

Modificaciones agudas de la longitud de onda del proceso de activación auricular inducidas por la dilatación. Estudio experimental

Francisco Javier Chorro, Santiago Egea, Luis Mainar, Joaquín Cánoves, Juan Sanchis, Esteban Llavador, Vicente López-Merino y Luis Such*

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. *Departamento de Fisiología. Universidad de Valencia.

arritmias/ aurícula derecha/ conducción cardíaca/ electrofisiología

Objetivos. Estudiar en un modelo experimental las modificaciones agudas de la longitud de onda del proceso de activación auricular inducidas por la dilatación auricular.

Material y métodos. En 10 preparaciones de corazón aislado y perfundido de conejo según la técnica de Langendorff, mediante mapeo epicárdico con un electrodo múltiple se determina en la aurícula derecha la longitud de onda del proceso de activación auricular (período refractario funcional \times velocidad de conducción) y se analiza la inducibilidad de respuestas repetitivas auriculares rápidas, cuantificando su número tras 20 episodios de sobreestimulación auricular rápida. Las determinaciones se efectúan en situación basal, tras provocar dos grados de estiramiento de la pared auricular con un balón intraauricular derecho (D1 y D2), y tras suprimir la dilatación auricular.

Resultados. En el estudio basal la longitud de onda es $72,6 \pm 7,7$ mm (ciclos de 250 ms) y $54,0 \pm 5,1$ mm (ciclos de 100 ms). En el estadio D1 (incremento longitudinal de la pared auricular = $24 \pm 3\%$) la longitud de onda disminuye a $59,8 \pm 6,6$ mm (ciclos de 250 ms; $p < 0,01$) y $44,9 \pm 5,1$ mm (ciclos de 100 ms; $p < 0,01$). En el estadio D2 (incremento longitudinal de la pared auricular = $41 \pm 4\%$) la longitud de onda disminuye a $41,6 \pm 2,5$ mm (ciclos de 250 ms; $p < 0,01$ respecto al control) y $29,6 \pm 2,1$ mm (ciclos de 100 ms; $p < 0,01$ respecto al control). Tras suprimir la dilatación auricular los valores obtenidos son $65,7 \pm 8,0$ mm (ciclos de 250 ms, NS respecto al control) y $47,9 \pm 5,5$ mm (ciclos de 100 ms, NS respecto al control). La inducibilidad de respuestas repetitivas auriculares rápidas se incrementa durante la dilatación (22 episodios con más de 30 respuestas repetitivas consecutivas en D1 [$p < 0,01$] y 50 episodios en D2 [$p < 0,001$] frente a 5 episodios en control), y disminuye tras la supresión de la misma (0 episodios con más de 30 respuestas repetitivas; $p < 0,05$).

Conclusiones. En el modelo experimental utilizado la dilatación auricular aguda provoca un acortamiento de la refractariedad y una disminución de la velocidad de conducción. Ambos efectos dan lugar a una disminución de la longitud de onda del proceso de activación auricular que facilita la inducción de arritmias auriculares. Los efectos observados revierten tras suprimir la dilatación auricular.

ACUTE MODIFICATIONS IN THE WAVELENGTH OF THE ATRIAL EXCITATION PROCESS INDUCED BY STRETCHING. AN EXPERIMENTAL STUDY

Objective. An evaluation is made of the acute modifications in the wavelength of the atrial excitation process induced by atrial stretching.

Material and methods. In 10 isolated Langendorff-perfused rabbit hearts and using a multiple electrode the wavelength of the atrial activation process (functional refractory period \times conduction velocity) was determined in the right atrium. An analysis was also made of the inducibility of rapid repetitive atrial responses after 20 episodes of atrial burst pacing. Measurements were made under control conditions, after inducing two degrees of atrial wall stretch (D1 and D2), and following the suppression of atrial dilatation.

Results. Under control conditions the wavelength was 72.6 ± 7.7 mm (250 ms cycle) and 54.0 ± 5.1 mm (100 ms cycle). In D1 (mean longitudinal increase in atrial wall length = $24 \pm 3\%$) the wavelength shortened, with values of 59.8 ± 6.6 mm (250 ms cycle; $p < 0.01$) and 44.9 ± 5.1 mm (100 ms cycle; $p < 0.01$). In D2 (mean longitudinal increase in atrial wall length = $41 \pm 4\%$) the wavelength also shortened significantly, with values of 41.6 ± 2.5 mm (250 ms cycle; $p < 0.01$ vs control) and 29.6 ± 2.1 mm (100 ms cycle; $p < 0.01$ vs control). After suppressing atrial dilatation the wavelength was 65.7 ± 8.0 mm (250 ms cycle, NS vs control) and 47.9 ± 5.5 mm

Correspondencia: Dr. F.J. Chorro.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.

Recibido el 17 de marzo de 1998.

Aceptado para su publicación el 9 de junio de 1998.

(100 ms cycle; NS vs control). The inducibility of rapid repetitive atrial responses increased during dilatation (22 episodes with over 30 consecutive repetitive responses in D1 [$p < 0.01$], 50 episodes in D2 [$p < 0.001$] vs 5 episodes under control conditions), and diminished after suppressing atrial dilatation (0 episodes with over 30 consecutive repetitive responses; $p < 0.05$).

Conclusions. In the experimental model used, acute atrial dilatation produced a shortening in refractoriness and a decrease in conduction velocity. Both effects shortened the wavelength of the atrial activation process, facilitating the induction of atrial arrhythmias. The effects observed reverted upon suppressing atrial dilatation.

Key words: Atrial stretch. Cardiac electrophysiology. Refractoriness. Conduction velocity. Wavelength. Arrhythmias.

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 874-883)

INTRODUCCIÓN

La dilatación auricular se asocia a diversos tipos de arritmias auriculares, hecho observado tanto en la clínica como en trabajos experimentales¹⁻¹⁰. Se han relacionado varios factores con la mayor inducibilidad de arritmias bajo condiciones de estiramiento auricular, entre ellos los cambios electrofisiológicos y estructurales que se producen en el miocardio auricular^{1,11}. Entre las alteraciones electrofisiológicas producidas por la dilatación auricular se ha descrito el acortamiento de la refractariedad^{6,10,12}, pero también la prolongación de la misma o el incremento heterogéneo de las diferencias en la refractariedad^{7,13,14}, así como la ausencia de variaciones en la duración de los potenciales de acción de las células miocárdicas^{11,15}, o el acortamiento de los mismos y de los potenciales de acción monofásicos^{9,10}.

Mientras que en la mayoría de los trabajos en los que se ha abordado el estudio de los efectos electrofisiológicos del estiramiento auricular se han analizado las modificaciones de la refractariedad o de la duración de los potenciales de acción o de los potenciales monofásicos miocárdicos, son pocos los trabajos en los que se han estudiado de manera sistemática los efectos sobre la velocidad de conducción y sobre la longitud de onda del proceso de activación auricular, parámetros que pueden aportar información adicional sobre la arritmogénesis del estiramiento auricular. La longitud de onda del proceso de activación miocárdico^{16,17} se define como la distancia recorrida por la onda de despolarización durante un tiempo igual a la duración del período refractario^{17,18} y se ha demostrado la estrecha relación existente entre el acortamiento de

este parámetro y la inducibilidad de arritmias auriculares^{16,17,19}. En el presente trabajo se utiliza un modelo experimental con corazones aislados y perfundidos de conejo para estudiar las variaciones de la longitud de onda del proceso de activación auricular y de la inducibilidad de arritmias auriculares provocadas por la dilatación auricular aguda.

MATERIAL Y MÉTODOS

Preparación experimental

Se han estudiado diez preparaciones de corazón aislado y perfundido de conejos de raza California (peso medio = $2,8 \pm 0,4$ kg). Tras la heparinización y extracción del corazón se ha sumergido en Tyrode frío (4°C). Una vez aislada la aorta se ha conectado a un sistema de Langendorff con el objeto de perfundir retrógradamente al corazón con Tyrode a una presión de 60 mmHg y una temperatura de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. La composición milimolar de la solución perfundida ha sido: NaCl 130; NaHCO_3 24,2; KCl 4,7; CaCl_2 2,2; NaH_2PO_4 1,2; MgCl_2 0,6, y glucosa 12. La oxigenación se ha efectuado con una mezcla de O_2 (95%) y CO_2 (5%).

Se ha introducido un catéter balón de látex en la aurícula derecha a través del orificio de la vena cava superior. Inicialmente se ha rellenado con 0,3 ml de suero salino a 37°C para mantener el balón en la cavidad auricular y para desplegar ligeramente la pared libre auricular permitiendo así situar correctamente los electrodos. Se han registrado los electrogramas auriculares epicárdicos mediante una placa-electrodo ($1,5 \times 1,5$ cm) compuesta por 121 electrodos unipolares (diámetro = 0,125 mm, distancia interelectrodo = 1 mm) situada en la pared libre auricular derecha haciendo coincidir la parte posterior de la placa con el borde anterior del *sulcus terminalis*, de tal modo que el electrodo múltiple abarcaba la porción media y superior de la pared libre sin incluir la zona de la orejuela derecha y la porción inferior de dicha pared (fig. 1). El electrodo indiferente ha sido una lámina de plata de 4×6 mm situada sobre la aorta. Se han colocado dos electrodos bipolares de registro adicionales (diámetro = 0,125 mm, distancia interelectrodo = 1 mm) en la zona del haz de Bachmann y en la pared lateral del ventrículo derecho. La estimulación auricular se ha efectuado con un electrodo bipolar (diámetro = 0,125 mm, distancia interelectrodo = 1 mm) situado en la zona superior de la placa-electrodo. La estimulación se ha realizado con un estimulador GRASS S88 provisto de unidad de aislamiento de estímulos (SIU5). Los estímulos han sido impulsos rectangulares con una duración de 2 ms e intensidad doble del umbral diastólico. Los registros se han obtenido con un sistema de mapeo de la actividad eléctrica cardíaca (MAPTECH). Los electrogramas se han amplificado y filtrado (ganancia de 300 a 500, fil-

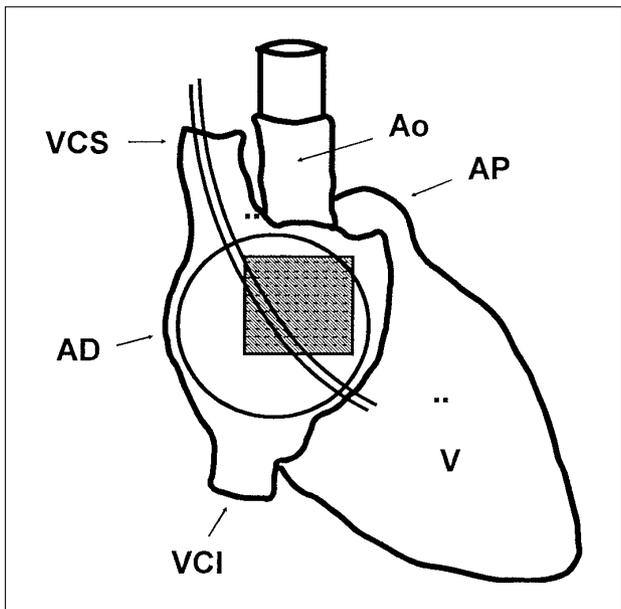


Fig. 1. Representación esquemática de la situación de la placa-electrodo en la preparación experimental utilizada; AD: aurícula derecha; Ao: aorta; AP: arteria pulmonar; V: ventrículos; VCI: vena cava inferior; VCS: vena cava superior.

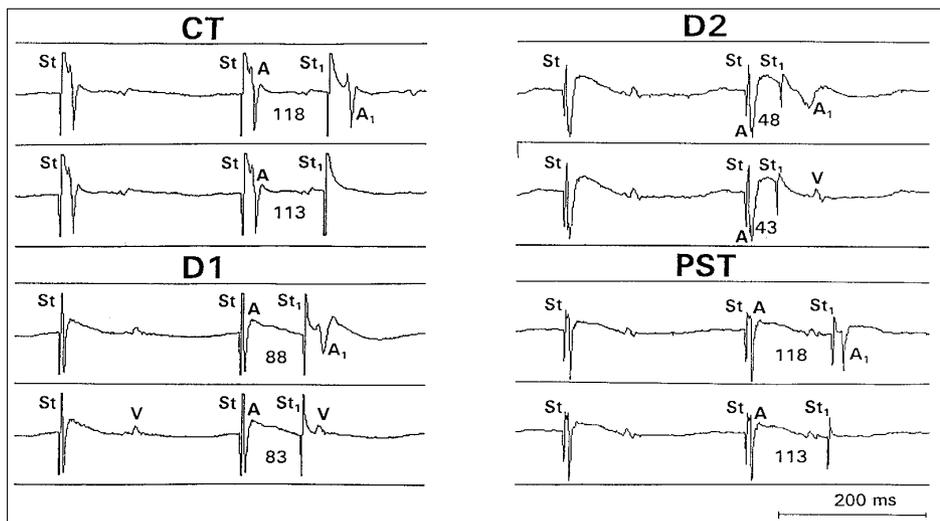
tros de 1-500 Hz) y se han multiplexado realizando una conversión AD con una frecuencia de muestreo de 1 kHz. Los datos obtenidos a lo largo de cada experimento se han almacenado en soporte magnético para su análisis posterior.

Protocolo experimental

Treinta minutos después de situar los electrodos se ha aplicado el test del extraestímulo auricular a dos ciclos básicos (250 y 100 ms). El extraestímulo se ha

emitido cada vez tras 12 estímulos del tren básico disminuyendo el intervalo de acoplamiento en escalones de 5 ms desde 150 ms hasta alcanzar el período refractario efectivo auricular. A continuación se han emitido 20 trenes de estímulos de 2 s de duración (intensidad doble del umbral diastólico y frecuencia de 50 Hz) con el objeto de determinar las respuestas repetitivas auriculares rápidas inducidas tras cada episodio de sobreestimulación rápida auricular. El intervalo de tiempo entre el final de un episodio de sobreestimulación o de las respuestas repetitivas inducidas por el mismo y el siguiente episodio ha sido de cuatro segundos. El número total de episodios de sobreestimulación en los diez experimentos ha sido de 200 en la fase basal o de control y de 200 en cada uno de los estadios que se describen a continuación. Tras realizar el estudio electrofisiológico control se ha repetido en tres ocasiones más: a) tras añadir al balón intraauricular 0,6 ml de suero salino a 37 °C (estadio D1); b) tras añadir 0,6 ml más de suero salino a 37 °C al volumen previamente existente en el balón (volumen total 1,5 ml, estadio D2), y c) tras extraer 1,2 ml del catéter balón dejándolo con el volumen inicial (0,3 ml). El inflado del balón en cada estadio se ha realizado gradualmente, añadiendo el volumen a lo largo de 20 segundos y el protocolo electrofisiológico se ha efectuado una vez transcurridos cinco minutos tras modificar el volumen del balón. En la fase de control, en los estadios D1 y D2 y tras suprimir la dilatación auricular se ha determinado con un compás la distancia existente entre dos puntos fijos marcados en la parte superior e inferior de la pared auricular derecha (eje vertical) y otros dos marcados en la parte izquierda y derecha de la pared auricular (eje horizontal) con el objeto de cuantificar el incremento longitudinal obtenido en ambas direcciones durante los dos estadios de dilatación auricular.

Fig. 2. Períodos refractarios efectivos de la aurícula derecha determinados en cada una de las fases del experimento número 1 (ciclo básico = 250 ms). En la fase basal o de control (CT) el período refractario es 113 ms (St-St₁ sin captura auricular = 113 ms; St-St₁ con captura auricular = 118 ms; A-A₁ = 131 ms). Tras la dilatación auricular el período refractario efectivo se acorta en el estadio D1 (St-St₁ sin captura auricular = 83 ms; St-St₁ con captura auricular = 88 ms; A-A₁ = 106 ms) y en el estadio D2 (St-St₁ sin captura auricular = 43 ms; St-St₁ con captura auricular = 48 ms; A-A₁ = 74 ms); volviendo a valores similares a los obtenidos en el control tras suprimir la dilatación auricular (PST) (St-St₁ sin captura auricular = 113 ms; St-St₁ con captura auricular = 118 ms; A-A₁ = 126 ms). A₁: electrograma auricular inducido por el extraestímulo; St: estímulo del tren básico; St₁: extraestímulo; V: electrograma ventricular.



Parámetros analizados y cálculos estadísticos

Se han determinado los períodos refractarios auriculares con ciclos básicos de 250 y 100 ms durante la fase inicial (control), en los estadios D1 y D2 y tras suprimir la dilatación auricular (fig. 2). El período refractario efectivo auricular se ha definido como el máximo intervalo de acoplamiento del extraestímulo sin captura auricular. El período refractario funcional auricular se ha definido como el intervalo mínimo entre la despolarización auricular inducida por el tren básico y la inducida por el extraestímulo. Se ha determinado la velocidad de conducción para ciclos de 250 y 100 ms en cada estadio mediante la construcción de los mapas de activación epicárdicos correspondientes a la pared auricular situada bajo el electrodo múltiple. El tiempo de activación en cada electrodo se ha determinado identificando el momento de máxima pendiente negativa del electrograma auricular²⁰ y las isócronas se han construido manualmente. La velocidad de conducción se ha determinado dividiendo una distancia fija (4 mm) por el intervalo entre los tiempos de activación local de dos electrodos separados por esta distancia y situados en la dirección del frente de activación indicada por las isócronas (fig. 3). La longitud de onda, definida como la distancia recorrida por la onda de des-polarización durante la duración de su período refractario, se ha calculado como el producto del período refractario funcional por la velocidad de conducción, determinados ambos para cada ciclo básico (250 o 100 ms). Las respuestas repetitivas auriculares rápidas inducidas tras cada episodio de sobreestimulación (fig. 4) se han definido como la sucesión de dos o más respuestas auriculares con ciclos menores de 150 ms y patrones de activación distintos al sinusal. Se ha contabilizado el número de activaciones auriculares consecutivas tras cada uno de los episodios de sobreestimulación con el objeto de clasificar cada episodio en función del número de respuestas inducidas. Los datos cuantitativos se presentan como promedios \pm error estándar de la media. Las comparaciones entre los valores medios se han efectuado mediante el análisis de la variancia (ANOVA) para medidas repetidas. Para comparar variables discretas se ha utilizado el test de la χ^2 . Se han considerado significativas las diferencias cuando el valor de p ha sido inferior a 0,05.

RESULTADOS

En el estadio D1 la dilatación auricular con el catéter-balón ha dado lugar a un incremento medio de la longitud de la pared auricular determinada en los ejes vertical y horizontal del $21 \pm 2\%$ y del $26 \pm 5\%$, respectivamente. En el estadio D2 el incremento ha sido del $39 \pm 3\%$ y del $44 \pm 6\%$, respectivamente. En cada estadio las diferencias entre los incrementos determinados en ambos ejes no han sido estadísticamente sig-

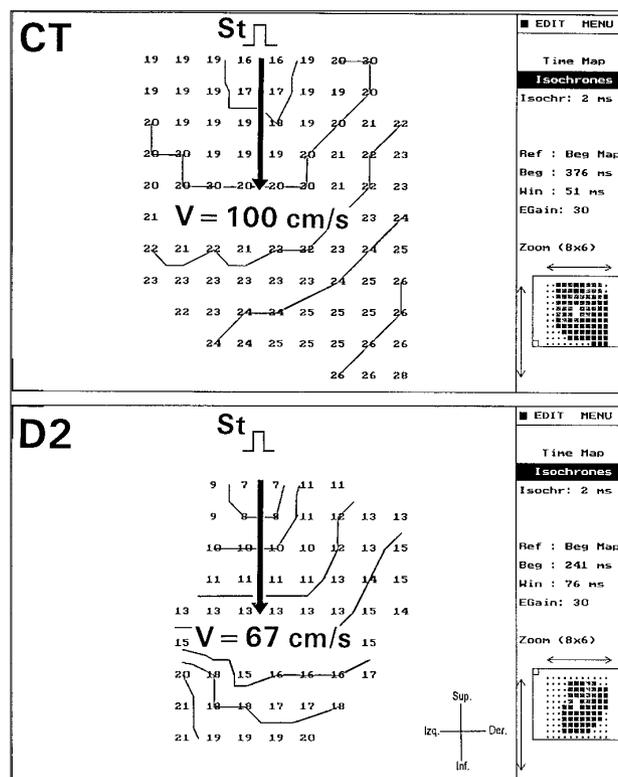


Fig. 3. Mapas de activación correspondientes a la fase de control (CT) y al segundo grado de dilatación auricular (D2) en el mismo experimento que en la figura 2 (ciclo básico = 250 ms). Las isócronas se han construido a intervalos de 2 ms y St indica el lugar en donde son aplicados los estímulos. La velocidad de conducción (V) en el control es de 100 cm/s (4 mm/4 ms) y en el estadio D2 es de 67 cm/s (4 mm/6 ms).

nificativas. Considerando conjuntamente ambos ejes el incremento longitudinal medio en el estadio D1 ha sido del $24 \pm 3\%$ y en el estadio D2 ha sido del $41 \pm 4\%$.

Modificaciones de la refractariedad, de la velocidad de conducción y de la longitud de onda inducidas por la dilatación auricular

En la tabla 1 se exponen los promedios de los períodos refractarios efectivos y funcionales y de la velocidad de conducción determinados durante el estudio inicial, en los estadios D1 y D2, y tras suprimir la dilatación auricular. Tras la dilatación se observa una reducción de los períodos refractarios que es estadísticamente significativa en D1 y D2 para ambos ciclos de estimulación, así como una reducción significativa de la velocidad de conducción en D2.

En la misma tabla se recogen los promedios de la longitud de onda del proceso de activación auricular determinados durante el control, en los estadios D1 y D2 y tras suprimir la dilatación. La longitud de onda disminuye significativamente en los estadios D1 y D2 para ambos ciclos de estimulación y las diferencias

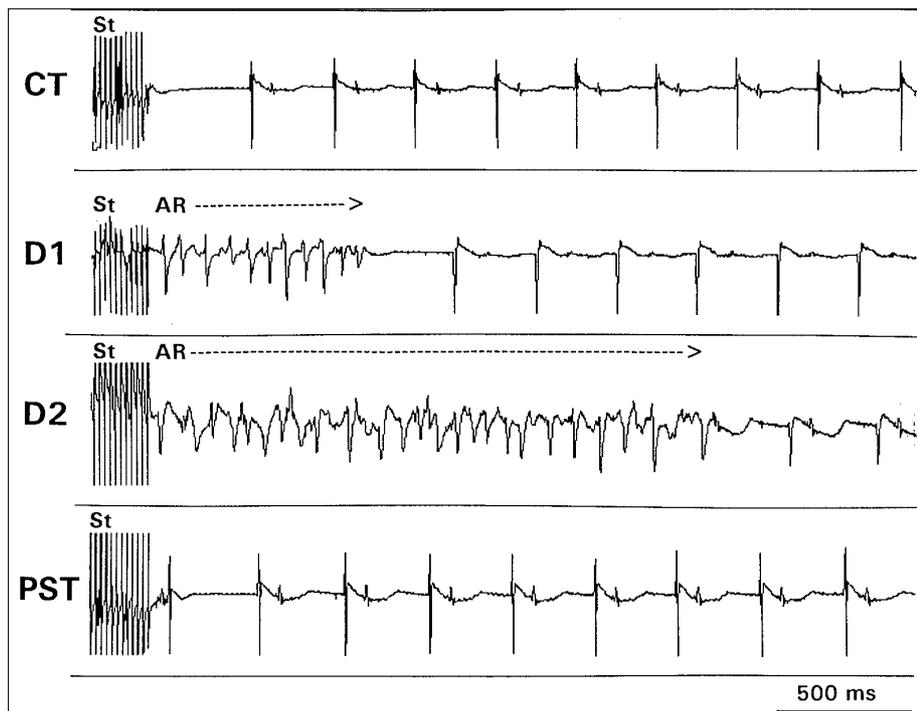


Fig. 4. Registros obtenidos en el experimento número 1 con uno de los electrodos, tras uno de los 20 episodios de sobreestimulación auricular rápida (St) aplicados en cada una de las fases del experimento. En los estadios D1 y D2 se inducen respuestas auriculares repetitivas rápidas (AR) mientras que no se induce este tipo de respuestas en la fase de control o tras suprimir la dilatación auricular.

con respecto al control desaparecen tras suprimir la dilatación auricular. Así, en la fase de control la longitud de onda estimada es $72,6 \pm 7,7$ mm (ciclo 250 ms) y $54,0 \pm 5,1$ mm (ciclo 100 ms) y los valores obtenidos en el estadio D2 son $41,6 \pm 2,5$ mm (ciclo 250 ms) ($p < 0,01$) y $29,6 \pm 2,1$ mm (ciclo 100 ms) ($p < 0,01$).

Respuesta auricular a la sobreestimulación auricular rápida

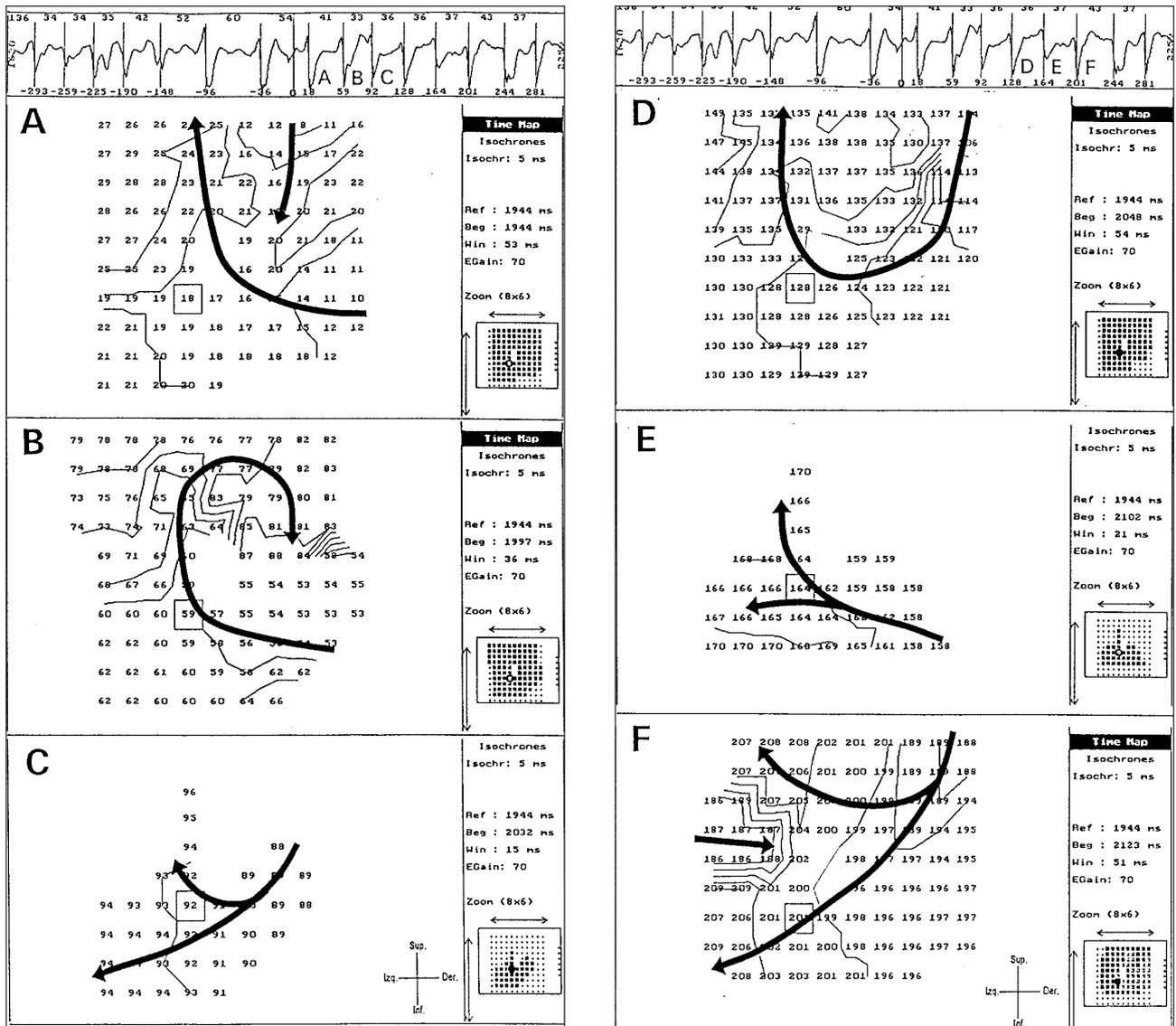
Se ha contabilizado el número de episodios de sobreestimulación que han inducido un número igual o mayor de 30 respuestas auriculares rápidas consecutivas. Se ha establecido arbitrariamente el límite de 30 respuestas repetitivas consecutivas para indicar una mayor inducibilidad de arritmias auriculares ya que solamente se han obtenido 5 respuestas de este tipo en la fase de control, que representa un 2,5% del total de 200 episodios analizados en esta fase. El número de experimentos en los que se han observado episodios con respuestas repetitivas consecutivas en número igual o mayor de 30 ha sido de 2 en la fase de control (5 episodios con este tipo de respuestas, promedio de $0,5 \pm 0,3$ episodios por experimento), 5 experimentos en el estadio D1 (22 episodios, promedio de $2,2 \pm 1,5$ por experimento), 8 experimentos en el estadio D2 (50 episodios, promedio de $5,0 \pm 2,0$ por experimento), y ninguno tras la supresión de la dilatación. El número de episodios con 30 o más respuestas repetitivas ha sido significativamente mayor en los estadios D1 ($p < 0,01$) y D2 ($p < 0,001$). Se han separado las longitudes de onda correspondientes a cualquiera de los estadios

TABLA 1
Parámetros electrofisiológicos (media \pm ES) obtenidos con ciclos básicos de 250 y 100 ms durante el control (CT) durante los estadios D1 y D2 y tras suprimir la dilatación auricular (Post)

| | CT | D1 | D2 | Post |
|------------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|----------------|
| Período refractario efectivo (ms) | | | | |
| Ciclo 250 | 79 ± 6 | $69 \pm 6^*$ | $56 \pm 4^{**}$ | 78 ± 5 |
| Ciclo 100 | 67 ± 5 | $56 \pm 5^*$ | $48 \pm 2^{**}$ | 59 ± 4 |
| Período refractario funcional (ms) | | | | |
| Ciclo 250 | 98 ± 5 | $88 \pm 4^*$ | $76 \pm 5^*$ | 97 ± 5 |
| Ciclo 100 | 83 ± 5 | $71 \pm 3^{**}$ | $66 \pm 2^{**}$ | 73 ± 3 |
| Velocidad de conducción (cm/s) | | | | |
| Ciclo 250 | $73,3 \pm 4,4$ | $66,8 \pm 5,1$ | $55,2 \pm 3,1^{**}$ | $67,1 \pm 5,4$ |
| Ciclo 100 | $64,5 \pm 3,8$ | $62,0 \pm 4,9$ | $46,1 \pm 3,8^*$ | $64,4 \pm 5,0$ |
| Longitud de onda (mm) | | | | |
| Ciclo 250 | $72,6 \pm 7,7$ | $59,8 \pm 6,6^{**}$ | $41,6 \pm 2,5^{**}$ | $65,7 \pm 8,0$ |
| Ciclo 100 | $54,0 \pm 5,1$ | $44,9 \pm 5,1^{**}$ | $29,6 \pm 2,1^{**}$ | $47,9 \pm 5,5$ |

N = 10. Diferencias significativas con respecto al control: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

de cada experimento en los que se inducen respuestas repetitivas auriculares rápidas en número igual o mayor de 30 (2 en la fase de control, 5 en D1 y 8 en D2) de aquellas que corresponden a estadios de cada experimento en los que no se inducen este tipo de respuestas, con el objeto de analizar si existen diferencias significativas. Se ha observado que la longitud de onda cuando se induce este tipo de respuestas es significativamente menor: $37,1 \pm 4,4$ frente a $47,9 \pm 3,2$ mm ($p < 0,02$).



Figs. 5 y 6. Mapas de activación consecutivos obtenidos en el experimento número 2 durante uno de los episodios de respuestas repetitivas auriculares rápidas inducidos mediante sobreestimulación durante el estadio D2. En los electrogramas registrados con el electrodo indicado con un cuadrado se observan los ciclos a los que corresponden los mapas de activación (A a F). La duración de cada una de las ventanas de tiempo (Win) varía con el objeto de que no se representen dos activaciones sucesivas en la misma zona. La referencia (0) de los tiempos de activación indicados en los mapas se señala en el registro situado en la parte superior de la figura (para más explicaciones, véase el texto).

En las figuras 5 y 6 se exponen los mapas de activación consecutivos obtenidos en uno de los experimentos (número 2) durante uno de los episodios de respuestas repetitivas auriculares rápidas inducidos por la sobreestimulación en el estadio D2. En A, el frente de activación entra por la derecha, cruzando la zona abarcada por el electrodo con una dirección hacia la izquierda y hacia arriba. Simultáneamente, otro frente de activación entra desde la zona superior. La ventana de tiempo correspondiente al ciclo B refleja la entrada de otro frente de activación desde la derecha, que reentra en esta zona tras girar alrededor de la zona central del electrodo, tal como queda reflejado en los

mapas B y C. En la figura 7 se observan los electrogramas auriculares obtenidos en el mapa B que corresponden a la reentrada del frente de activación alrededor de la parte central del electrodo. El mapa D de la figura 6 recoge la entrada de un frente de activación desde el vértice superior derecho, que gira hacia arriba y hacia la izquierda. En el mapa E se observa la entrada de otro frente de activación desde la derecha que se bloquea al alcanzar la zona previamente activada en el mapa D, y en el mapa F se expone otro frente de activación adicional que entra desde arriba y a la derecha, bifurcándose al alcanzar la zona previamente activada desde la izquierda.

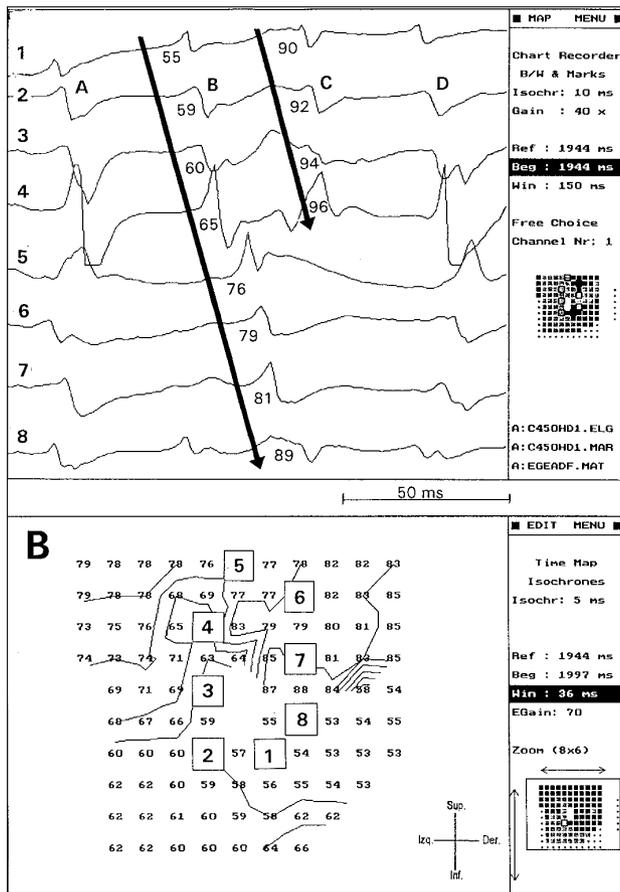


Fig. 7. Electrogramas auriculares obtenidos en los lugares 1 a 8 indicados en el mapa B, en los que se observa la reentrada del frente de activación alrededor de la parte central del electrodo durante esta ventana de tiempo.

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos del presente estudio son: a) en el modelo experimental utilizado la dilatación auricular aguda provoca un acortamiento de la refractariedad y una disminución de la velocidad de conducción; b) ambos efectos dan lugar a una disminución de la longitud de onda del proceso de activación auricular que facilita la inducción de arritmias auriculares, y c) los efectos observados revierten tras suprimir la dilatación auricular.

Efectos de la dilatación sobre la refractariedad auricular

Los efectos de la dilatación sobre la refractariedad miocárdica han sido estudiados por diversos autores con resultados divergentes. En el miocardio ventricular y utilizando corazones aislados y perfundidos de conejo en los que se efectúa la dilatación mediante un balón intraventricular Reiter et al²¹ y Zabel et al²² han descrito una disminución de los períodos refractarios

efectivos y de la duración de los potenciales de acción monofásicos. En modelos caninos estudiados in vivo en los que se eleva la presión auricular derecha mediante sobrecarga de volumen se ha observado un aumento de la refractariedad auricular^{7,8,13} y un aumento en la dispersión de los períodos refractarios auriculares¹³. Por otra parte, Boyden et al¹¹, en modelos caninos de dilatación auricular crónica, no han observado variaciones en la duración de los potenciales de acción, y otros autores⁶, al estudiar los efectos de la dilatación auricular aguda, han descrito un acortamiento del período refractario auricular. Calkins et al¹², variando el intervalo auriculoventricular, indujeron incrementos agudos de la presión auricular que acortaron los períodos refractarios auriculares, mientras que Klein et al¹⁴ observaron que el aumento de la presión auricular alargaba el período refractario auricular. Nazir y Lab⁹, en corazones aislados de cobaya, produjeron un estiramiento transitorio inflando un catéter balón intraauricular que produjo un descenso en la duración de los potenciales de acción monofásicos medidos al 50% de la repolarización y un incremento en la duración medido al 90% de la repolarización debido a la presencia de pospotenciales precoces. Recientemente, Ravelli y Allesie¹⁰, en corazones de conejo aislados y perfundidos, han observado que al aumentar la presión auricular se producía un acortamiento de los períodos refractarios efectivos y una disminución de la duración de los potenciales de acción monofásicos que se correlacionaba con el acortamiento de la refractariedad auricular. Estos autores han demostrado que el período refractario auricular derecho se acortaba progresivamente al incrementar gradualmente la presión auricular. Sin embargo, en la aurícula izquierda el período refractario se acortaba sólo cuando la presión auricular era superior a un determinado nivel. En el presente estudio se ha observado también la reducción de la refractariedad producida por la dilatación auricular derecha. La reducción ha sido estadísticamente significativa en los estadios D1 y D2. Las discrepancias con respecto a los resultados obtenidos por otros autores en modelos experimentales in vivo en los que se describe un incremento de la refractariedad al aumentar la presión auricular pueden ser debidas a las características de la sobrecarga auricular efectuada y a los reflejos neurohumorales, que en los estudios in vivo pueden modular o modificar los efectos directos de la dilatación sobre el miocardio auricular. De hecho, en los estudios efectuados en corazones aislados se ha descrito generalmente una disminución de los períodos refractarios o de la duración de los potenciales de acción monofásicos durante la dilatación^{9,10,21,22}, mientras que en los estudios efectuados con animales íntegros se ha descrito tanto un aumento de la refractariedad^{7,8,13,14}, como la ausencia de variaciones¹¹ o el acortamiento de los períodos refractarios^{6,12}.

Efectos de la dilatación sobre la velocidad de conducción auricular

Son escasos los trabajos en los que se ha abordado la cuantificación de las modificaciones de la velocidad de conducción del proceso de activación miocárdica por efecto de la dilatación o el estiramiento y los resultados no han sido coincidentes. Penefsky y Hoffman²³, en músculo papilar de gatos y en tiras auriculares de diferentes especies animales, comprobaron que la velocidad de conducción disminuía al sobrepasar una longitud óptima definida como la longitud a la que se registraba la máxima tensión contráctil. Reiter et al^{21,24}, en el corazón aislado de conejo observaron que la velocidad de conducción, definida a partir del tiempo de conducción entre los electrodos de estimulación y registro situados en ambos ventrículos, no se modificó por la dilatación de la cavidad ventricular con un balón relleno de líquido. Posteriormente, estos mismos autores²⁵, en una capa fina de miocardio, obtenida mediante enfriamiento en corazones de conejo perfundidos, determinaron la velocidad de conducción mediante mapeo de la excitación epicárdica, definiéndola como la distancia recorrida por unidad de tiempo en una dirección normal a las isócronas. Observaron también que este parámetro no se vio influido por la dilatación del ventrículo izquierdo. Solti et al⁶ y Sideris et al^{7,8} evaluaron el tiempo de conducción interauricular mediante registro simultáneo de los electrogramas auriculares derecho e izquierdo y observaron que este intervalo aumentaba al dilatar la aurícula en un modelo canino. En el presente trabajo se ha determinado la velocidad de conducción mediante mapeo del proceso de activación auricular y se la ha definido en los mapas de activación como la distancia recorrida por unidad de tiempo en una dirección normal a las isócronas, igual que Reiter et al²⁵ en el miocardio ventricular. Hemos observado que la dilatación producida por un balón intraauricular produce una disminución de la velocidad de conducción que, al igual que ha sucedido con la refractariedad miocárdica, ha alcanzado significación estadística en el grado mayor de dilatación auricular aplicado en el protocolo experimental. Tras suprimir la dilatación no se han observado diferencias significativas con respecto a los controles efectuados en situación basal, aunque la recuperación en algunos experimentos no ha sido total quedando los valores entre los basales y los obtenidos en el estadio D1. En el modelo de Ravelli y Allessie¹⁰, la recuperación es total a los tres minutos de suprimir la dilatación. Es posible que las diferencias en cuanto al grado de recuperación se deban a las características de la sobrecarga auricular aplicada en ambos modelos experimentales, que en el trabajo de Ravelli se realiza incrementando la presión de llenado intraauricular con Tyrode.

Modificaciones de la longitud de onda producidas por la dilatación auricular aguda

La inducibilidad de arritmias basadas en circuitos reentrantes determinados funcionalmente se relaciona, entre otros factores, con la longitud de onda del proceso de activación, como ha sido demostrado por Smeets et al¹⁶ y Rensma et al¹⁷. La inducción de respuestas repetitivas auriculares se ha relacionado con retrasos en la conducción intraauricular y con el acortamiento de la refractariedad auricular provocados por el aumento de la frecuencia de estimulación²⁶. En preparaciones experimentales en las que se acorta la refractariedad auricular mediante estimulación vagal, administración de acetilcolina o metacolina, sobreestimulación auricular persistente o dilatación auricular, se ha observado un efecto favorecedor de la inducción de arritmias auriculares, especialmente la fibrilación auricular^{10,27-30}, que se ha atribuido a la facilitación de la coexistencia de las ondas de activación simultáneas que sustentan el proceso fibrilatorio¹⁰. La masa miocárdica disponible para albergar los frentes de activación reentrantes es otro de los factores que influyen en la inducibilidad y mantenimiento de este tipo de arritmias, como ha sido descrito en diversos trabajos^{31,32}. En el presente trabajo hemos observado que la dilatación auricular aguda produce un acortamiento de la longitud de onda que se debe no sólo a los efectos sobre la refractariedad auricular sino también a la disminución de la velocidad de conducción. Ambos efectos se han sumado produciendo la reducción de la longitud de onda y se han acompañado de un aumento en la inducibilidad de arritmias auriculares. El acortamiento de la longitud de onda originado por la dilatación auricular aguda ha sido reversible, al igual que el incremento de la inducibilidad de arritmias auriculares, de tal modo que al suprimir la dilatación la refractariedad, la velocidad de conducción y la longitud de onda han presentado valores similares a los obtenidos en situación control y ha vuelto a disminuir la inducibilidad de arritmias auriculares. Ravelli y Allessie¹⁰ han descrito la reversibilidad de las modificaciones de la refractariedad producidas por la dilatación auricular derecha en el corazón aislado de conejo y han señalado que este fenómeno explica la detención de arritmias como la fibrilación auricular, desencadenadas durante la dilatación auricular y que ceden al suprimirla.

Mecanismos implicados en los efectos electrofisiológicos de la dilatación auricular

Los cambios mecánicos pueden modificar la actividad eléctrica de las células miocárdicas. Este fenómeno ha sido definido como el *feedback* mecanoeléctrico^{33,34} y ha sido relacionado con la existencia de canales activados por el estiramiento en la membrana celular³⁴⁻³⁷, de tal modo que los cambios de fuerza y

longitud en las células miocárdicas dan lugar a modificaciones en los flujos iónicos transmembrana y a variaciones en el potencial de acción celular^{33,34,37}. En células miocárdicas auriculares se ha observado que los cambios eléctricos inducidos mecánicamente aparecen tanto en la fase precoz de la repolarización como en la tardía. Se ha descrito un aumento de la velocidad de repolarización^{9,10} durante la fase precoz pero también la producción de pospotenciales relacionados con una corriente de entrada despolarizante⁹, y se han referido los efectos del bloqueo de los canales activados por el estiramiento sobre la inducibilidad de arritmias tanto auriculares como ventriculares, demostrando así la modulación de los efectos del estiramiento por agentes bloqueantes como la estreptomicina o el gadolinio^{9,15,38,39}. Aunque los mecanismos implicados en la producción de arritmias inducidas por estiramiento no se han dilucidado y probablemente están implicados varios factores, la reducción de la refractariedad y de la velocidad de conducción y la reducción concomitante de la longitud de onda explicarían los efectos facilitadores de la inducción o la perpetuación de arritmias, como se ha observado en el presente trabajo.

CONCLUSIONES

1. En el modelo experimental utilizado la dilatación auricular aguda provoca un acortamiento de la refractariedad auricular y una disminución de la velocidad de conducción auricular.

2. La disminución de la refractariedad y de la velocidad de conducción auriculares provocadas por la dilatación auricular implican una disminución de la longitud de onda del proceso de activación auricular y un aumento en la inducibilidad de arritmias auriculares.

3. Los efectos observados tras la dilatación auricular aguda en el modelo experimental utilizado revierten tras suprimir la dilatación.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen a César Avellaneda su asistencia técnica en la preparación de los electrodos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bayley GWH, Braniff BA, Hancock EW, Cohn KE. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med* 1968; 69: 13-20.
2. Davies MJ, Pomerance A. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J* 1972; 34: 520-525.
3. Janse MJ. Why does atrial fibrillation occur? *Eur Heart J* 1997; 18 (Supl C): C12-C18.
4. Manyari DE, Patterson C, Johnson D, Melendez L, Kostuk WJ, Cape RDT. Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: correlation with left atrial size and left ventricular mass. *Am Heart J* 1990; 119: 1.069-1.076.

5. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 89: 724-730.
6. Solti F, Vecsey T, Kékesi V, Juhász-Nagy A. The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 882-886.
7. Sideris DA, Toumanidis ST, Thodorakis M, Kostopoulos K, Tselepatiotis E, Langoura C et al. Some observations on the mechanism of pressure related atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1994; 15: 1.585-1.589.
8. Sideris DA, Toumanidis ST, Tselepatiotis E, Kostopoulos K, Stringly T, Kitsiou T et al. Atrial pressure and experimental atrial fibrillation. *PACE* 1995; 18: 1.679-1.685.
9. Nazir SA, Lab MJ. Mechanoelectric feedback and atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 52-61.
10. Ravelli F, Allessie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation* 1997; 96: 1.686-1.695.
11. Boyden PA, Tilley LP, Pham TD, Liu SK, Fenoglio JJ Jr, Wit AL. Effects of left atrial enlargement on atrial transmembrane potentials and structure in dogs with mitral valve fibrosis. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1.896-1.908.
12. Calkins H, Rafel E, Kalbfleisch S, Langberg J, Morady F. Effects of an acute increase in atrial pressure on atrial refractoriness in humans. *PACE* 1992; 15: 1.674-1.680.
13. Satoh T, Zipes DP. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 833-842.
14. Klein LA, Miles WM, Zipes DP. Effect of atrioventricular interval during pacing or reciprocating tachycardia on atrial size, pressure and refractory period: contraction-excitation feedback in human atrium. *Circulation* 1990; 82: 60-68.
15. Tavi P, Laine M, Weckström M. Effect of gadolinium on stretch-induced changes in contraction and intracellularly recorded action and afterpotentials of rat isolated atrium. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 407-413.
16. Smeets JLRM, Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. The wavelength of the cardiac impulse and reentrant arrhythmias in isolated rabbit atrium. The role of heart rate, autonomic transmitters, temperature, and potassium. *Circ Res* 1986; 58: 96-108.
17. Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Schalij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988; 62: 395-410.
18. Wiener 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: 205-265.
19. Lammers WJ, Kirchhof C, Bonke FI, Allessie MA. Vulnerability of rabbit atrium to reentry by hypoxia. Role of inhomogeneity in conduction and wavelength. *Am J Physiol* 1992; 262: H47-H55.
20. Kirchhof CJHJ, Chorro FJ, Scheffer GJ, Brugada J, Konings KTS, Zetelaki Z et al. Regional entrainment of atrial fibrillation studied by high-resolution mapping in open-chest dogs. *Circulation* 1993; 88: 736-749.
21. Reiter MJ, Synhorst DP, Mann DE. Electrophysiological effects of acute ventricular dilatation in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 1988; 62: 554-562.
22. Zabel M, Portnoy S, Franz MR. Effect of sustained load on dispersion of ventricular repolarization and conduction time in the isolated intact rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 9-16.
23. Penefsky ZJ, Hoffman BF. Effects of stretch on mechanical and electrical properties of cardiac muscle. *Am J Physiol* 1963; 204: 433-438.
24. Reiter MJ, Mann DE, Williams GR. Interaction of hypokalemia and ventricular dilatation in isolated rabbit hearts. *Am J Physiol* 1993; 265: H1.544-H1.550.

25. Reiter MJ, Zetelaki Z, Kirchhoff CHJH, Boersma L, Allesie MA. Interaction of acute ventricular dilatation and d-Sotalol during sustained reentrant ventricular tachycardia around a fixed obstacle. *Circulation* 1994; 89: 423-431.
26. Cosfo FG, Llovet A, Vidal JM. Mechanism and clinical significance of atrial repetitive responses in man. *PACE* 1983; 6: 53-59.
27. Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. En: Zipes DP, Jalife J, editores. *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*. Nueva York: Grune & Stratton, 1985; 265-275.
28. 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: 2.235-2.244.
29. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1.954-1.968.
30. Chiou CW, Eble JN, Zipes DP. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad. *Circulation* 1997; 95: 2.573-2.584.
31. Garrey WE. The nature of fibrillary contraction of the heart: its relation to tissue mass and form. *Am J Physiol* 1914; 33: 379-414.
32. Allesie MA, Konings K, Kirchhof CJHJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996; 77: 10A-23A.
33. Lab MJ. Contraction-excitation feedback in myocardium: physiological basis and clinical relevance. *Circ Res* 1982; 50: 757-766.
34. Lab MJ. Mechanoelectric feedback (transduction) in heart: concepts and implications. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 3-14.
35. French AS. Mechanotransduction. *Annu Rev Physiol* 1992; 54: 135-152.
36. Sackin H. Mechanosensitive channels. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 333-353.
37. White E. Length-dependent mechanisms in single cardiac cells. *Exp Physiol* 1996; 81: 885-897.
38. Nazir SA, Dick DJ, Lab MJ. Mechanoelectric feedback and arrhythmia in the atrium of the isolated Langendorff-perfused guinea pig hearts and its modulation by streptomycin. *Am J Physiol* 1995; 483: 24-25P.
39. Gannier F, White E, Lacampagne A, Garnier D, Le-Guenec J. Streptomycin reverses a large stretch induced increase in intracellular calcium in isolated guinea pig ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1.193-1.198.