

## El enalapril intravenoso no evita el desarrollo de remodelado eléctrico auricular agudo secundario a estimulación rápida

Javier Moreno\*, Julián Villacastín, Nicasio Pérez-Castellano, Cristina Fernández Pérez, Ricardo Morales y Carlos Macaya

Unidad de Arritmias. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

**Introducción y objetivos.** Estudios recientes sugieren un efecto antiarrítmico de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la prevención de la fibrilación auricular. Un estudio realizado en animales sugirió que estos fármacos evitan el desarrollo del perjudicial remodelado eléctrico auricular agudo secundario a crisis de taquiarritmias auriculares. El presente estudio analiza en pacientes si el enalapril intravenoso en dosis convencionales previene el desarrollo de dicho remodelado.

**Pacientes y método.** Analizamos a 16 pacientes sin cardiopatía estructural remitidos para estudio electrofisiológico por taquicardias supraventriculares. En la fase control cuantificamos el remodelado eléctrico agudo midiendo los períodos refractarios efectivos (PRE) en ambas aurículas antes y después de 10 min de estimulación auricular rápida (250 ms). Tras la recuperación de los PRE hasta valores basales, administramos enalaprilato intravenoso (0,015 mg/kg) y repetimos la secuencia previa de mediciones y estimulación para cuantificar el remodelado en fase enalapril.

**Resultados.** En fase de control, tras la estimulación rápida se indujo una significativa reducción del 14% en los PRE derechos ( $p < 0,01$ ) y del 8% en los izquierdos ( $p < 0,01$ ) respecto a sus valores basales. En la fase enalapril, los PRE descendieron un 15% ( $p < 0,01$ ) y un 7% ( $p < 0,01$ ), respectivamente. Comparando ambas fases, no hubo diferencias significativas en el grado de remodelado ni en su evolución temporal. El número de episodios de fibrilación auricular inducidos inintencionadamente durante las mediciones de los PRE no varió de manera significativa entre ambas fases.

**Conclusiones.** El enalapril intravenoso no evita el desarrollo de remodelado eléctrico auricular agudo, no modifica su duración ni dificulta la inducción de fibrilación auricular.

**Palabras clave:** *Remodelado. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Fibrilación auricular.*

\*Javier Moreno ha recibido una beca de la Sociedad Española de Cardiología para formación en investigación posresidencia 2001.

Correspondencia: Dr. Javier Moreno.  
Hospital Clínico San Carlos. Unidad de Arritmias. Instituto Cardiovascular.  
Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: morenoj@mi.madridtel.es

Recibido el 17 de octubre de 2003.

Aceptado para su publicación 18 de febrero de 2004.

### Intravenous Enalapril Does Not Prevent Tachycardia-Induced Acute Atrial Electrical Remodeling

**Introduction and objectives.** Recent clinical studies suggest a potential antiarrhythmic role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in preventing atrial fibrillation. Studies in an animal model suggested that these drugs may prevent sustained atrial fibrillation by avoiding the occurrence of detrimental atrial electrical remodeling secondary to temporary episodes of fibrillation or atrial tachycardia. We sought to determine whether intravenous enalaprilat, administered at doses habitually used in clinical practice, prevented pacing-induced acute atrial remodeling.

**Patients and method.** We analyzed 16 patients with no structural heart disease referred for electrophysiologic study due to supraventricular tachycardia. During the control period, right and left atrial effective refractory periods (ERP) were determined before and after a 10-minute period of rapid atrial pacing (250 ms) to quantitatively assess pacing-induced shortening of the ERP. After full recovery, a bolus dose of enalaprilat (0.015 mg/kg) was infused and the measurement and stimulation procedure repeated to quantify remodeling after enalaprilat administration.

**Results.** In the control period, rapid pacing induced a significant 14% reduction ( $P < .01$ ) in right atrial ERP and an 8% decrease ( $P < .01$ ) in left atrial ERP as compared to baseline values. In the enalaprilat period, rapid pacing significantly reduced ERP by 15% in the right chamber ( $P < .01$ ) and 7% in the left chamber ( $P < .01$ ). There was no significant difference in the extent or time course of ERP shortening between the control and enalaprilat periods. The number of unintentionally induced atrial fibrillation episodes did not differ significantly between the two periods.

**Conclusions.** Intravenous enalapril does not avoid the occurrence of pacing-induced acute electrical atrial remodeling, modify its time course, or impede the induction of atrial fibrillation.

**Key words:** *Remodeling. Converting enzyme inhibitors. Atrial fibrillation.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

FA: fibrilación auricular.

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

PREA: períodos refractarios efectivos auriculares.

## INTRODUCCIÓN

Investigaciones recientes han demostrado que la fibrilación auricular (FA) puede tener un origen focal<sup>1-3</sup>, y se estima que si dicho foco persiste activo durante suficiente tiempo, puede alterar de tal forma las propiedades eléctricas auriculares que la fibrilación persistiría aunque la actividad focal desapareciera<sup>4,6</sup>.

La FA y la estimulación auricular rápida sostenida producen un acortamiento de los períodos refractarios auriculares (PREA) y pérdida de su adaptación fisiológica a la frecuencia de estimulación<sup>4</sup>. Este fenómeno electrofisiológico se denomina remodelado eléctrico auricular inducido por taquicardia<sup>4,6</sup>. Se ha descrito tras semanas de FA o estimulación rápida<sup>4</sup>, remodelado eléctrico crónico e incluso tras sólo minutos de FA o estimulación<sup>5,6</sup> y remodelado eléctrico auricular agudo. Este último podría ser clave en la autoperpetuación de la FA<sup>6,7</sup>, así como en la génesis de las recurrencias inmediatas poscardioversión<sup>8</sup>. El remodelado agudo puede bloquearse mediante verapamilo<sup>5</sup> e ibutilide<sup>8</sup>, pero no con otros fármacos antiarrítmicos<sup>7</sup>.

Se ha sugerido que la angiotensina II podría promover la FA por mecanismos no suficientemente aclarados. Hace poco, en un modelo canino<sup>9</sup> se sugirió que su bloqueo farmacológico prevendría la aparición del remodelado eléctrico auricular agudo, lo cual según sus autores podría justificar el efecto beneficioso de estos fármacos en la prevención de FA.

Nuestro estudio busca determinar si la administración aguda de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) intravenoso evita en pacientes el desarrollo del remodelado eléctrico auricular agudo. Empleamos para ello enalaprilato intravenoso (EN), en la dosis clínicamente recomendada para el manejo de la hipertensión, en un modelo de estimulación auricular rápida que ha demostrado inducir este tipo de remodelado de forma semejante a la FA<sup>7</sup>. Aparte de subrayar la relación entre la angiotensina y el remodelado eléctrico auricular agudo, resultados positivos animarían a la realización de estudios clínicos prospectivos para el manejo de la FA y sus recurrencias precoces.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Población

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica de nuestro centro de acuerdo con los principios

de la Declaración de Helsinki<sup>10</sup>. Estudiamos a los pacientes remitidos a nuestra unidad para la realización de estudio electrofisiológico y ablación de taquicardias rítmicas paroxísticas de QRS estrecho. Se excluyó a los pacientes con cardiopatía estructural significativa determinada por ecocardiografía, incluyendo hipertrofia moderada o severa y diámetro anteroposterior de aurícula izquierda mayor de 45 mm; taquicardia incesante o de más de 30 min en los últimos 10 días y antecedentes de taquiarritmias auriculares. Se excluyó a los pacientes con antecedentes de tratamiento con IECA, antagonistas de la angiotensina II o amiodarona. Cualquier otro antiarrítmico fue suspendido durante al menos 5 vidas medias. Se excluyó asimismo a los pacientes con hipotensión basal (presión arterial sistólica < 95 mmHg o diastólica < 60 mmHg), hiperpotasemia, riesgo de embarazo y sospecha clínica o analítica de disfunción renal. El protocolo no se realizó en pacientes que estuvieran más de 10 min continuados en taquicardia durante el diagnóstico electrofisiológico.

### Protocolo

Los estudios se realizaron en ayunas, sin medicación sedante y tras la firma de un consentimiento informado específico. Se utilizaron 3 electrocatéteres por vía venosa femoral. Dos cuadripolares, con separación interelectrodo 2-5-2 mm (Daig, St Jude Medical), fueron colocados en la orejuela derecha y la pared libre auricular derecha. Un catéter decapolar (Daig, St Jude Medical) fue dirigido al interior del seno coronario con su dipolo distal en la región lateral del anillo mitral. Se estimuló la aurícula derecha mediante el catéter en la pared libre. Utilizando el dipolo distal de los catéteres de orejuela derecha y seno coronario, se midieron los PREA derechos e izquierdos, respectivamente.

Los electrogramas locales bipolares filtrados (30-500 Hz) y el electrocardiograma de superficie fueron registrados digitalmente en polígrafo (Cardiolab-II, Prucka Engineering, General Electric). Se empleó un estimulador eléctrico programable (UHS 20, Biotronik). En los primeros 10 pacientes, la presión auricular derecha fue monitorizada durante los primeros 30 min tras la infección de EN a través de un catéter angiográfico. La presión arterial se registró de forma no invasiva.

### *Fase control. Medidas basales y postestimulación*

Tras un mínimo de 10 min desde la última taquicardia inducida, se midieron los PREA derechos e izquierdos basales a longitudes de ciclo de 500, 400 y 300 ms mediante trenes de impulsos de 8 latidos, estimulando al doble del umbral diastólico. Se empleó la técnica incremental, con aumentos de 5 ms, para disminuir la inducción de episodios de FA. Éstos, especialmente si eran prolongados, podrían modificar el protocolo y sus resultados. De forma semejante al estudio de

Nakashima et al<sup>9</sup>, definimos los PREA como el intervalo S1-S2 más corto que indujo la propagación de una respuesta auricular. Los PREA basales fueron registrados por triplicado y sus resultados se promediaron.

Tras medir los PREA basales, se realizó estimulación auricular derecha a una longitud de ciclo de 250 ms durante 10 min al doble del umbral diastólico. Inmediatamente después, se midieron de nuevo los PREA derechos a 500, 400 y 300 ms y los izquierdos en idéntica secuencia. Para determinar la evolución en el tiempo de las modificaciones en los períodos refractarios, se midieron cada 3 min los PREA derechos e izquierdos a 500 ms hasta recuperar valores basales. Dada la breve duración del remodelado agudo inducido en modelos semejantes<sup>7,8</sup>, tras la estimulación sólo se midió cada PREA en una única determinación.

### Fase enalaprilato. Medidas basales y postestimulación

Quince minutos después de la completa recuperación de los PREA, infundimos EN (0,015 mg/kg, hasta un máximo de 1 mg) en 5 min. Un mínimo de 20 min después, en función del procedimiento de ablación, repetimos la secuencia previa. Así, determinamos los PREA derechos e izquierdos a 500, 400 y 300 ms, antes (basales de fase EN) e inmediatamente después de un nuevo ciclo de 10 min de estimulación auricular a 250 ms. Tras medir los nuevos PREA postestimulación, cada 3 min se determinaron los PREA derechos e izquierdos a 500 ms para comparar con la fase control. En ambas fases, la inducción de cualquier episodio de respuestas repetitivas auriculares irregulares a un ciclo medio menor de 300 ms y de duración mayor de 3 s fue registrado y considerado como un episodio de FA inintencionadamente inducido.

### Análisis estadístico

Los valores están expresados como media  $\pm$  desviación estándar (DE). Para la comparación de variables paramétricas se empleó la prueba de la t de Student para datos apareados. Para comparar datos no paramétricos se empleó el test exacto de Fisher. El estudio de la evolución de los datos hemodinámicos se realizó con el test de ANOVA de medidas repetidas con análisis de contraste. Para la significación se exigió un nivel de probabilidad bilateral de  $p < 0,05$ . Se empleó el programa informático SPSS 9.0.

## RESULTADOS

Incluimos a 16 pacientes, 6 de ellos varones, con una media de edad de  $46,1 \pm 14$  años (rango, 20-78). La fracción de eyección media fue de  $0,64 \pm 0,04$ . Dos pacientes presentaban diagnóstico previo de hipertensión, bien controlada con tiacidas y sin hipertrofia

significativa en el ecocardiograma. En 13 pacientes se indujo taquicardia intranodal. Los 3 restantes presentaban vías accesorias. En todos los pacientes se realizó ablación sin complicaciones significativas. Dos pacientes requirieron isoproterenol a baja dosis ( $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) para inducir la taquicardia clínica. El protocolo comenzó tras su interrupción completa y recuperación de la frecuencia cardíaca basal.

### Remodelado eléctrico agudo en fase control

Los PREA basales derechos en la fase control fueron  $201,5 \pm 25,3$ ,  $194,6 \pm 23,9$  y  $177,0 \pm 17,2$  ms a 500, 400 y 300 ms, respectivamente (tabla 1). Los PREA basales izquierdos medidos en el seno coronario fueron  $237,6 \pm 16,3$ ,  $224,7 \pm 14,3$  y  $193,1 \pm 12,2$  ms, determinados en idéntica secuencia. Tras la estimulación auricular rápida, los PREA derechos disminuyeron significativamente hasta  $173,1 \pm 25,4$  ms (descenso porcentual medio de  $-14 \pm 14,6\%$ ;  $p < 0,01$ ),  $172,8 \pm 22,3$  ms ( $-11,2 \pm 7,4\%$ ;  $p < 0,01$ ) y  $162,8 \pm 16,6$  ms ( $-8,0 \pm 6,7\%$ ;  $p < 0,02$ ) a 500, 400 y 300 ms. Una media de  $73 \pm 14$  s después del fin de la estimulación rápida, tras medir los períodos refractarios derechos, registramos un descenso significativo de los PREA izquierdos a las 3 frecuencias de estimulación, disminuyendo hasta  $219,7 \pm 11,6$  ms ( $-7,6 \pm 6,2\%$ ;  $p < 0,01$ ),  $210,3 \pm 11,7$  ms ( $-6,9 \pm 5,0\%$ ;  $p < 0,01$ ) y  $183,0 \pm 11,1$  ms ( $-5,0 \pm 4,1\%$ ;  $p < 0,02$ ). El PREA izquierdo a 300 ms fue medido  $114 \pm 15$  s después de finalizada la estimulación.

La recuperación completa del acortamiento de los PREA requirió  $8,4 \pm 3,2$  min para la aurícula derecha y  $7,5 \pm 3,1$  min para la izquierda (fig. 1).

TABLA 1. Períodos refractarios efectivos auriculares derechos e izquierdos medidos a 3 longitudes de ciclo de estimulación (LCE), antes y después de la fase de estimulación auricular rápida (EAR). Valores de fase control y fase enalapril (EN)

	Control		EN	
	Pre-EAR	Post-EAR	Pre-EAR	Post-EAR
<b>AD</b>				
LCE 500	$201,5 \pm 25,3$	$173,1 \pm 25,4^a$	$200,0 \pm 27,2^d$	$169,7 \pm 19,5^{a,e}$
LCE 400	$194,6 \pm 23,9$	$172,8 \pm 22,3^a$	$191,3 \pm 22,6^d$	$171,6 \pm 19,7^{a,e}$
LCE 300	$177,0 \pm 17,2$	$162,8 \pm 16,6^b$	$177,4 \pm 16,4^d$	$163,7 \pm 17,2^{a,e}$
<b>AI</b>				
LCE 500	$237,6 \pm 16,3$	$219,7 \pm 11,6^a$	$234,2 \pm 14,1^d$	$217,8 \pm 15,6^{a,e}$
LCE 400	$224,7 \pm 14,3$	$210,3 \pm 11,7^a$	$221,1 \pm 8,8^d$	$204,5 \pm 14,8^{a,e}$
LCE 300	$193,1 \pm 12,2$	$183,0 \pm 11,1^b$	$189,0 \pm 11,3^d$	$183,1 \pm 13,1^c$

Datos expresados como media  $\pm$  DE, en milisegundos. Número total de pacientes estudiados en ambas fases: 16.

<sup>a</sup> $p < 0,01$ . <sup>b</sup> $p < 0,02$ . <sup>d</sup> $p = 0,11$  comparado con los valores pre-EAR del mismo grupo. <sup>e</sup> $p$ : sin significación estadística, comparado con el valor pre-EAR en fase control. <sup>e</sup> $p$ : sin significación estadística, comparado con el valor post-EAR en fase control.

Antes de la estimulación auricular rápida, durante la determinación de los PREA basales derechos, se indujeron episodios autolimitados de FA en el 2,8% de las mediciones (tabla 2). Tras la estimulación, se incrementó significativamente el número de episodios de FA inducidos hasta un 8,9%. Ningún episodio se indujo al medir los PREA basales izquierdos, pasando al 1,6% tras la estimulación rápida.

**Remodelado eléctrico agudo en fase EN**

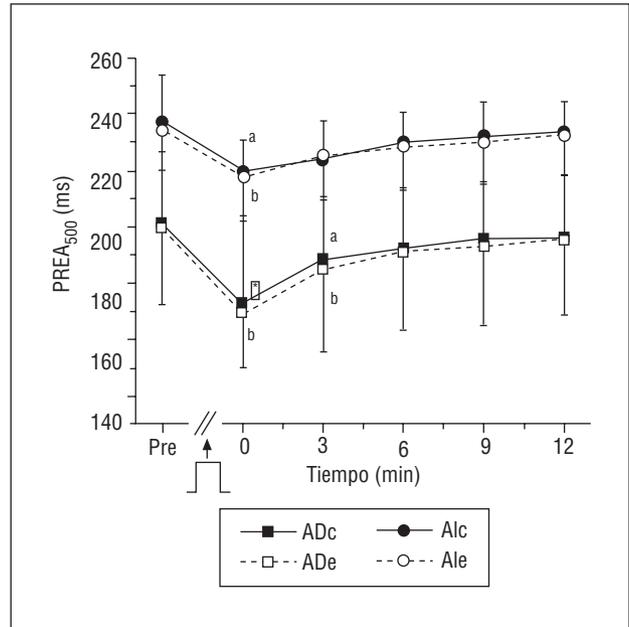
Tras 39 ± 34 min (rango, 21-113 min) del inicio del EN, se determinaron nuevamente los PREA derechos e izquierdos basales de la fase EN. Los nuevos PREA basales derechos fueron 200,0 ± 27,2, 191,3 ± 22,6 y 177,4 ± 16,4 ms a 500, 400 y 300 ms. Los valores basales izquierdos de la fase EN fueron 234,2 ± 14,1, 221,1 ± 8,8 y 189,0 ± 11,3 ms, respectivamente, sin diferencias significativas con los valores basales de la fase control en ninguna de las aurículas (tabla 1).

Inmediatamente después de un nuevo ciclo de 10 min de estimulación auricular rápida a 250 ms, los PREA derechos descendieron de forma significativa hasta 169,7 ± 19,5 ms (descenso porcentual medio de -15,1 ± 9,6%; p < 0,01), 171,6 ± 19,7 ms (-10,3 ± 4,3%; p < 0,01) y 163,7 ± 17,2 ms (-7,7 ± 4,5%; p < 0,01) medidos a 500, 400 y 300 ms (tabla 1). Tras medir los PREA derechos, medimos los nuevos períodos refractarios izquierdos postestimulación, una media de 71 ± 14 s después de finalizada la estimulación auricular. Los PREA izquierdos postestimulación fueron significativamente menores a 500 y 400 ms: 217,8 ± 15,6 ms (-7,0 ± 6,1%; p < 0,01) y 204,5 ± 14,8 ms (-7,5 ± 6,7%; p < 0,01), respectivamente. El nuevo PREA izquierdo a 300 ms descendió de forma no significativa hasta 183,1 ± 13,1 ms (-3,2 ± 4,5%; p = 0,11; tabla 1). Este último PREA fue medido 118 ± 12 s tras finalizada la estimulación. Analizando globalmente los resultados, no se encontraron diferencias significativas en

**TABLA 2. Episodios de fibrilación auricular inducidos de forma inintencionada midiendo los períodos refractarios efectivos auriculares**

	Pre-EAR		Post-EAR	
	Episodios/mediciones	Pacientes	Episodios/mediciones	Pacientes
Control	AD	4/144 (2,8%)	11/123 (8,9%) <sup>a</sup>	5
	AI	0/144 (0%)	2/123 (1,6%)	1
EN	AD	5/144 (3,5%)	8/128 (6,5%) <sup>b,c</sup>	4
	AI	0/144 (0%)	0/128 (0%)	0

AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda.  
 Número total de pacientes estudiados en ambas fases: 16.  
<sup>a</sup>p < 0,04 comparado con el valor pre-EAR en AD de la fase control. <sup>b</sup>p = sin significación estadística, comparado con el valor pre-EAR en AD de la fase EN. <sup>c</sup>p = sin significación estadística, comparado con el valor post-EAR en AD de la fase control.



**Fig. 1.** Extensión y evolución en el tiempo del descenso de los períodos refractarios efectivos auriculares (PREA) derechos e izquierdos medidos a 500 ms, tras estimulación auricular rápida, en fase control y enalaprilato (EN). Los resultados se expresan como media ± DE. No se aprecian diferencias significativas entre ambas fases. Los PREA izquierdos se midieron después de los derechos, lo que puede justificar su menor acortamiento postestimulación. ADc: aurícula derecha en fase control; ADe: aurícula derecha en fase EN; Alc: aurícula izquierda en fase control; Ale: aurícula izquierda en fase EN.  
<sup>a</sup>p < 0,01 comparado con el valor basal preestimulación en la fase control. <sup>b</sup>p < 0,01 comparado con su valor basal preestimulación en la fase EN.

el grado de descenso de los PREA tras estimulación auricular rápida, remodelado eléctrico agudo, entre las fases control y EN en ninguna aurícula (tabla 1).

Ante el amplio rango de tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y el inicio de las medidas de la fase EN, dividimos el total de pacientes en 2 grupos en función de que el tiempo fuera mayor o menor de 30 min. En 10 pacientes, las mediciones fueron realizadas antes de 30 min (media, 24 ± 2 min; rango, 21-28 min). En los 6 restantes se midieron tras 84 ± 43 min (rango, 70-165). En la figura 2 se muestra el grado de acortamiento de los PREA derechos a 500 ms, la primera determinación de PREA tras la estimulación, en las fases control y EN de ambos grupos. Los resultados son semejantes.

El acortamiento de los PREA derechos postestimulación en la fase EN se recuperó completamente tras 8,7 ± 3,4 min, 7,1 ± 2,9 min para los PREA izquierdos, sin diferencias significativas respecto a la fase control (fig. 1).

En la fase EN, midiendo los PREA derechos basales se indujeron breves episodios de FA en el 3,5% de las determinaciones, frente a las mediciones postestimulación en que se indujo FA en el 6,5%, sin que alcanzara

significación estadística su comparación. Después de la estimulación, en la fase EN se indujeron menos episodios de FA al medir los PREA derechos que en la de control, pero sin diferencias significativas (6,5 frente a 8,9%, respectivamente). En la fase EN, midiendo los PREA izquierdos, no se indujo ningún episodio de FA antes o después de la estimulación (tabla 2). No se encontraron diferencias significativas en la duración media de los episodios inducidos de FA postestimulación entre la fase control y la fase EN ( $4,9 \pm 3,4$  frente a  $5,1 \pm 3,8$  s, respectivamente).

### Parámetros hemodinámicos

El EN fue clínicamente bien tolerado y no se registró ningún episodio de hipotensión significativa (definida como  $\leq 90/60$  mmHg) en un seguimiento de 6 h. La presión arterial media descendió de forma significativa a los 60 min del inicio de la infusión, pasando de  $105,9 \pm 9,5$  mmHg a los 30 min hasta  $89,7 \pm 6,7$  a los 60 min ( $p < 0,03$ ; tabla 3). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia cardíaca a lo largo del estudio. La presión auricular derecha no se modificó de forma significativa durante los 30 min en que se registró (tabla 3).

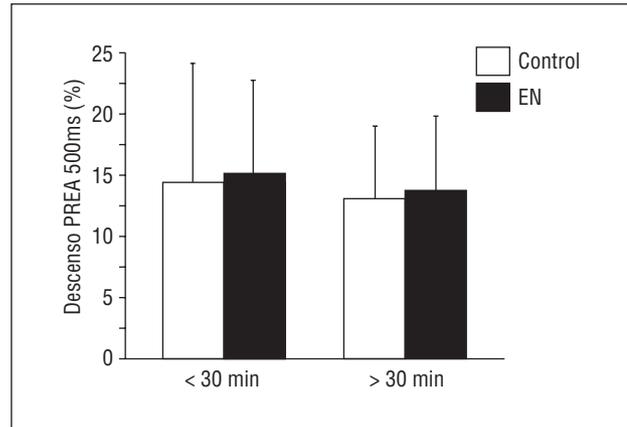
## DISCUSIÓN

### Principales hallazgos

En este estudio se analiza por primera vez en aurículas humanas el posible efecto de la administración aguda de un IECA en el remodelado eléctrico auricular agudo. La estimulación auricular rápida durante 10 min disminuyó los PREA en ambas aurículas. El efecto más acusado en aurícula derecha probablemente fue debido a que las determinaciones izquierdas se realizaron más de 1 min más tarde que las derechas, con lo que parte del remodelado se habría recuperado. La magnitud del descenso de los PREA derechos fue comparable al inducido por un episodio de 10 min de FA<sup>7</sup>. El EN intravenoso no evitó la aparición de remodelado ni modificó su extensión o evolución en el tiempo (fig. 1).

### Inhibición de la angiotensina II y prevención del remodelado eléctrico auricular

Los efectos proarrítmicos de la angiotensina II han sido bien caracterizados, y hay indicios de un beneficio teórico en su inhibición<sup>11</sup>. La dilatación de cavidades incrementa su síntesis, lo que favorece la hipertrofia y, con ella, un sustrato proarrítmico<sup>11</sup>. La angiotensina II favorece la dispersión de la repolarización mediante la modulación de canales iónicos<sup>12</sup>. Asimismo, se ha demostrado que la administración de angiotensina II incrementa la presión en aurícula derecha, lo que podría favorecer el inicio de FA<sup>9,13</sup>.



**Fig. 2.** Acortamiento del período refractario efectivo auricular (PREA) derecho medido a 500 ms, en fase control y enalaprilato (EN), en el subgrupo de 10 pacientes analizados antes de 30 min del inicio del EN (media,  $24,5 \pm 2,6$  min) y en los 6 pacientes en los que se midieron los PREA pasados más de 30 min (media,  $84,5 \pm 43,9$  min). Los resultados se expresan como media  $\pm$  DE. No se apreciaron diferencias significativas en el grado de remodelado agudo antes y después del EN en ningún grupo.

La disminución de los valores de angiotensina II, mediante IECA orales, ha demostrado en estudios clínicos de insuficiencia cardíaca disminuir la incidencia de FA<sup>14,15</sup>. El empleo crónico del antagonista de la angiotensina II irbersartán aumenta el tiempo hasta la primera recurrencia en pacientes cardiovertidos<sup>16</sup>. Asimismo, modelos animales de insuficiencia cardíaca muestran que el tratamiento crónico con IECA orales disminuye el grado de fibrosis en aurículas, mejora su función contráctil, evita el deterioro de la conducción auricular y se asocia con una menor duración de los episodios de FA inducidos<sup>17,18</sup>. Todo ello sugiere un beneficio de estos fármacos en la prevención de remodelados estructurales auriculares crónicos secundarios a cardiopatías. Sin embargo, en cuanto al remodelado eléctrico auricular crónico, un modelo canino de estimulación auricular durante 7 días<sup>19</sup> mostró que el tratamiento con enalapril oral no evitó su desarrollo.

Centrándonos en el remodelado eléctrico agudo, de forma opuesta a nuestros resultados, Nakashima et al<sup>9</sup> mostraron, en una reducida serie canina, que la administración intravenosa de captopril o de candesartán evitaba por completo su aparición tras la estimulación auricular rápida. Por el contrario, la administración aguda de angiotensina II lo incrementaba. Hay varias diferencias metodológicas entre este trabajo y nuestra serie. En el modelo animal, la infusión comenzó 30 min antes de la estimulación rápida y se continuó durante las 3 h en las que se estimuló. A pesar de lo prolongado de este tiempo de estimulación, el grado de remodelado que se obtuvo en su grupo control, medido como descenso del PREA, fue cuantitativamente semejante al de nuestra serie. Nuestro

TABLA 3. Datos hemodinámicos en la fase EN: antes y después del fármaco

	Pre-EN	5 min	30 min	60 min	120 min
FC (lat/min)	84,4 ± 9,2	85,6 ± 11,3	82,5 ± 9,1	81,2 ± 12,5	82,2 ± 14,5
PAM (mmHg)	100,4 ± 11,3	103,8 ± 14,4	105,9 ± 9,5	89,7 ± 6,7 <sup>a</sup>	89,3 ± 15,9
PAD (mmHg)	6,1 ± 2,8	5,8 ± 2,7	6,2 ± 3,7	—	—

Datos expresados como media ± DE. N = 16 para FC y PAM; N = 10 para PAD.

Pre-EN: valores inmediatamente previos a la infusión del fármaco; EN: enalaprilato; FC: frecuencia cardíaca; PAM: presión arterial media; PAD: presión media en aurícula derecha. <sup>a</sup>p < 0,03 respecto a la medición de PAM previa.

estudio utilizó EN en una dosis convencional, desde el punto de vista clínico, para la hipertensión. En dicho modelo animal, la dosis total empleada de captopril fue 10 veces superior a la dosis más frecuentemente empleada en estudios con captopril intravenoso en humanos<sup>20,21</sup>, lo que podría justificar parte de las diferencias. Por último, a pesar del número limitado de pacientes de nuestra serie, resulta casi 3 veces mayor que la de animales tratados con el IECA captopril en el estudio de Nakashima et al<sup>9</sup>.

### Efecto antiarrítmico directo en las corrientes iónicas

Aparte de disminuir los valores de angiotensina II, el EN de forma aguda podría actuar en el remodelado eléctrico auricular agudo mediante efectos directos en los canales iónicos. Los antagonistas de la angiotensina II candesartán y losartán han demostrado un efecto bloqueador de corrientes de potasio, prolongando la duración del potencial de acción, lo que podría otorgarles un efecto antiarrítmico independiente de la angiotensina II<sup>22,23</sup>. Sin embargo, el único estudio semejante con un IECA, lisinopril, no encontró un efecto antiarrítmico directo en las principales corrientes iónicas auriculares<sup>24</sup>.

### Otros mecanismos implicados en el remodelado eléctrico auricular agudo

Nuestros resultados no sugieren que la angiotensina II medie de forma significativa el remodelado eléctrico agudo atrial. Numerosos estudios experimentales han demostrado que otros mecanismos pueden estar implicados en su desarrollo. Un factor clave parece ser la sobrecarga de calcio intracelular secundaria a taquicardización<sup>5</sup>. Así, los fármacos antagonistas del calcio han demostrado disminuir el desarrollo de remodelado agudo<sup>5</sup>. Recientemente se han descrito nuevos mecanismos implicados, como el intercambiador sodio-protones<sup>25</sup>, las corrientes de potasio sensibles a la 4-aminopiridina<sup>26</sup> y el 17 betaestradiol<sup>27</sup>. Por último, entre los fármacos antiarrítmicos convencionales, aparte de los antagonistas del calcio, sólo el ibutilide ha demostrado reducir el remodelado eléctrico auricular agudo<sup>8</sup>.

### Limitaciones

Para evitar posibles factores de confusión, seleccionamos a pacientes sin cardiopatía significativa ni historia de FA, por lo que estos resultados no pueden ser directamente extrapolados a otro tipo de pacientes. El tiempo transcurrido entre la infusión de EN y la valoración del remodelado no fue homogéneo. Diez pacientes fueron analizados 24 ± 2 min tras el comienzo de la infusión, lo que quizá podría resultar precoz, subestimándose el efecto real del EN. Sin embargo, la reducción en los valores plasmáticos de angiotensina II tras EN intravenoso ocurre de forma casi inmediata<sup>28</sup>. El efecto hipotensor del EN intravenoso comienza en menos de 5 min, y alcanza el pico entre 30 min y 4 h<sup>29,30</sup>. Por otra parte, 6 pacientes fueron estudiados pasada más de 1 h desde el inicio del EN, obteniéndose resultados semejantes.

Si realmente la angiotensina II desempeña un papel importante en el remodelado agudo, no podemos descartar que sus valores plasmáticos no estuvieran suficientemente disminuidos por no emplear dosis altas de EN o por sintetizarse de forma alternativa mediante rutas no bloqueadas, cinasa-dependientes. El hecho de que el estudio de Nakashima et al<sup>9</sup> encontrara un efecto positivo del captopril en dosis muy altas sugeriría esa hipótesis. Sin embargo, clínicamente, ese rango de dosis (10 veces superiores a las convencionales) podría inducir severa hipotensión, contrarrestando el beneficio antiarrítmico teórico.

El EN disminuyó significativamente la presión arterial. La activación simpática refleja podría modificar los PREA y enmascarar el efecto real del EN en el remodelado. Sin embargo, la ausencia de cambios significativos en la frecuencia cardíaca y la similitud de PREA basales antes y después del EN sugieren que el efecto de la activación simpática debió ser discreto. No indujimos bloqueo autonómico farmacológico para la medición de los PREA, presumiendo que probablemente los cambios registrados hubieran sido mínimos<sup>31</sup>. Por otra parte, en caso de que únicamente existieran hallazgos positivos tras bloqueo autonómico, su aplicación clínica resultaría poco trascendente.

Debido a la dispersión de nuestras mediciones, serían necesarios 33 pacientes para alcanzar un poder del 80% en un estudio de equivalencia. La diferencia admisible para considerar el resultado equivalente sería

de 15 ms, con un poder del 80% y un error alfa del 0,05, considerando la media de las diferencias entre fase control y fase EN de 20 ms, con una desviación estándar de 20 ms. Dado que nuestros resultados no muestran ninguna tendencia favorable al EN tras valorar a 16 pacientes en un estudio invasivo, creemos clínicamente razonable asumir la falta de efecto del EN en la prevención del remodelado eléctrico agudo.

## Conclusión

En pacientes sin cardiopatía estructural ni historia de arritmias auriculares, el enalapril en su forma intravenosa, en dosis convencionales, no parece evitar el acortamiento de los PREA secundario a la estimulación auricular rápida. Nuestros resultados no sugieren que en condiciones normales la angiotensina II participe de forma significativa en el remodelado eléctrico auricular agudo. Se precisarán nuevos estudios para determinar si el EN puede modificar este remodelado en los pacientes con antecedentes de FA o con cardiopatía estructural, estos últimos probablemente asociados a valores plasmáticos de angiotensina II más elevados.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Velarde JL, Martellotto R, Scanavacca M, Arevalo A, Colque R, Jiménez M. Ablación de las venas pulmonares en la fibrilación auricular. Experiencia inicial. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:541-5.
- Silva RM, Mont L, Berruezo A, Fosch X, Wayar L, Alvarenga N, et al. Ablación por radiofrecuencia para el tratamiento de la fibrilación auricular focal a través de cartografía circunferencial y aislamiento segmentario de las venas pulmonares. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:361-7.
- Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
- Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 1996;94:2968-74.
- Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;94:1600-6.
- Yu WC, Chen SA, Lee SH, Tai CT, Feng AN, Kuo BI, et al. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs. *Circulation* 1998;97:2331-7.
- Sticherling C, Hsu W, Tada H, Bares AC, Oral H, Pelosi F, et al. Effects of verapamil and ibutilide on atrial fibrillation and postfibrillation atrial refractoriness. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:151-7.
- Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:2612-7.
- World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997;277:925-6.
- Allesie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kleber AG, Lab MJ, Legato MJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:769-77.
- Kass RS, Blair ML. Effects of angiotensin II on membrane current in cardiac Purkinje fibers. *J Mol Cell Cardiol* 1981;13:797-809.
- Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J, et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:668-71.
- Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-80.
- Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;107:2926-31.
- Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-6.
- Shi Y, Li D, Tardif JC, Nattel S. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2002;54:456-61.
- Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2608-14.
- Shinagawa K, Mitamura H, Ogawa S, Nattel S. Effects of inhibiting Na(+)/H(+)-exchange or angiotensin converting enzyme on atrial tachycardia-induced remodeling. *Cardiovasc Res* 2002;54:438-46.
- Nussberger J, Waeber G, Bidiville J, Waeber B, Brunner HR. Pharmacodynamic and humoral effects of single intravenous doses of captopril in normal subjects. *Clin Exp Hypertens A* 1987;9:345-9.
- Chen YT, Lee DY, Hwang ZF, Tsai ZH, Chang FJ, Chiang BN. The effect of intravenous captopril on right and left ventricular load and function in moderate-severe essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1990;4:141-3.
- Caballero R, Delpon E, Valenzuela C, Longobardo M, Tamargo J, Losartan and its metabolite E3174 modify cardiac delayed rectifier K(+) currents. *Circulation* 2000;101:1199-205.
- Caballero R, Delpon E, Valenzuela C, Longobardo M, González T, Tamargo J. Direct effects of candesartan and eprosartan on human cloned potassium channels involved in cardiac repolarization. *Mol Pharmacol* 2001;59:825-36.
- Valenzuela C, Pérez O, Delpon E, Tamargo J. Effects of lisinopril on cardiac contractility and ionic currents. *Gen Pharmacol* 1994;25:825-32.
- Jayachandran JV, Zipes DP, Weksler J, Olgin JE. Role of the Na(+)/H(+) exchanger in short-term atrial electrophysiological remodeling. *Circulation* 2000;101:1861-6.
- Wood MA, Caponi D, Sykes AM, Wenger EJ. Atrial electrical remodeling by rapid pacing in the isolated rabbit heart: effects of Ca<sup>++</sup> and K<sup>+</sup> channel blockade. *J Interv Card Electrophysiol* 1998;2:15-23.
- Chen YJ, Lee SH, Hsieh MH, Hsiao CJ, Yu WC, Chiou CW, et al. Effects of 17beta-estradiol on tachycardia-induced changes of atrial refractoriness and cisapride-induced ventricular arrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:587-98.
- Semple PF, Cumming AM, Meredith PA, Morton JJ. Onset of action of captopril, enalapril, enalaprilic acid and lisinopril in normal man. *Cardiovasc Drugs Ther* 1987;1:45-50.
- Boldt J, Schindler E, Wollbruck M, Grolach G, Hempelmann G. Cardiorespiratory response of intravenous angiotensin-converting enzyme inhibitor enalaprilat in hypertensive cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:44-9.
- Evans RR, Henzler MA, Weber EM, DiPette DJ. The effect of intravenous enalaprilat (MK-422) administration in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Clin Pharmacol* 1987;27:415-8.
- Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Power J, Allesie MA. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation* 1997;96:3710-20.