

El período refractario de la aurícula izquierda posterior y de las venas pulmonares se relaciona con la inducibilidad de fibrilación auricular en cerdos

Ignacio Fernández-Lozano^a, Jorge Toquero-Ramos^a, Cristina Escudero-Vela^b, Evaristo Castedo-Mejuto^c, Juan M. Escudier-Villa^a y Luis Alonso-Pulpón^a

^aServicio de Cardiología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

^bServicio de Cirugía Experimental. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

^cServicio de Cirugía Cardiovascular. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

Introducción y objetivos. La actividad ectópica desde el interior de las venas pulmonares ha demostrado ser la causa de episodios de fibrilación auricular paroxística en algunos pacientes. Sin embargo, se desconoce el papel exacto de las venas pulmonares y la pared posterior de la aurícula izquierda en la inducibilidad y el mantenimiento de la fibrilación auricular.

Métodos. Analizamos la relación entre el período refractario en la cara lateral de la aurícula derecha, la cara lateral de la aurícula izquierda, la cara posterior de la aurícula izquierda y las venas pulmonares con la inducibilidad de fibrilación auricular en un modelo experimental de cerdo. Empleamos estimulación programada, en condiciones basales y tras la administración intravenosa de dosis altas de metacolina, en 20 cerdos en los que se realizó una esternotomía media.

Resultados. Se logró inducir fibrilación auricular en 17 de los 20 animales. Todos los períodos refractarios se relacionaron con la inducibilidad de arritmia, con una relación inversamente proporcional en el análisis univariable. Cuanto menor era el período refractario, mayor era la inducibilidad de fibrilación auricular. Cuando se realiza un análisis multivariable, únicamente el período refractario de la pared posterior de la aurícula izquierda y de las venas pulmonares se correlaciona con la inducibilidad. También se ha analizado la relación entre la longitud de ciclo local de la fibrilación auricular y el período refractario. Únicamente hay una buena correlación en la aurícula derecha lateral (coeficiente de correlación de Pearson = 0,97).

Conclusiones. En un modelo experimental en cerdos, la inducibilidad de fibrilación auricular se relaciona con los períodos refractarios, tanto en las venas pulmonares como en la cara posterior de la aurícula izquierda.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Mecanismos. Fisiología.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 643-6

Financiado en parte mediante una beca FISS 99/0507.

Correspondencia: Dr. I. Fernández Lozano.
Julio Palacios 20, 1.º D. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: ifernandezl@sego.es

Recibido el 25 de abril de 2005.
Aceptado para su publicación el 2 de marzo de 2006.

Left Atrial Posterior Wall and Pulmonary Vein Refractory Periods Are Associated With Atrial Fibrillation Inducibility in a Swine Model

Introduction and objectives. Ectopic activity originating inside the pulmonary veins has been associated with paroxysmal atrial fibrillation in some patients. However, the roles played by the pulmonary veins and the posterior wall of the left atrium in maintaining atrial fibrillation are not well understood.

Methods. Our aim was to determine whether there is a correlation between the refractory period of either the lateral wall of the right atrium, the lateral wall of the left atrium, the posterior wall of the left atrium, or the pulmonary veins, and the inducibility of atrial fibrillation in an experimental swine model. We assessed atrial fibrillation inducibility using programmed atrial stimulation before and after intravenous administration of a high dose of methacholine in 20 pigs.

Results. Atrial fibrillation was induced in 17 out of the 20 pigs. Univariate analysis showed that there were negative correlations between all refractory periods and atrial fibrillation inducibility. A short refractory period was associated with greater inducibility. In the multivariate analysis, only the refractory periods of the posterior wall of the left atrium and the pulmonary veins were associated with inducibility. We also investigated the relationship between the local atrial fibrillation cycle length and refractory period; the only significant correlation was with the refractory period of the lateral wall of the right atrium (Pearson correlation coefficient 0.97).

Conclusions. In an experimental swine model, the inducibility of atrial fibrillation was found to be associated with the refractory periods of both the pulmonary veins and the posterior wall of the left atrium.

Key words: Atrial fibrillation. Mechanisms. Physiology.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) ha recibido atención por parte de la medicina desde hace siglos. Sin embargo, al principio, las teorías sobre su génesis y sus mecanismos eran meramente especulativas. Sólo durante las últimas décadas, el desarrollo de modelos animales

ABREVIATURAS

FA: fibrilación auricular.

PRE: período refractario efectivo.

y el estudio de pacientes han permitido una aproximación científica a esta arritmia.

Las principales limitaciones de los primeros trabajos sobre FA fue la obtención de modelos animales estables y la dificultad para cartografiar la arritmia¹⁻³. Inducir una FA es muy difícil en los animales con los que se trabaja de manera habitual en los laboratorios de experimentación y generalmente requiere maniobras adicionales, como el uso de fármacos arritmogénicos, estimulación vagal, estimulación auricular rápida, insuficiencia cardíaca o un proceso inflamatorio.

En 1914, Garrey realizó la primera aproximación científica a los mecanismos de esta arritmia y estableció el concepto de masa crítica². Estimulando con corriente continua la punta de la orejuela observó que, al aislar la orejuela del resto de miocardio auricular, la fibrilación desaparecía en la orejuela, aunque el resto del miocardio auricular continuaba fibrilado. De estas observaciones concluyó que es necesaria una cantidad mínima de miocardio para que la aurícula sea capaz de mantener una FA. Basado en sus datos y en los trabajos de Mayer^{3,4} y Mines⁵, propuso que el mecanismo de la FA era debido a una serie de circuitos en forma de anillo de localización cambiante y complejidad múltiple⁶. Posteriormente, Lewis^{7,8} propuso un mecanismo similar. Según su modelo, en la FA habría un circuito fundamental, pero cuya localización y frecuencia varían con el tiempo.

En la década de los cuarenta, Weiner y Rosenblueth⁹, a partir de los datos de la velocidad de conducción, calcularon que algunos orificios anatómicos, como las venas pulmonares, eran demasiado pequeños para sostener un circuito de reentrada. Sin embargo, especularon que el orificio de la cava inferior podría ser el origen del aleteo auricular y que el más pequeño de la cava superior podría sostener una FA. Un importante punto en común de estos trabajos y los de Garrey y Lewis es que asumen que puede haber un circuito cuya velocidad de conducción sea tan rápida que no pueda ser seguida en una relación 1:1 por el resto de las aurículas. Éste es el concepto que conocemos hoy día como conducción fibrilatoria.

Scherf acuñó la teoría de origen focal¹⁰⁻¹². Realizó una serie de trabajos en animales en los que inyectaba aconitina en la aurícula, lo que originaba un ritmo rápido y regular compatible con aleteo en el punto de inyección, y un ritmo irregular en el resto de la aurícula compatible con FA.

Los trabajos de Nahum y Hoff¹³ demostraron que era posible inducir FA en perros mediante estimulación colinérgica, asociada o no a estimulación auricu-

lar. Esto permitió desarrollar un modelo experimental en el que cartografiar y analizar episodios de FA sostenidos.

Hay varios mecanismos de FA demostrados en el corazón humano. Haissaguerre et al¹⁴ emplearon el mapeo endocárdico con catéteres y demostraron, en un grupo de pacientes con FA paroxística y sin cardiopatía estructural, que la génesis se debía en numerosos casos a focos automáticos de alta frecuencia. Estos focos podían localizarse en la aurícula derecha o en la cara posterior de la aurícula izquierda, pero en un 94% de los casos se encontraban en el interior de las venas pulmonares, separados 2-4 cm de la aurícula izquierda. Este tipo de focos automáticos puede originarse también en otras estructuras, como el ligamento de Marshall o la vena cava superior¹⁵. Por desgracia, no hay ningún modelo animal que reproduzca los hallazgos en estos pacientes, lo que hace difícil profundizar en el conocimiento del papel de las venas pulmonares en la génesis y el mantenimiento de los episodios de FA. Desconocemos si el papel de estos focos automáticos se limita a iniciar episodios de FA, en un miocardio vulnerable, o si tienen un papel en el mantenimiento de la FA, o si ambos mecanismos se alternan^{16,17}.

Además, hay evidencia de que la actividad eléctrica de las venas pulmonares depende de su interacción con el miocardio auricular circundante¹⁷. Este hecho explicaría la eficacia de los procedimientos destinados a aislar las venas pulmonares y el miocardio auricular circundante, tanto en los procedimientos realizados con catéter¹⁸⁻²¹ como en los realizados durante la cirugía²²⁻²⁴. El éxito de la técnica descrita por Pappone et al¹⁸⁻²⁰ se debe a que combina el aislamiento de las venas pulmonares con la modificación del sustrato en la cara posterior de la aurícula izquierda. Recientemente, estos mismos autores²⁵ han relacionado en 297 pacientes la interrupción de los reflejos vagales durante la radiofrecuencia con una mejor evolución de los pacientes tras la ablación. Este fenómeno tiene lugar al aplicar radiofrecuencia en ciertos puntos de la cara posterior de la aurícula izquierda, lo que parece confirmar el importante papel de esta región auricular en la génesis y/o el mantenimiento de la FA.

Sin embargo, es más lo que desconocemos que lo conocido. No sabemos si el origen es debido al automatismo, la actividad desencadenada o la reentrada. Tampoco si el mecanismo desencadenante es diferente del que mantiene la FA, ni la interrelación entre la pared posterior de la aurícula izquierda y el mecanismo que perpetúa la FA. Además, con independencia de la técnica de ablación o quirúrgica empleada, en un porcentaje de enfermos cercano al 20%, el procedimiento no consigue su curación. Por ello, es más que posible que en un porcentaje importante de enfermos haya otro mecanismo, causante de la FA, que actualmente desconocemos²⁶.

En este trabajo experimental, nuestro objetivo ha sido analizar la relación entre los diferentes períodos refractarios auriculares y la inducibilidad de la FA. Nuestra hipótesis inicial es que la pared posterior de la aurícula izquierda desempeña un papel tan importante como las venas pulmonares en la inducibilidad de FA.

MÉTODOS

Para la realización de este estudio empleamos 20 cerdos hembras de 2 meses de edad, cruce de las razas Landrace y Large-White, con un peso comprendido entre 18 y 25 kg. Antes de su participación en el estudio, cada animal fue apartado del resto de los animales y estabulado por separado, y recibió un ayuno de 24 h de ingesta sólida, así como 4 h de privación de agua. El día del estudio los cerdos fueron premedicados con ketamina (20 mg/kg), diazepam (1 mg/kg) y atropina (0,04 mg/kg), administrados en la misma jeringa por vía intramuscular. La anestesia fue inducida con isoflurano en una concentración del 5% vaporizado en oxígeno a 2 l/min y administrado mediante una máscara de Hall colocada en el hocico del animal. El mantenimiento de la anestesia se realizó mediante la administración de isoflurano en una concentración de 1-1,5% vaporizado en oxígeno (2 l/min).

A continuación, mediante disección, se accedió a la vena yugular externa izquierda, que se cateterizó para la administración de fluidoterapia, fármacos inotrópicos y una infusión continua de fentanilo (10 µg/kg/h) y pancuronio (0,2 mg/kg/h). Asimismo, se disecó la arteria carótida izquierda, en la que se introdujo un catéter de 18 G para el registro de la presión arterial y la toma de muestras de sangre arterial para el análisis gaseométrico y del equilibrio ácido-base. Empleamos una monitorización electrocardiográfica estándar y medimos la saturación arterial de oxígeno mediante pulsioxímetro.

Se utilizó como vía de abordaje la esternotomía media. Una vez resecado el timo, se realizó una apertura en «T invertida» del pericardio. Posteriormente se procedió a estudiar el ritmo espontáneo y la secuencia de activación auricular mediante cartografía epicárdica con registros bipolares simultáneos. Para ello se recogieron las señales auriculares (un máximo de 24 señales bipolares) mediante discos pentapolares suturados, sondas tripolares y una malla flexible de 24 señales bipolares. Los discos se suturaron en cara lateral de la aurícula derecha, el ventrículo derecho, la cara lateral de la aurícula izquierda y la pared posterior de la aurícula izquierda. La señal de las venas pulmonares y, en ocasiones, de la pared posterior de la aurícula se registró mediante una sonda tripolar. La señal del haz de His se registraba con un catéter tetrapolar de 6 Fr que se introducía, a través de una «bolsa de tabaco», en la arteria carótida derecha avanzándolo hasta la valva no coronaria.

Se realizó un protocolo de estimulación según el siguiente esquema:

1. Registros: bipolar filtrado 30/500 o 1.000 Hz mediante electrodos epicárdicos temporales.
2. Estimulación: pulsos rectangulares de 2 ms, con una salida de 2 veces el umbral medido.
3. Puntos de registro:

- Cara lateral de la aurícula derecha.
- Cara lateral de la aurícula izquierda.
- Cara posterior de la aurícula izquierda.
- Ventrículo derecho.
- Venas pulmonares superiores.

4. Se empleó un registrador Hellige (Midas System) con capacidad de registro para 24 canales y con un sistema digitalizado con capacidad de almacenamiento de información de disco óptico.

5. Protocolo de estimulación:

- Registro basal de ritmo espontáneo. Cálculo de parámetros basales. Para determinar los parámetros basales, cada uno de ellos se midió en 3 ocasiones y se calculó el valor promedio.

- Cálculo del tiempo de recuperación corregido del nodo sinusal y conducción auriculoventricular. Los estímulos empleados en esta experiencia son pulsos rectangulares de 2 ms de duración y amplitud doble del umbral en cada punto. Se empleó un estimulador Medtronic 5200®. El tiempo de recuperación del nodo sinusal se obtuvo mediante la estimulación durante 30 s con 4 diferentes longitudes de ciclo (400, 350, 300 y 250 ms). El tiempo de recuperación corregido del nodo sinusal se obtuvo restando al máximo intervalo medido tras la estimulación el intervalo basal.

- Cálculo del período refractario efectivo (PRE) de la aurícula derecha, la aurícula izquierda lateral y posterior, y las venas pulmonares. El PRE se calculó con un tren de 8 estímulos (S1) a 300 ms, seguido de un impulso (S2) con acoplamientos decrecientes. Se define el PRE como el intervalo S1-S2 más largo que no produce una respuesta miocárdica. El PRE auricular se determinó en 2 ocasiones en cada punto de estimulación.

- Estimulación en la aurícula derecha y la aurícula izquierda lateral y posterior, según el siguiente esquema: a) S1-S1 (300 ms) con S2 decreciente hasta alcanzar PRE auricular; b) S1-S1 (300 ms), S2 (período refractario efectivo auricular +20 ms), S3 (decreciente hasta alcanzar período refractario efectivo auricular), y c) salvas de S1-S1 (*burst*) durante 5 s, interrumpidas de forma brusca, empezando con 200 ms, de forma decreciente hasta perder captura 1:1. En caso de obtenerse respuestas repetitivas se repitió sólo una vez el acoplamiento antes de proseguir el protocolo.

Si una vez finalizado el protocolo no se inducía FA, se repitió todo el esquema anterior desde el segundo punto de estimulación (aurícula izquierda).

El objetivo del protocolo fue inducir FA sostenida definido como taquicardia auricular irregular con longitud de ciclo inferior a 200 ms, variaciones de ciclo espontáneas mayores de 10 ms y duración mayor de 10 min desde su inducción.

– Con posterioridad se infundía metacolina por una vía central, al principio en dosis bajas de 1,5 g/kg/min y posteriormente en dosis altas de 3,6 g/kg/min y muy altas de 6,5 g/kg/min.

– Se repetía el protocolo de estimulación desde la aurícula derecha y la aurícula izquierda.

Análisis estadístico

La hipótesis de normalidad de las distribuciones se evaluó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Para las variables paramétricas que cumplieron la hipótesis de normalidad se empleó el test de la t de Student. Para las variables que no cumplen la hipótesis de normalidad se empleó el test de la U de Mann-Whitney. Se valoraron los niveles de significación < 0,05 con un test bilateral.

La relación entre la inducibilidad de FA y los parámetros electrofisiológicos del modelo se analiza mediante el test de la t de Student para muestras independientes. Se realizó un análisis de correlación y regresión lineal múltiple entre las variables electrofisiológicas como independientes y la inducibilidad como variable dependiente. El análisis multivariable se realizó mediante un análisis de regresión múltiple, con una estrategia de selección de variables por eliminación. El coeficiente de determinación R² explica la proporción de variabilidad de la variable dependiente, que es atribuible a las independientes.

Los datos fueron tratados mediante el programa estadístico SPSS versión 11.0.

RESULTADOS

Basalmente, se procedió a medir la longitud de ciclo basal y los intervalos PR, QRS y QT del ECG de superficie, así como los intervalos PA, AH y HV determinados a partir del hisiograma. También se determinó el tiempo de recuperación corregido del nodo sinusal. Los valores obtenidos, la media, el rango y la desviación típica de las variables analizadas se muestran en la tabla 1. También se determinaron los períodos refractarios efectivos en la cara lateral de la aurícula derecha, la aurícula izquierda lateral y posterior y las venas pulmonares. Los resultados se exponen en la tabla 2.

Se indujo FA en 17 (85%) de los 20 animales analizados. En un 75% de los casos, la FA era sostenida manteniendo la infusión de metacolina, en un 10% la

TABLA 1. Características electrofisiológicas basales del modelo

	Estadísticos descriptivos		
	Mínimo	Máximo	Media ± DE
Longitud ciclo	339	649	509,9 ± 70,5
PR	72	187	120,9 ± 38,5
QRS	52	71	60,8 ± 6,1
QT	309	390	337,5 ± 18,9
AH	64	103	81,3 ± 11,0
HV	20	51	37,3 ± 9,9
TRCNS	43	188	102,7 ± 40,2

AH: intervalo AH; DE: desviación estándar; HV: intervalo HV; PR: intervalo PR; QRS: duración del QRS; QT: intervalo QRS; TRCNS: tiempo recuperación corregido del nodo sinusal.

Los datos recogen la información de 20 animales.

TABLA 2. Resultados de los períodos refractarios auriculares medidos en el modelo

	Estadísticos descriptivos		
	Mínimo	Máximo	Media ± DE
PRE AD	128	176	147,9 ± 13,68
PRE AI	100	166	114,6 ± 19,62
PRE AI posterior	78	178	99,3 ± 31,42
PRE vvpp	82	178	104,0 ± 29,39

AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; DE: desviación estándar; PRE: período refractario efectivo; vvpp: venas pulmonares.

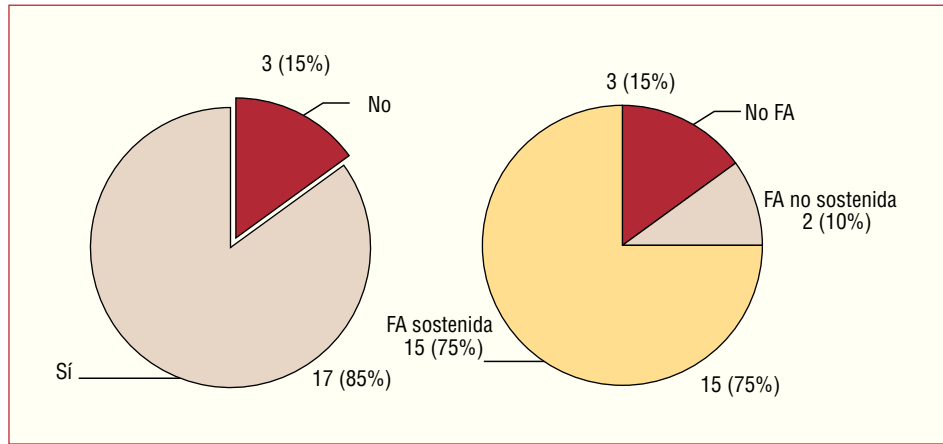
FA duraba menos de 10 min y en el 15% restante no lograba inducirse FA (fig. 1). Un 25% de los animales precisaba dosis bajas de metacolina para mantener la FA; un 40%, dosis altas y un 20%, dosis muy altas.

De los 17 cerdos inducibles, 4 (23,5%) lo fueron sólo desde la aurícula derecha, 9 (53%) desde la aurícula izquierda y 4 (23,5%) desde ambas (fig. 2). Al analizar el punto de estimulación comprobamos que, aunque hay una diferencia a favor de una mayor arritmogenicidad en la inducibilidad desde la aurícula izquierda, estas diferencias no alcanzan significación estadística. Probablemente, esto sea debido al reducido tamaño de la muestra.

Hemos analizado la relación entre la inducibilidad basal de FA con estimulación y los parámetros electrofisiológicos del modelo. Las características basales (longitud de ciclo, intervalo PR, duración del QRS, intervalo QT, intervalo AH, tiempo de recuperación corregido del nodo sinusal) no guardan ninguna relación estadística.

Posteriormente analizamos la relación entre la inducibilidad basal de FA y los períodos refractarios obtenidos en la cara lateral de la aurícula derecha, la cara lateral de la aurícula izquierda, la pared posterior de la aurícula izquierda y las venas pulmonares. Todos ellos se correlacionan con la inducibilidad, con una relación

Fig. 1. Izda.: gráfico de inducibilidad. Dcha.: tipo de FA inducida. De los 20 cerdos, se inducen 17 (85%), un 75% con FA sostenida, un 10% con FA no sostenida y un 15% no son inducibles. Gráfico de sectores donde los datos representan los porcentajes.



inversamente proporcional en el análisis univariable. Cuanto menor es el período refractario, mayor es la inducibilidad de FA.

Cuando se realiza un análisis multivariable, únicamente el PRE de la pared posterior de la aurícula izquierda y de las venas pulmonares se correlaciona con la inducibilidad ($R^2 = 0,97$; $p < 0,001$) (fig. 3). Se analizaron los períodos refractarios en la aurícula derecha, la aurícula izquierda, la pared posterior de la aurícula izquierda y las venas pulmonares (variables independientes) con respecto a la inducibilidad de FA (variable dependiente) (tabla 3).

Fibrilación auricular inducida

Posteriormente analizamos las características de la FA inducida en los diferentes puntos de registro. Para ello se despreciaron los primeros 2 s de cada episodio de FA y se analizó la longitud de ciclo durante 5 s consecutivos, promediando el resultado obtenido. La longitud de ciclo de la FA se midió de forma manual, se

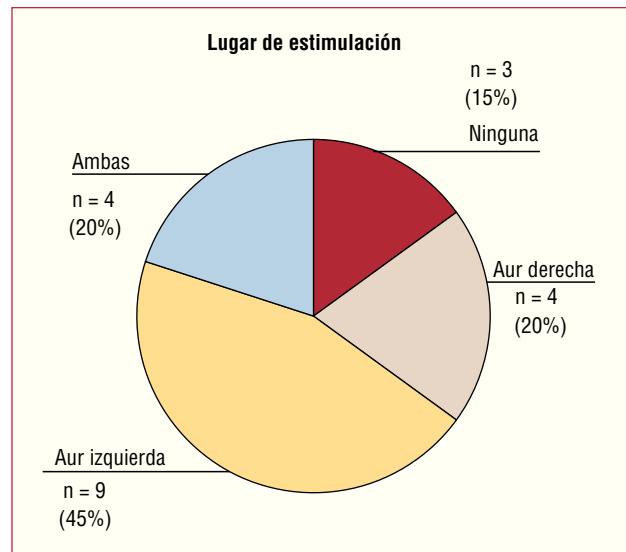


Fig. 2. Gráfico de inducibilidad en función del punto de estimulación. Gráfico de sectores donde los datos representan los porcentajes. Aur: aurícula; N: número de animales en cada grupo.

Fig. 3. Gráfico de la relación de los PR y la inducibilidad. A la izquierda, los valores de los períodos refractarios auriculares medidos en el grupo inducible y no inducible. A la derecha, detalle de los PR en aurícula izquierda posterior y venas pulmonares. Los datos se expresan mediante gráficos de diagrama de cajas que representan los percentiles 25 y 75 (recorrido intercuartílico) con una barra central, que es la mediana; los valores extremos son los valores adyacentes.

AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; post: posterior; PR: período refractario; PRE: período refractario efectivo; vvpp: venas pulmonares.

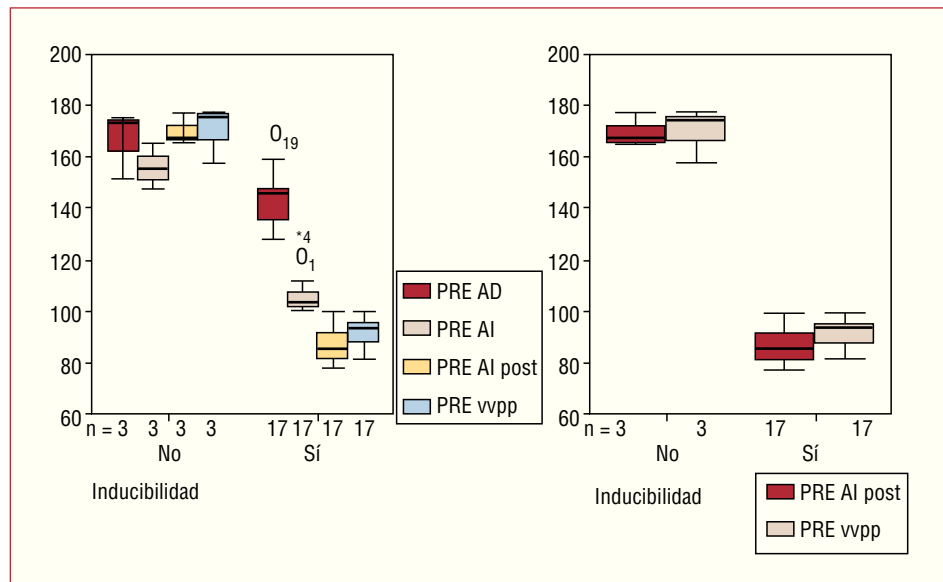


TABLA 3. Análisis multivariable. Análisis de regresión lineal

	Coefficiente de regresión	IC del 95%	p
Constante	2,06	1,937 a 2,188	< 0,001
PRE AI posterior	-0,0061	-0,011 a -0,002	0,011
PRE vvpp	-0,0069	-0,011 a -0,001	0,021

AI: aurícula izquierda; IC: intervalo de confianza; PRE: período refractario efectivo; vvpp: venas pulmonares. Los períodos refractarios basales de la aurícula izquierda posterior y las venas pulmonares guardan la mayor significación con la inducibilidad de fibrilación auricular, mientras que los períodos refractarios de la aurícula derecha y la aurícula izquierda lateral no son significativos.

registraron las señales en papel a 200 mm/s y se consideraron 2 ondas f independientes si había 2 electrogramas separados por una espacio isoelectrico de al menos 50 ms; los resultados se muestran en la tabla 4.

Se estableció la correlación entre la longitud de ciclo de la FA local con el período refractario medido en condiciones basales. Únicamente se obtuvo una corre-

TABLA 4. Análisis de la fibrilación auricular inducida

	Estadísticos descriptivos		
	Mínimo	Máximo	Media ± DE
LC FA AD	145	185	160,9 ± 10,52
LC FA AI	117	168	134,6 ± 18,51
LC FA AI posterior	81	107	92,7 ± 8,60
LC FA vvpp	101	155	118,0 ± 13,03

AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; DE: desviación estándar; FA: fibrilación auricular; LC: longitud de ciclo; vvpp: venas pulmonares. Resultados de la longitud de ciclo de la fibrilación auricular inducida en la aurícula derecha, la aurícula izquierda, la aurícula izquierda posterior y las venas pulmonares.

lación significativa entre la longitud de ciclo de la FA en la cara lateral de la aurícula derecha con el período refractario en dicho punto con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,97. En el resto de los puntos analizados no se observó una correlación significativa entre el período refractario basal y la longitud de ciclo de la FA inducida (fig. 4).

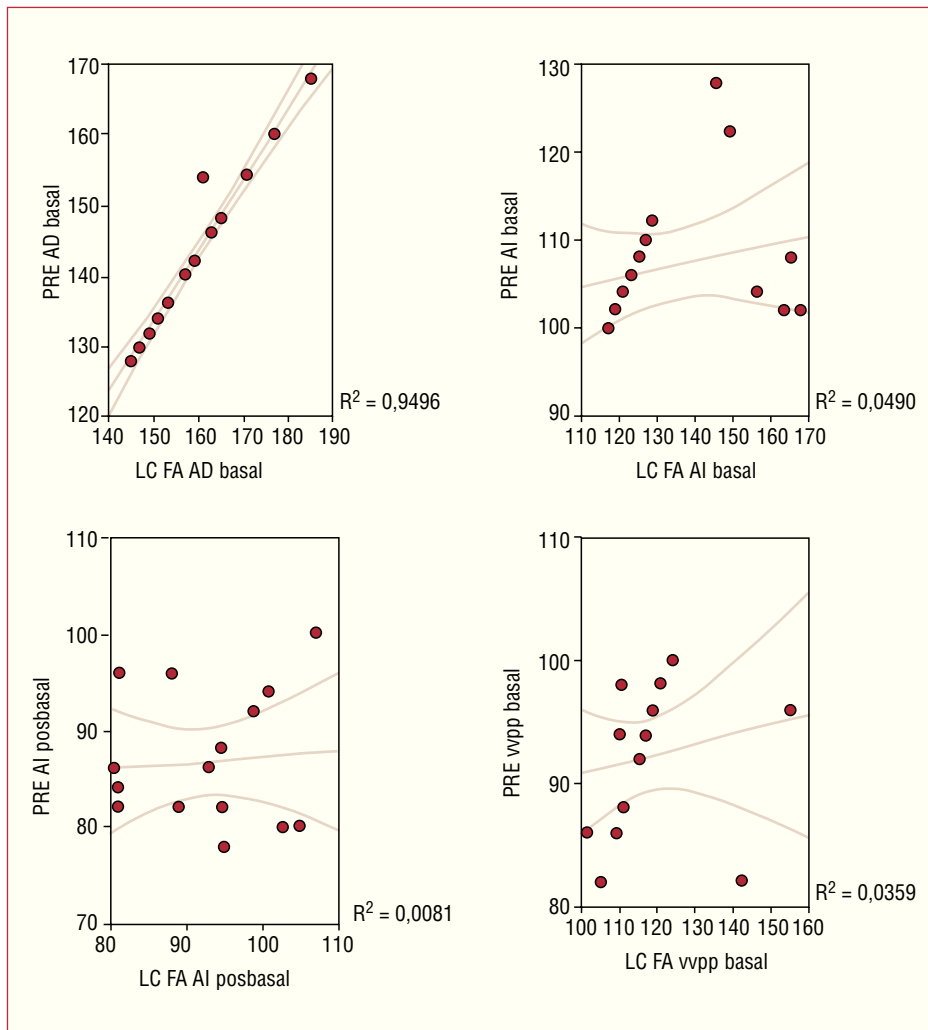


Fig. 4. Gráficos de correlación de los períodos refractarios y la longitud de ciclo de la fibrilación auricular inducida. Arriba a la izquierda, la correlación entre el período refractario efectivo de la aurícula derecha lateral y la fibrilación auricular, la única que muestra un grado de correlación significativa. La línea central muestra la regresión lineal y las laterales, el intervalo de confianza del 95%.

AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; FA: fibrilación auricular; LC: longitud de ciclo; PRE: período refractario efectivo; vvpp: venas pulmonares.

DISCUSIÓN

El modelo empleado ha sido analizado en estudios previos^{27,28}, que han demostrado la utilidad de la metacolina para inducir FA en animales de experimentación. El mecanismo de acción del fármaco se basa en la reducción de los períodos refractarios en todo el miocardio auricular. Para el análisis de los datos hemos considerado que la FA no sostenida era aquella cuya duración era > 30 s y < 10 min. La FA se consideraba sostenida si tenía una duración > 10 min. Por lo tanto, se descartaron las respuestas repetitivas de corta duración tras la estimulación, que se consideraron respuestas inespecíficas. El protocolo se realizó paso a paso bajo dosis progresivas de metacolina y analizando la inducibilidad de la estimulación en ambas aurículas. De los 20 cerdos analizados, se indujo FA en 17 de ellos, en 15 sostenida (> 10 min) y en otros 2, no sostenida.

En la mayoría de estudios experimentales previos sobre FA se ha empleado el perro como animal de experimentación^{11,27-29}. Además, se han utilizado diferentes criterios para definir la FA sostenida. El cerdo es menos arritmógeno que el perro y es más difícil que sus aurículas fibrilen cuando reciben cualquier tipo de estímulo. Todo ello explica que, en nuestro experimento, el porcentaje de FA basal no alcance el 100% de otros estudios.

Al estimular la aurícula derecha se logró inducir FA en 8 de 17 (47%) animales, mientras que desde la aurícula izquierda se indujo a 13 (76%) animales. Estas diferencias, aunque importantes a simple vista, no alcanzaron significación estadística debido al pequeño tamaño de la muestra. Tanto en las arritmias por reentrada como en la mayoría de las que tienen un origen focal, la proximidad del punto de estimulación al circuito de la taquicardia favorece la inducibilidad. La fuerte tendencia a favor de una mayor inducibilidad desde la aurícula izquierda apunta a que el mecanismo de origen de la FA se encuentra en esta localización en este modelo experimental. Hay que recordar, en este punto, que aunque ha sido un modelo empleado por diferentes autores²⁷⁻³¹, el mecanismo de la FA del modelo no ha sido completamente determinado.

Los períodos refractarios auriculares guardan una relación directamente proporcional a la inducibilidad de FA: cuanto menores son los períodos refractarios, mayor es la capacidad de la aurícula para conducir impulsos. Ello facilitaría la aparición y el mantenimiento de FA, independientemente del mecanismo.

El análisis multivariable muestra que la mayor relación con la inducibilidad basal de FA se obtiene con el PRE en la porción posterior de la aurícula izquierda y el de las venas pulmonares. Mandapati et al³¹ publicaron en el año 2000 un trabajo en el que analizan la inducibilidad de FA bajo infusión de acetilcolina. El experimento fue realizado en el corazón aislado de

cabras, mediante un mapeo de alta densidad óptico en busca de los puntos de mayor frecuencia y rotores. Los autores concluyeron que el mecanismo más probable de FA en este modelo son ondas de microrreentrada funcional de aproximadamente 1 cm. El mayor dominio de frecuencia de puntos corresponde al *ostium* de las venas pulmonares.

Más recientemente, Nademanee et al³² han notificado la ablación guiada con CARTO de zonas de potenciales auriculares complejos y fraccionados para el tratamiento de FA. Analizaron a 121 pacientes mediante un mapeo electroanatómico y localizaron las zonas con dichos potenciales en las venas pulmonares, el techo de la aurícula izquierda, el septo interauricular, la zona posteroseptal del anillo mitral y el *ostium* del seno coronario. En este artículo se pone de manifiesto que las zonas relacionadas con el mantenimiento de la FA pueden estar fuera de las venas pulmonares, muchas de ellas en la aurícula izquierda.

Estos hallazgos concuerdan con los de nuestro experimento: si la FA se mantiene por ondas de microrreentrada localizadas en la pared posterior de la aurícula izquierda, es lógico esperar un menor período refractario en estas regiones, así como una mayor asociación entre menores períodos refractarios e inducibilidad de FA.

Hay cada vez más datos de que la FA es básicamente una arritmia de la aurícula izquierda. Así lo demuestran los datos obtenidos a través del mapeo óptico de la activación de la aurícula izquierda^{31,33} y durante mapeo con múltiples electrodos epicárdicos³⁴. Generalmente, los ciclos de FA más cortos se registran en la cara posterior de la aurícula izquierda, tanto en animales³⁵ como en humanos³⁶. Además, durante los últimos años se ha documentado la importancia de las venas pulmonares y el miocardio auricular circundante en la inducción¹⁴ y el mantenimiento de FA¹⁶. Estudios recientes han demostrado que el acortamiento de los períodos refractarios y una velocidad de conducción disminuida en las venas pulmonares pueden ser la causa de la presencia de actividad focal iniciadora de FA³⁷. Los pacientes remitidos para ablación por FA tienen un PRE en las venas pulmonares menor que los sujetos sin antecedentes de FA³⁷.

Las ondas de microrreentrada tienden a situarse más en la cara posterior de la aurícula izquierda^{31,38,39}. La presencia de ondas de microrreentrada se debe a un acortamiento anormal de los períodos refractarios y a una disminución de la velocidad de conducción, que origina una mayor dispersión de los períodos refractarios en el miocardio auricular y una disminución de la longitud de onda, ambos críticos para iniciar y mantener el mecanismo de reentrada⁴⁰. Los estudios de mapeo de FA han demostrado que los circuitos de microrreentrada no se distribuyen totalmente al azar, sino que tienden a agruparse y repetirse en determinadas regiones de la aurícula donde hay áreas de bloqueo funcional o retraso en la conducción³⁹.

Además, algunos estudios en pacientes en los que se ha realizado la ablación de las venas pulmonares han demostrado que el aislamiento completo no es necesario para el éxito; la modificación de la arteria izquierda posterior puede ser suficiente⁴¹.

Todo ello explicaría muy bien los hallazgos de nuestro experimento, la relación de la inducibilidad con unos menores períodos refractarios, tanto en las venas pulmonares como en la cara posterior de la aurícula izquierda.

Análisis de la fibrilación auricular inducida

En el análisis realizado entre la longitud de ciclo media de la FA inducida y los períodos refractarios medidos únicamente se obtuvo una correlación significativa entre la longitud de ciclo media en cara lateral de la aurícula derecha con el período refractario en dicho punto, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,97. El resto de los puntos analizados no revelaron una correlación significativa entre el período refractario basal y la longitud de ciclo media de la FA inducida.

No hay una explicación incuestionable para este hallazgo, aunque quizá se deba a un fenómeno puramente anatómico. La cara lateral de la aurícula derecha es probablemente la región anatómica auricular, que posee menos obstáculos para la propagación del impulso eléctrico de todas las analizadas. Por ello, quizá los intervalos *ff* se correlacionan mejor con los períodos refractarios que en ninguna otra región del miocardio auricular.

Gaita et al⁴² analizaron en 1998 la organización de la FA antes y después de la ablación mediante líneas en la aurícula derecha⁴². En general, la FA es más regular y lenta en la aurícula derecha lateral que en el septo; además, encontraron que cuanto mayor es la regularidad, mayor es la eficacia del procedimiento.

Sin embargo, en otros estudios experimentales se ha encontrado una clara asociación entre los períodos refractarios locales y la longitud de ciclo de la FA inducida. Kim et al⁴³ encontraron una clara asociación entre la longitud de ciclo mínima y los PRE en 8 aurículas aisladas de perro. Las diferencias podrían explicarse por tratarse de preparaciones aisladas de perro, libres de inervación y de la influencia de los cambios de presión; además, en este trabajo se analiza la longitud de ciclo mínima y no la media como en el nuestro.

Morillo et al⁴⁴ y Sih et al⁴⁵ también han encontrado una clara asociación entre el PRE auricular y la longitud de ciclo de la FA. Sin embargo, emplean un modelo en perros en los que se realiza una estimulación crónica a altas frecuencias. Dicho modelo provoca la dilatación de ambas aurículas y esto podría explicar, al menos en parte, las diferencias encontradas.

Limitaciones

Nuestro experimento se realiza en un modelo concreto que emplea la metacolina para inducir y mantener la FA. Por ello, la extrapolación de sus resultados debe hacerse con cautela. Además, se basa únicamente en registros epicárdicos, lo que limita la interpretación de los datos.

Además, emplear sólo 5 s en el registro para el cálculo de la longitud de ciclo de la FA puede ser otra limitación.

Por último, el grupo de animales no inducibles está constituido únicamente por 3 elementos. Esto podría limitar la solidez del análisis estadístico.

CONCLUSIONES

Se han descrito numerosas técnicas quirúrgicas y de ablación para el tratamiento de la FA, con diferentes porcentajes de éxito. Sin embargo, el grado de conocimiento que han aportado sobre los mecanismos que mantienen la FA ha sido muy limitado.

Nuestro experimento pone de manifiesto la importancia tanto de las venas pulmonares como de la cara posterior de la aurícula izquierda en la inducibilidad de FA en cerdos.

BIBLIOGRAFÍA

- Lewis T, Feil HS, Stroud WD. Observations upon flutter and fibrillation. II: The nature of auricular flutter. *Heart*. 1920;7:191-245.
- Garrey W. The nature of fibrillatory contraction of the heart: Its relation to tissue mass and form. *Am J Physiol*. 1914;33:397-414.
- Mayer AG. Rhythmical pulsation in scyphomedusae. Washington DC: Carnegie Institution of Washington; 1906. p. 1-62.
- Mayer AG. Rhythmical pulsation in scyphomedusae. II. Papers from the Tortugas Laboratory of the Carnegie Institution of Washington, Washington DC: Carnegie Institution of Washington; 1908. p. 113-31.
- Mines GR. On dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol (Lond)*. 1913;46:349-83.
- Garrey WE. Auricular fibrillation. *Physiol Rev*. 1924;4:215-50.
- Lewis T. The mechanism and graphical registration of the heart beat. 3th ed. London: Shaw and Sons; 1925. p. 1-435.
- Lewis T. Observations upon flutter and fibrillation. IV: Impure flutter; theory of circus movement. *Heart*. 1920;7:293-345.
- Weiner N, Rosenblueth A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1946;16:205-65.
- Scherf D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Exp Biol Med*. 1947;64:233-9.
- Scherf D, Romano FJ, Terranova R. Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation. *Am Heart J*. 1958;36:241-51.
- Scherf D, Terranova R. Mechanism of auricular flutter and fibrillation. *Am J Physiol*. 1949;159:137-42.
- Hoff HE, Geddes LA. Cholinergic factor in auricular fibrillation. *J Appl Physiol*. 1955;8:177-92.
- 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.

15. Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, Peter CT, Chen PS. Vein of Marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;101:1503-5.
16. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Chugh A, Lai SW, Scharf C, et al. Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation*. 2002;106:1256-562.
17. Oral H, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Scharf C, Hassan S, et al. Mechanistic significance of intermittent pulmonary vein tachycardia in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:645-50.
18. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102:2619-28.
19. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation. Outcomes from a controlled, nonrandomized, long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:185-97.
20. Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: Segmental pulmonary vein ostial ablation vs. left atrial ablation. *Circulation*. 2003;108:2355-60.
21. Jaïs P, Hocini M, Hsu LF, Sanders P, Scavee C, Weerasooriya R, et al. Technique and Results of Linear Ablation at the Mitral Isthmus. *Circulation*. 2004;110:2996-3002.
22. Deneke T, Khargi K, Grewe PH, Von Dryander S, Kuschwitz F, Lawo T, et al. Left atrial versus bi-atrial Maze operation using intraoperatively cooled-tip radiofrequency ablation in patients undergoing open-heart surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1644-50.
23. Lewis T, Feil HS, Stroud WD. Observations upon flutter and fibrillation. II: The nature of auricular flutter. *Heart*. 1920;7:191-245.
24. Garrey W. The nature of fibrillatory contraction of the heart: Its relation to tissue mass and form. *Am J Physiol*. 1914;33:397-414.
25. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109:327-34.
26. Tse HF, Lau CP. Catheter ablation for persistent atrial fibrillation: are we ready for «prime time»? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1148-9.
27. Elvan A, Pride HP, Eble JN, Zipes DP. Radiofrequency catheter ablation of the atria reduces inducibility and duration of atrial fibrillation in dogs. *Circulation*. 1995;91:2235-44.
28. Elvan A, Huang X, Pressler M, Zipes DP. Radiofrequency catheter ablation of the atria eliminates pacing-induced sustained atrial fibrillation and reduces connexin 43 in dogs. *Circulation*. 1997;96:1675-85.
29. Wang J, Bourne GW, Wang Z, Villemaire C, Talajic M, Nattel S. Comparative mechanisms of antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation. Importance of use-dependent effects on refractoriness. *Circulation*. 1993;88:1030-44.
30. Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, Cox JL, Boineau JP. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res*. 1992;71:1254-67.
31. 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.
32. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2044-53.
33. Skanes AC, Mandapati R, Berenfeld O, Davidenko JM, Jalife J. Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 1998;98:1236-48.
34. Harada A, Sasaki K, Fukushima T, Ikeshita M, Asano T, Yamachi S, et al. Atrial activation during chronic atrial fibrillation in patients with isolated mitral valve disease. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:104-12.
35. 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.
36. Wu TJ, Dishy RN, Huang HLA, Blanche C, Kass RM, Trento A, et al. Simultaneous biatrial computerized mapping during permanent atrial fibrillation in patients with organic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;24 Suppl II:586.
37. Jaïs P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;106:2479-85.
38. Konings KT, Smeets JL, Penn OC, Wellens HJ, Allessie MA. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1997;95:1231-41.
39. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1994;89:1665-80.
40. Rahme MM, Cotter B, Leistad E, Subudhayangkul S, Wadhwa M, Ungab G, et al. Persistence of atrial fibrillation after its induction: importance of the duration and dispersion of atrial refractoriness and electrical remodeling. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 1999;4:113-20.
41. Lemola K, Oral H, Chugh A, Hall B, Cheung P, Han J, et al. Pulmonary vein isolation as an end point for left atrial circumferential ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1060-6.
42. Gaita F, Riccardi R, Calo L, Scaglione M, Garberoglio L, Antolini R, et al. Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation: electrophysiological findings and ablation results. *Circulation*. 1998;97:2136-45.
43. Kim KB, Rodefeld MD, Schuessler RB, Cox JL, Boineau JP. Relationship between local atrial fibrillation interval and refractory period in the isolated canine atrium. *Circulation*. 1996;94:2961-7.
44. 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;92:1588-95.
45. Sih HJ, Zipes DP, Berbari EJ, Adams DE, Olgin JE. Differences in organization between acute and chronic atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:924-31.