

que la proporción de pacientes con cardiopatía estructural es menor en los registros de la vida real.

Las principales limitaciones del estudio son el reducido número de pacientes, lo cual podría disminuir la potencia estadística para detectar marcadores de éxito de reversión, que es un estudio unicéntrico y que los pacientes estaban relativamente «sanos», con baja prevalencia de cardiopatía estructural y primer episodio de FA, este último, al contrario que en los ensayos clínicos y otros estudios de vida real publicados previamente, donde el porcentaje de pacientes con primer episodio de FA era menor.

En conclusión, vernakalant resulta eficaz, rápido y seguro para la reversión a RS del paciente con FA. Sus principales limitaciones para su uso generalizado son su precio y las dudas que pueda ocasionar la incorporación de un nuevo antiarrítmico en los SU.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Cosin-Sales ha percibido honorarios de Cardiome por impartir ponencias.

Juan Cosin-Sales^{a,*}, Armando Loscos^b, Ana Peiró^c, M. Rosa Sorando^b, Francisco Buendía^a y Luis Ruescas^b

^aServicio de Cardiología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

^bServicio de Urgencias, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

^cServicio de Urgencias, Hospital de Llíria, Llíria, Valencia, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: jcosinsales@secardiologia.es (J. Cosin-Sales).

On-line el 4 de mayo de 2016

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Alonso Martin JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. Rev Esp Cardiol. 2014;67:259-69.
- Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2012;33:2719-47.
- Savelieva I, Graydon R, Camm AJ. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: evidence in support of the ESC Guidelines. Europace. 2014;16:162-73.
- EU Summary of Product Characteristics, Brinavess, Cardiome, 2012 [citado 26 Feb 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/001215/WC500097154.pdf
- Mochalina N, Juhlin T, Öhlin B, Carlson J, Holmqvist F, Platonov PG. Predictors of successful cardioversion with vernakalant in patients with recent-onset atrial fibrillation. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2015;20:140-7.
- Costabel JP, Lambardi F, Aragón M, Campos R, Urdapilleta M, Ariznavarreta P, et al. Predictors of conversion of recent-onset atrial fibrillation treated with Vernakalant. Pacing Clin Electrophysiol. 2015;38:196-200.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.02.021>

Efectos aditivos de la exenatida, la glucosa-insulina-potasio y el condicionamiento isquémico a distancia frente a las arritmias ventriculares de la reperfusión en cerdos



Additive Effects of Exenatide, Glucose-insulin-potassium, and Remote Ischemic Conditioning Against Reperfusion Ventricular Arrhythmias in Pigs

Sr. Editor:

Anteriormente se demostró que el tratamiento combinado mediante condicionamiento isquémico remoto (CIR) y tratamiento metabólico (glucosa-insulina-potasio [GIK] o exenatida [un mimético de la incretina péptido de tipo glucagón-1]) produce una protección aditiva contra el infarto en corazones de cerdo *in situ*, debido a diferentes efectos en distintas vías de cardioprotección¹. Sin embargo, cualquier posible efecto proarrítmico de este tratamiento limitaría su aplicabilidad clínica. En este trabajo, se analizan los registros electrocardiográficos obtenidos en nuestro estudio previo¹, realizado en un modelo porcino *in situ* de oclusión coronaria transitoria, con objeto de evaluar los efectos de la combinación de CIR con GIK o con exenatida en las arritmias por isquemia-reperfusión ventricular. Los efectos de estas combinaciones de tratamientos en la arritmogénesis ventricular no se habían investigado previamente.

De manera resumida, se utilizaron 46 cerdos de granja de raza híbrida (de 25-30 kg), anestesiados mediante administración intravenosa de propofol-lipuro al 1% y fentanilo, y sometidos durante 40 min a oclusión de la arteria coronaria descendente anterior izquierda seguida de reperfusión durante 2 h (7-10 cerdos por grupo), tal y como ya se ha descrito¹. Los animales se incluyeron en los siguientes grupos¹: control, CIR, GIK, exenatida, CIR + GIK o exenatida + CIR. Se analizaron los registros electrocardiográficos y hemodinámicos para determinar la incidencia de taquicardia ventricular (TV) (≥ 4 extrasístoles consecutivas de origen ventricular; frecuencia cardíaca > 100 lpm; intervalos QRS amplios [> 120 ms]), TV sostenida (duración > 30 s) y fibrilación ventricular. Se determinó asimismo la expresión de conexina 43 en extractos cardiacos obtenidos 5 min después de la reperfusión de

animales adicionales (4 en cada grupo)¹. Los resultados se expresan en forma de media \pm error estándar de la media. Los datos relativos a las arritmias y la inmunoelectrotransferencia (Western blot) se analizaron mediante pruebas de Kruskal-Wallis no paramétricas y

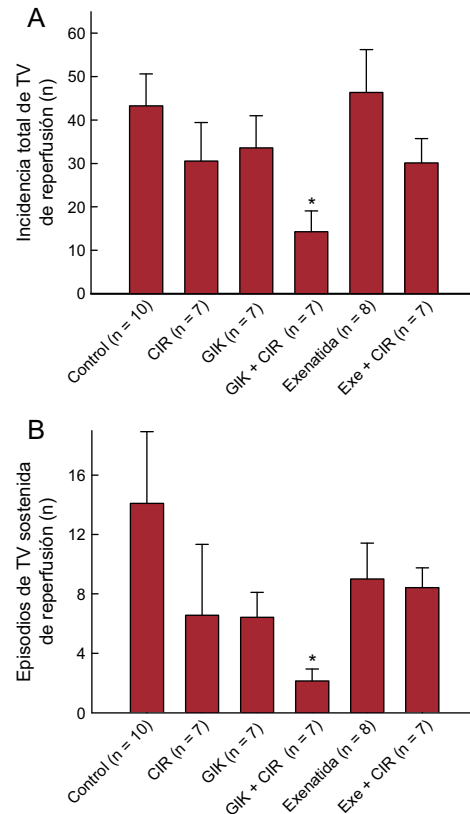


Figura 1. Número total de TV (A) y TV sostenidas (> 30 s) (B) durante la reperfusión de cerdos de los 6 grupos experimentales. CIR: condicionamiento isquémico remoto; Exe: exenatida; GIK: glucosa-insulina-potasio; TV: taquicardia ventricular. *Diferencias significativas frente a los animales de control ($p < 0,05$).

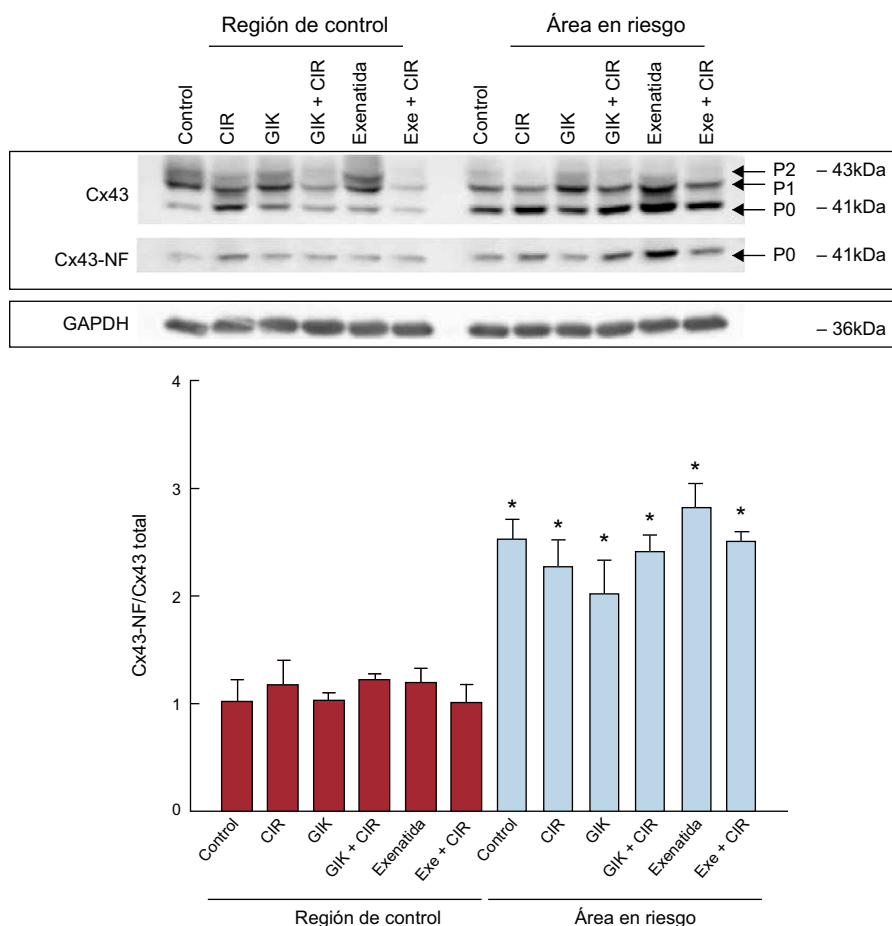


Figura 2. Expresión total de Cx43 y Cx43-NF en las regiones miocárdicas de control y en el área en riesgo después de 5 min de reperusión. CIR: condicionamiento isquémico remoto; Cx43: conexina 43; Exe: exenatida; GIK: glucosa-insulina-potasio; NF: no fosforilada. *Aumento significativo ($p < 0,05$) del cociente Cx43-NF/Cx43 total, en comparación con la región de control.

ANOVA jerárquico, y mediante análisis de regresión escalonada y ANOVA de una vía respectivamente.

Contrariamente a lo indicado por estudios previos^{2,3}, en nuestro modelo porcino ninguno de los 3 tratamientos individuales evaluados logró modificar la incidencia de arritmias durante la isquemia-reperusión miocárdica. Sin embargo, el tratamiento combinado con GIK y CIR redujo significativamente la incidencia total de TV durante la reperusión (figura 1A), así como el número de TV sostenidas durante esta fase (figura 1B). El análisis factorial demostró que el tratamiento combinado (2 tratamientos) era el más eficaz para reducir el número de TV durante la reperusión ($43,30 \pm 7,30$, $37,27 \pm 4,87$ y $22,21 \pm 4,08$ con ninguno, 1 o 2 tratamientos respectivamente; $p < 0,05$). Sin embargo, una importante limitación de este trabajo es el uso de una sola derivación del electrocardiograma para diagnosticar las TV. Esto podría haber inducido confusión con otras entidades como la taquicardia auricular o los ritmos idioventriculares rápidos. Para minimizar este sesgo, se tuvo cuidado en incluir en la definición de TV criterios como la frecuencia cardiaca y la amplitud del intervalo QRS. Al contrario de lo que ocurría con las TV durante la reperusión, ninguno de los tratamientos evaluados modificó la incidencia de TV durante la fase isquémica ni la incidencia de fibrilación ventricular durante ninguna de las dos fases.

La conexina 43 miocárdica y su fosforilación desempeñan un papel clave en la arritmogenia⁴. Un aumento en las concentraciones de conexina 43 o en su fosforilación podría inducir una mejoría en la comunicación intercelular y en la propagación del potencial de acción cardiaco, lo cual podría explicar la reducción en la incidencia de TV durante la reperusión observada con el

tratamiento combinado. Sin embargo, la isquemia-reperusión se asoció con una marcada desfosforilación de la conexina 43 en el área en riesgo a los 5 min de la reperusión (figura 2), que no se vio modificada por ninguno de los tratamientos utilizados. En cambio, en estudios previos se ha observado que el CIR se asocia a un aumento en la fosforilación de la conexina 43 en el área en riesgo de corazones de rata 2 h después de la reperusión⁵. Nuestros datos descartan, pues, que una mejoría en la comunicación intercelular mediada por los canales de conexina 43 pueda participar en la protección observada contra las arritmias ventriculares.

Este estudio pone de manifiesto que una combinación de CIR con tratamientos metabólicos carece de efectos proarrítmicos. De hecho, el tratamiento combinado (sobre todo CIR + GIK) tiene un efecto protector contra las arritmias de reperusión, independientemente de sus acciones sobre la fosforilación de la conexina 43. A este respecto, aunque se han evaluado diversos tratamientos cardioprotectores experimentales en el contexto clínico de pacientes con infarto agudo de miocardio⁶, son pocos los que han mostrado mejoras en los resultados clínicos. Sobre la base del presente estudio, resulta difícil garantizar la efectividad de estos tratamientos para los pacientes, pero se prevé que el tratamiento combinado aumente las probabilidades de éxito.

FINANCIACIÓN

Estudio financiado por el Ministerio de Ciencia de España (RETICS-RIC, RD12/0042/0021) y por el Instituto de Salud Carlos III (PI14/01431).

CONFLICTO DE INTERESES

A. Rodríguez-Sinovas ha tenido un contrato Miguel Servet e I. Barba disfruta de una beca Ramón y Cajal.

Juan J. Alburquerque-Béjar, Ignasi Barba, Marisol Ruiz-Meana, Laura Valls-Lacalle, Antonio Rodríguez-Sinovas* y David García-Dorado

Laboratorio de Cardiología Experimental, Servicio de Cardiología, Institut de Recerca i Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: antonio.rodriiguez.sinovas@vhir.org
(A. Rodríguez-Sinovas).

On-line el 27 de abril de 2016

BIBLIOGRAFÍA

1. Alburquerque-Béjar JJ, Barba I, Insete J, Miro-Casas E, Ruiz-Meana M, Poncelas M, et al. Combination therapy with remote ischemic conditioning and insulin or exenatide enhances infarct size limitation in pigs. *Cardiovasc Res*. 2015;107:246–54.
2. Zhu SB, Liu Y, Zhu Y, Yin GL, Wang RP, Zhang Y, et al. Remote preconditioning, perconditioning, and postconditioning: a comparative study of their cardio-protective properties in rat models. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68:263–8.
3. Lazar HL, Zhang X, Rivers S, Bernard S, Shemin RJ. Limiting ischemic myocardial damage using glucose-insulin-potassium solutions. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:411–6.
4. Sanchez JA, Rodriguez-Sinovas A, Fernandez-Sanz C, Ruiz-Meana M, Garcia-Dorado D. Effects of a reduction in the number of gap junction channels or in their conductance on ischemia-reperfusion arrhythmias in isolated mouse hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301:H2442–53.
5. Brandenburger T, Huhn R, Galas A, Pannen BH, Keitel V, Barthel F, et al. Remote ischemic preconditioning preserves Connexin 43 phosphorylation in the rat heart. *J Transl Med*. 2014;12:228.
6. García-Dorado D, Rodríguez-Sinovas A, Ruiz-Meana M, Insete J. Protección contra el daño miocárdico por isquemia-reperusión en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:394–404.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.02.022>