareados utilizando la prueba de la t de Student; las incidencias de FA se compararon con la prueba exacta de Fisher. Se tomó como umbral de significación estadística un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Inducción de FA

En el grupo control, se indujo una FA en 1 de los 8 animales estudiados. La duración de esta FA fue de 5 s. En el grupo de EE, se indujo una FA en los

8 animales, y su duración fue de más de 10 s. En el grupo de EV+EE, se indujo una FA en 2 animales. La duración de la FA fue de 4 s en 1 animal y 5 s en el otro. La incidencia de FA inducida y la duración de la FA en el grupo de estimulación fueron superiores a lo observado en el grupo de control y en el grupo de EV+EE ($p < 0,05$); sin embargo, no hubo una diferencia significativa entre el grupo control y el grupo de EV+EE (tabla 1).

Cambios del PREA y la dPREA

En los grupos en los que se utilizó estimulación eléctrica, el PREA se redujo notablemente en todas las localizaciones examinadas y la dPREA aumentó de forma significativa (11 \pm 3 ms frente a 32 \pm 5 ms; $p < 0,05$), respectivamente. Sin embargo, en el grupo de EV+EE, el PREA no se modificó de manera significativa tras la aplicación de la estimulación eléctrica, mientras que la dPREA aumentó también significativamente (10 \pm 3 ms frente a 30 \pm 5 ms; $p < 0,05$) (tablas 2 y 3).

Correlación entre estimulación eléctrica y densidad de I_{KACH}

Se determinó la amplitud de la I_{KACH} utilizando la media de las corrientes al final de los pasos de voltaje de 2 s tras el inicio de dichos pasos. Tal como se muestra, en el grupo control, las densidades de I_{KACH} fueron sustancialmente inferiores en las células de la VPSI que las observadas en los miocitos

TABLA 3. Cambios de la dPREA antes y después de la estimulación vagal (EV,) en los grupos de EE y de EV+EE

	dPREA (ms), media ± error estándar	
	Antes de la EV	Después de la EV
Grupo de estimulación eléctrica	11 ± 3	32 ± 5
Grupo de EV+estimulación eléctrica	10 ± 3	30 ± 5

Antes frente a después de EV, $p < 0,05$.

La dPREA aumentó significativamente tras la estimulación eléctrica o la EV en los grupos de estimulación eléctrica y de EV+estimulación eléctrica.

auriculares, para todos los potenciales examinados. Además, las densidades de I_{KACH} en los miocitos de la aurícula derecha fueron menores que en los de la aurícula izquierda (AI, AD frente a VPSI: $-14 \pm 0,58$, $-10 \pm 0,63$ frente a $-7 \pm 0,42$ pA/pF; $p < 0,05$). En el grupo de EE, las densidades de I_{KACH} aumentaron en todas las localizaciones estudiadas (VPSI, $-17 \pm 0,61$ frente a $-14 \pm 0,58$ pA/pF; AI, $-13 \pm 0,57$ frente a $-10 \pm 0,63$ pA/pF; AD, $-11 \pm 0,53$ frente a $-7 \pm 0,42$ pA/pF; $p < 0,05$). Sin embargo, en el grupo de EV+EE, las densidades de I_{KACH} presentaron una tendencia decreciente en la AI, la AD y la VPSI, aunque sin alcanzar significación estadística ($-12 \pm 0,42$ frente a $-14 \pm 0,58$ pA/pF, $-9 \pm 0,51$ frente a $-10 \pm 0,63$ pA/pF; $-6 \pm 0,37$ frente a $-7 \pm 0,42$ pA/pF; $p > 0,05$) (figs. 2 y 3).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio indican que: a) antes de la EE rápida, la EV puede inhibir la vulnerabilidad a la FA, b) la aplicación de un marcapasos rápido con descargas en la VPSI aumenta las densidades de I_{KACH} en la aurícula y la VPSI, mientras que la EV antes de la aplicación de la EE inhibe los cambios de la I_{KACH} . Estos resultados indican que el efecto del marcapasos rápido en el remodelado eléctrico auricular tiene relación con un aumento de la I_{KACH} .

Estudios recientes han señalado que el nervio vago desempeña un papel importante en la aparición del remodelado eléctrico auricular con un ritmo de marcapasos rápido y la recuperación posterior^{5,7}. Este estudio indica que un aumento del tono vagal junto con el remodelado eléctrico podría actuar de manera sinérgica para acortar el periodo refractario y fomentar la aparición de una FA. De forma análoga, Miyauchi et al⁶ pusieron de relieve que el bloqueo parasimpático con atropina fomentaba la recuperación tras el remodelado eléctrico auricular inducido por un estímulo de marcapasos auricular de corta duración en el ser humano. Sin embargo, Takei et al⁷ pusieron de manifiesto que la estimulación vagal previa a la estimulación auricular rápida impedía que se produjera el remodelado eléctrico. Tal vez los resultados

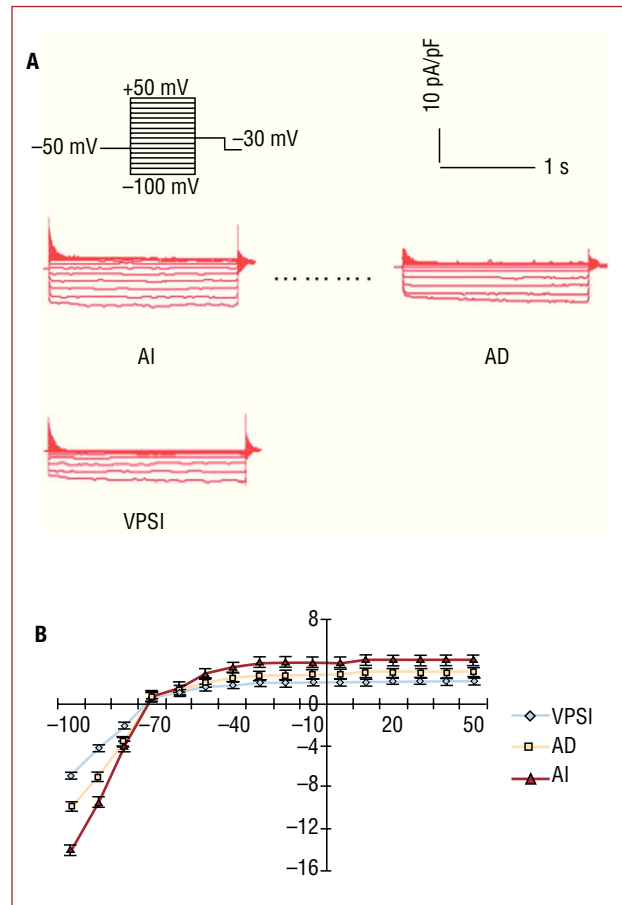


Fig. 2. A: comparación de I_{KACH} en AI, AD y VPSI en el grupo control. Se aplicaron pasos de voltaje de 2 s para provocar la I_{KACH} con potenciales de entre -100 y $+50$ mV. Se aplicaron los mismos protocolos de voltaje que en las figuras siguientes. La I_{KACH} se activó en presencia de $1 \mu\text{mol}$ ACh. La línea a trazos indica el nivel cero. **B:** relaciones de densidad de corriente-voltaje de las corrientes ($n = 6$ células para AI, $n = 6$ células para AD, $n = 7$ células para VPSI). La I_{KACH} se determinó al final de los pulsos de 2 s. La densidad de I_{KACH} en la AI y la AD es superior a la existente en la VPSI. Además, la densidad de I_{KACH} es mayor en la AI que en la AD. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VPSI: vena pulmonar superior izquierda.

diferentes indicaran que el tono vagal tiene efectos diferentes en el remodelado eléctrico antes y después de la aplicación de un marcapasos auricular rápido.

Los datos de otros estudios han mostrado un notable acortamiento del DPA y la formación de

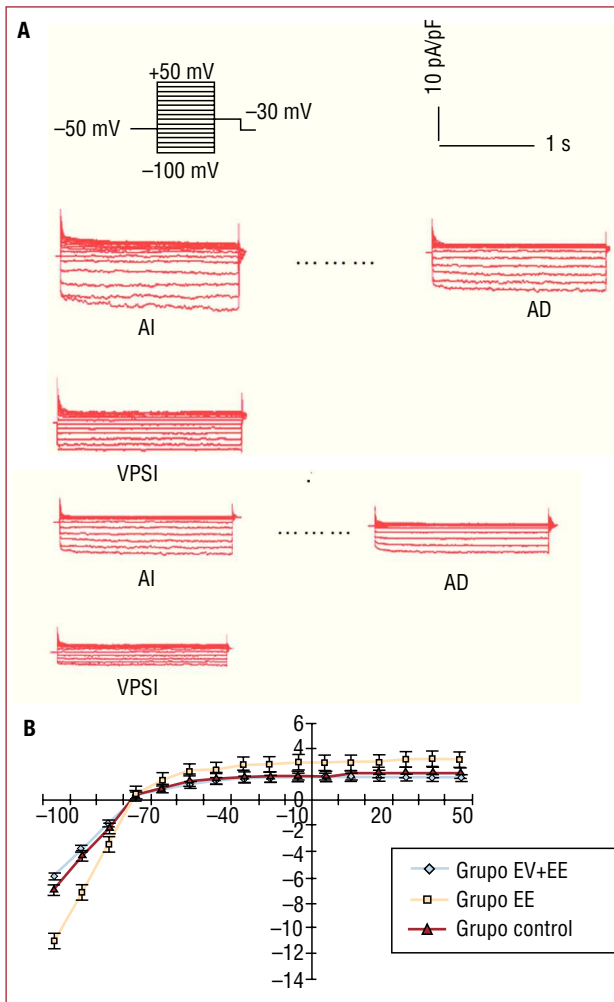


Fig. 3. A: comparación de I_{KACH} en AI, AD y VP entre el grupo de estimulación eléctrica y el grupo de EV+EE. Se aplicaron pasos de voltaje de 2 s para provocar la I_{KACH} , con potenciales comprendidos entre -100 y $+50$ mV. La I_{KACH} se activó en presencia de $1 \mu\text{mol ACh}$. La línea a trazos indica el nivel del cero. B: relaciones de densidad de corriente-voltaje de las corrientes en la VPSI ($n = 7$ células para el grupo control, $n = 6$ células para el grupo de EE en la VPSI, $n = 7$ células para el grupo de EV más EE en VPSI). La I_{KACH} se determinó al final de los pulsos de 2 s. En el grupo de EE, la densidad de I_{KACH} es superior a la del grupo de EV. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el grupo de EV y el grupo de EV+EE. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VPSI: vena pulmonar superior izquierda.

postpotenciales precoces en manguitos de vena pulmonar en perfusión cuando se los expone a acetilcolina o noradrenalina o con la estimulación eléctrica local^{12,13}. Las activaciones rápidas dentro de las venas pulmonares son importantes en los mecanismos de producción de la FA. La VPSI es un origen frecuente de estas activaciones rápidas durante la FA¹⁴. Al investigar el efecto de la EV sobre el remodelado eléctrico antes de la estimulación eléctrica rápida en la VPSI, observamos cambios diferentes del PREA tras la EV más estimulación rápida en la VPSI. Tras la aplicación de estimulación rápida sin EV, se producía una disminución brusca

del PREA y un aumento de la dPREA, con un cambio significativo. Sin embargo, tras la EV más EE, el PREA no cambiaba de manera significativa, mientras que la dPREA sí aumentaba significativamente. La FA inducida y la duración de la FA en el grupo de EE fueron superiores a lo observado en el grupo control y en el grupo de EV+EE; sin embargo, no hubo diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de EV+EE. Los resultados indicaron que el empleo de EV más estimulación rápida en la VPSI podría proteger contra la reducción del PREA, pero no aportaría una protección completa de la aurícula contra el remodelado eléctrico. Es bien sabido que la heterogeneidad de la innervación auricular contribuye a producir la capacidad del EV de iniciar una FA de reentrada al aumentar la dispersión de la refractariedad en la aurícula¹⁵⁻¹⁷. En este estudio, los resultados obtenidos indicaron que el simple aumento de la dPREA no bastaba para inducir la FA, sino que era más bien la disminución del PREA lo que constituía la base de la inducción de la FA.

Varios estudios han puesto de manifiesto una distribución diferente de la I_{KACH} en la aurícula y en las venas pulmonares^{14,18-20}. La taquicardia auricular crónica con frecuencias en la gama de FA produce cambios importantes de la función de los canales iónicos (reducción de las densidades de corriente de salida de K^+ transitoria I_{to} , corriente de Ca^{2+} de tipo L I_{Ca} , y corriente de Na^+ I_{Na}) que crean un sustrato funcional que facilita el mantenimiento de la FA²¹⁻²⁴. En la FA humana crónica, Dobrev et al²⁵ demostraron que la regulación negativa de la I_{KACH} atenúa el acortamiento del DPA mediado por receptores muscarínicos. Además, en su otro estudio, estos autores demostraron que la mayor corriente de entrada de K^+ rectificadora basal en la FA crónica se debe a un aumento de la actividad de I_{K1} y a la I_{KACH} activa de forma constitutiva²⁶. Estos resultados indicaron que el acortamiento del PREA debido a un remodelado eléctrico era contrarrestado por la regulación negativa de la I_{KACH} .

En el presente estudio, hemos observado las densidades de I_{KACH} en diferentes localizaciones y en diferentes condiciones. Los resultados pusieron de manifiesto que, tras la aplicación de estimulación eléctrica, las densidades de I_{KACH} aumentaban en la VPSI, la AI y la AD. No se sabe por qué mecanismos las densidades de I_{KACH} cambian con el marcapasos auricular rápido o la FA sostenida. Dobrev et al señalaron que los miocitos auriculares se adaptan a una frecuencia crónicamente elevada mediante una regulación negativa de la I_{KACH} con objeto de contrarrestar el acortamiento del PREA debido al remodelado eléctrico. Sin embargo, nuestros datos indicaron que, tras 4 h de marcapasos rápido, las densidades de I_{KACH} estaban aumentadas. Tras

una EV más estimulación eléctrica, observamos que no había diferencias de $I_{K_{ACH}}$ entre el ritmo sinusal y tras la EV previa a la estimulación eléctrica. Este remodelado de la $I_{K_{ACH}}$ puede explicar por qué la EV más estimulación protegió la aurícula contra el remodelado eléctrico auricular. En nuestro estudio previo, observamos que la EE rápida en venas pulmonares inducía una disminución de las densidades de $I_{Ca,L}$ e I_{to} ²⁷. Que nosotros sepamos, actualmente no se conoce qué elementos esenciales son necesarios para este proceso. Un estudio reciente ha indicado que la I_{to} en la aurícula del conejo sufre una depresión tras una estimulación auricular rápida de corta duración, pero se recupera tras aplicaciones más largas²⁸. Se deberá estudiar con mayor detalle la evolución temporal del remodelado de $I_{K_{ACH}}$ cuando se producen oscilaciones.

Limitaciones del estudio

Se sabe que el pentobarbital prolonga el PREA en comparación con lo que ocurre cuando no hay anestesia y que afecta al tono nervioso simpático y parasimpático, y ello podría ser una limitación de este estudio. Todos los perros fueron autocontrolados y recibieron iguales dosis y el mismo tipo de anestésico, y el pentobarbital sódico tiene un efecto débil en los nervios del sistema autónomo en comparación con la EV. En nuestro estudio, observamos los cambios del PREA y la $I_{K_{ACH}}$ después de tan sólo 4 h de aplicación de la estimulación eléctrica prolongada. El efecto en la $I_{K_{ACH}}$ de una aplicación prolongada de EE puede aportar resultados diferentes y deberá ser investigado con mayor detalle.

Además, no examinamos la actividad de $I_{K_{ACH}}$ después de la EV (frecuencia de 5 Hz, con una duración del pulso de 0,2 ms a 5-10 V) durante 30 min, y la EV continua durante un marcapasos rápido podría haber producido unos resultados diferentes. Por último, este estudio no abordó la cuestión del tiempo necesario para influir en la $I_{K_{ACH}}$ ni las variables hemodinámicas durante el marcapasos rápido. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a edema periférico o temperatura cutánea entre los dos grupos. Se deberá estudiar con mayor detalle si el tono vagal influye en la $I_{K_{ACH}}$ y el efecto de las variables hemodinámicas en el tono vagal.

CONCLUSIONES

La disminución del PREA puede ser fundamental, pero por sí sola no causa la inducción colinérgica de la FA. El marcapasos rápido en la VPSI aumentó la $I_{K_{ACH}}$. La EV antes de la EE rápida protege en parte las aurículas contra el remodelado eléctrico.

BIBLIOGRAFÍA

- Huang CX, Zhao QY, Jiang H, Li JJ, Yang B. Experimental study of the effect of the vagus nerve on atrial electrical remodeling. *J Electrocardiol.* 2003;36:295-300.
- Olgin JE, Sih HJ, Hanish S, Jayachandran JV, Wu J, Zhang QH, et al. Heterogeneous atrial denervation creates substrate for sustained atrial fibrillation. *Circulation.* 1998;98:2608-14.
- Schauerte P, Scherlag BJ, Patterson E, Scherlag MA, Matsudaria K, Nakagawa H, et al. Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:592-9.
- Sharifov OF, Zaitsev AV, Rosenshtraukh LV, Kaliadin AY, Beloshapko GG, Yushmanova AV, et al. Spatial distribution and frequency-dependence of arrhythmogenic vagal effects in canine atria. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11:1029-42.
- Blaauw Y, Tieleman RG, Brouwer J, Van Den Berg, De Kam PJ, De Lanqen CD, et al. Tachycardia induced electrical remodeling of the atria and the autonomic nervous system in goats. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22:1656-67.
- Miyauchi M, Kobayashi Y, Miyauchi Y, Abe J, Morita N, Iwasaki YK, et al. Parasympathetic blockade promotes recovery from atrial electrical remodeling induced by short-term rapid atrial pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27:33-7.
- Takei M, Tsuboi M, Usui T, Hanaoka T, Kurogouchi F, Aruga M, et al. Vagal stimulation prior to atrial rapid pacing protects the atrium from electrical remodeling in anesthetized dogs. *Jpn Circ J.* 2001;65:1077-81.
- Vigmond EJ, Tsoi V, Kuo S, Arevalo H, Kneller J, Nattel S, et al. The effect of vagally induced dispersion of action potential duration on atrial arrhythmogenesis. *Heart Rhythm.* 2004;1:334-44.
- Zipes DP, Mihalick MJ, Pobbins GT. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation on atrial refractoriness. *Cardiovasc Res.* 1974;8:647-55.
- Huang CX, Zhao QY, Liang JJ, Chen H, Yang B, Jiang H, et al. Differential densities of Muscarinic acetylcholine receptor and $I_{K_{ACH}}$ in canine supraventricular tissues and the effect of amiodarone on cholinergic atrial fibrillation and $I_{K_{ACH}}$. *Cardiology.* 2006;106:36-43.
- Shi H, Yang B, Xu D, Wang H, Wang Z. Electrophysiological characterization of cardiac muscarinic acetylcholine receptors: different subtypes mediate different potassium currents. *Cell Physiol Biochem.* 2003;13:59-74.
- Patterson E, Po S, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm.* 2005;2:624-31.
- Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, Yamanashi WS, Patterson E, Po S, et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol Suppl.* 2005;1:37-42.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339:659-66.
- Liu L, Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. *Am J Physiol.* 1997;273:H805-16.
- Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.* 2002;415:219-26.
- Page RL, Wharton JM, Prystowsky EN. Effect of continuous vagal enhancement on concealed conduction and refractoriness within the atrioventricular node. *Am J Cardiol.* 1996;77:260-5.
- Lomax AE, Kondo CS, Giles WR. Comparison of time- and voltage-dependent K⁺ currents in myocytes from left and right atria of adult mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:H1837-48.
- Lomax AE, Rose RA, Giles WR. Electrophysiological evidence for a gradient of G protein-gated K⁺ current in adult mouse atria. *Br J Pharmacol.* 2003;140:576-84.

20. Sarmast F, Kolli A, Zaitsev A, Parisian K, Dhamoon AS, Guha PK, et al. Cholinergic atrial fibrillation: $I_{K_{ACh}}$ gradients determine unequal left/right atrial frequencies and rotor dynamics. *Cardiovasc Res.* 2003;59:863-73.
21. Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, Nattel S. Tachycardia-induced changes in Na^+ current in a chronic dog model of atrial fibrillation. *Circ Res.* 1997;81:1045-52.
22. Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation.* 1997;96:4027-35.
23. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation.* 1995;91:1588-95.
24. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li G-R, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res.* 1997;81:512-25.
25. Dobrev D, Graf E, Wettwer E, Himmel HM, Hala O, Doerfel C, et al. Molecular basis of downregulation of G-protein-coupled inward rectifying $K(+) current I_{K_{ACh}}$ in chronic human atrial fibrillation: decrease in GIRK4 mRNA correlates with reduced $I_{K_{ACh}}$ and muscarinic receptor-mediated shortening of action potentials. *Circulation.* 2001;104:2551-7.
26. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, et al. The G protein-gated potassium current $I(K_{ACh})$ is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;112:3697-706.
27. Hafid KA, Xin HC, Xi W, Yan ZQ, Bo Y. Difference between electrical remodelling after pulmonary veins and right atrium appendage pacing. *Europace.* 2007;9:608-12.
28. Laszlo R, Eick C, Schwiebert M, Schreiner B, Weig HJ, Weretka S, et al. Transient outward potassium current in rabbit atrium is depressed after short-time rapid atrial pacing but recovers after a longer pacing period. *Gen Physiol Biophys.* 2008;27:174-8.