

Estimulación vagal y remodelado eléctrico auricular

Juan Tamargo y Eva Delpón

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica clínica y la que más visitas y hospitalizaciones causa¹. El tratamiento de la FA representa un reto terapéutico, ya que los fármacos antiarrítmicos utilizados para revertir la arritmia a ritmo sinusal y que éste se mantenga tienen escasas eficacia (al menos el 50% de los pacientes presentan una recidiva al cabo de 1 año) y seguridad, pues con frecuencia aparecen reacciones adversas, de las que las más graves son los efectos proarrítmicos que ponen en peligro la vida del paciente¹. Por ello necesitamos fármacos antiarrítmicos más seguros y eficaces que los utilizados actualmente. Pero esta búsqueda implica conocer los mecanismos electrofisiológicos e identificar posibles dianas terapéuticas que tengan una participación importante en la génesis y el mantenimiento de la FA.

Tres son los mecanismos implicados en la génesis y el mantenimiento de la FA: *a)* durante la segunda mitad del siglo XX, la hipótesis predominante para explicar la FA fue la activación simultánea de la aurícula por múltiples ondas que se propagan de forma aleatoria y desorganizada, se dividen y se fusionan o se extinguen (*multiple wavelet hypothesis*)²; *b)* la presencia de uno o más focos automáticos auriculares, localizados en las venas pulmonares o sus proximidades, que generarían frentes de activación a altas frecuencias que se fraccionan y desorganizan en el tejido circundante, lo que da lugar a lo que se conoce como conducción fibrilatoria³, y *c)* la presencia de uno o más rotores de alta frecuencia, anclados en la desembocadura de las venas pulmonares y la pared posterior de la aurícula izquierda; estos rotores se producen como consecuencia de una microrreentrada funcional, que activa localmente el tejido y da lugar a conducción fibrilatoria

al resto del miocardio auricular^{4,5}. Por otro lado, la FA es un arritmia que tiende a perpetuarse, pasando de paroxística a persistente y, finalmente, a permanente. Ello es consecuencia de que produce importantes cambios (denominados remodelado) en las propiedades eléctricas, mecánicas y estructurales auriculares que facilitan su autoperpetuación^{1,6}. La estimulación auricular a altas frecuencias produce un rápido y heterogéneo acortamiento de la duración del potencial de acción (DPA) y del periodo refractario efectivo auricular (PREA), que reduciría la longitud de onda de los circuitos de reentrada y facilitaría la coexistencia de múltiples frentes de onda de activación y el mantenimiento de la FA. Este acortamiento se debe a diversos cambios en las corrientes iónicas que determinan la repolarización auricular: disminución de las corrientes transitoria de salida de K^+ (I_{to}) y de entrada de Ca^{2+} a través de los canales tipo L (I_{Ca}) y un aumento de la corriente de salida de K^+ que presenta rectificación interna (I_{K1})⁷. La rectificación interna implica que el canal conduce K^+ desde el medio extracelular al intracelular de forma más eficiente que en el sentido contrario^{7,8}. Por ello los canales que presentan esta propiedad determinan el potencial de membrana de las células cardíacas durante la diástole (fase 4) y participan en la fase final de la repolarización (fase 3) del potencial de acción cardíaco. En el miocardio auricular existe otra corriente de salida de K^+ activada por la acetilcolina (ACh), denominada I_{KACH} , que también presenta rectificación interna. Los canales que generan la I_{KACH} están formados por heterotetrámeros de dos subunidades denominadas Kir3.1 y Kir3.4^{8,9}.

En condiciones fisiológicas, la ACh liberada desde los terminales nerviosos parasimpáticos cardíacos interactúa con receptores M2 acoplados a proteínas Gi localizados en la superficie de la membrana de los miocitos auriculares y de los nodos senoauricular y auriculoventricular^{8,10}. La interacción de la ACh con sus receptores M2 produce la disociación de la proteína Gi heterotrimérica en sus subunidades α y $\beta\gamma$ y las subunidades $G\beta\gamma$ producen la activación de la I_{KACH} ¹¹ por interacción con las subunidades Kir3.1 y Kir3.4. El aumento de la salida de K^+ hiperpolariza el potencial de membrana,

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 742-9

Correspondencia: Dr. J. Tamargo.
Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.
Ciudad Universitaria. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: jtamargo@med.ucm.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

produce un marcado acortamiento de la DPA y del PREA e inhibe la frecuencia de disparo del nodo senoauricular.

En modelos animales, la estimulación vagal acorta de forma marcada y heterogénea la DPA y el PREA e hiperpolariza el potencial de membrana, efectos que disminuyen la longitud de onda del circuito de reentrada y facilitan la coexistencia de un mayor número de frentes de onda, lo que facilita la inducción y/o el mantenimiento de la FA¹²⁻¹⁶. La distribución heterogénea de la innervación vagal y en la densidad de receptores M2 en las aurículas contribuye a su vez a que se produzca un acortamiento heterogéneo de los PREA que facilitaría la persistencia de la FA. Además, la hiperpolarización del potencial de reposo aumenta la disponibilidad de la corriente de Na^+ y aumenta la excitabilidad, por lo que el aumento de la I_{KACH} permitiría estabilizar y acelerar los rotores que mantienen la FA. El hallazgo de que en ratones Kir3.4 KO la estimulación de los receptores M2 no produce FA¹⁷ confirma el papel funcional de la I_{KACH} en la génesis de la FA.

En corazones de oveja aislados, se ha demostrado que la FA está mantenida por uno o más «rotores» anclados en la desembocadura de las venas pulmonares y la pared posterior de la aurícula izquierda (AI)^{4,5}. En este modelo, la ACh acelera la frecuencia de activación de los rotores auriculares, pero su efecto es más marcado en la AI que en la aurícula derecha (AD), lo que se ha correlacionado con un aumento en la cantidad de ARNm de Kir 3.1/3.4 y en la densidad de I_{KACH} en la AI; es decir, que la ACh aumenta el gradiente de frecuencias existente entre ambas aurículas durante la FA¹⁶. En perros, la densidad de receptores M2 y de I_{KACH} es mayor en las orejuelas derecha e izquierda y en la AI que en la AD, las venas pulmonares (VP) y la vena cava superior¹⁸. La parte posterior de la AI y las VP tienen un importante papel en la génesis y el mantenimiento de la FA. En modelos animales, la unión VP-AI es lugar de aparición de descargas focales y de reentrada durante la FA, y además presenta un sustrato anatómico (discontinuidad y cambios bruscos en la orientación de las fibras musculares) que facilita la reentrada¹⁹. La innervación autonómica (colinérgica y simpática) es máxima en la AI, en los segmentos anterosuperiores de las VP superiores y en los segmentos inferiores de las dos inferiores y a unos 5 mm de la unión VP-AI y mayor en el área epicárdica que en la endocárdica¹⁹. Sin embargo, no existen áreas de predominio simpático o parasimpático. Por otro lado, la estimulación a frecuencias rápidas de las VP y la vena cava superior produce un acortamiento de la DPA en ambos tejidos; sin embargo, en VP aisladas se observa una respuesta heterogénea, pues la DPA se acorta en algunas células, mientras que en otras se observa una

prolongación y la aparición de pospotenciales tempranos que pueden inducir FA¹⁴. En pacientes con FA paroxística, la activación de los canales I_{KACH} con adenosina aumenta la frecuencia máxima dominante en la unión AI-VP, lo que amplifica el gradiente de frecuencias entre la AI y la AD, mientras que en pacientes con FA persistente el aumento de la frecuencia se observa fuera de la región de las VP²⁰. Ello indica que la FA paroxística se mantiene por la actividad generada en la unión AI-VP.

Por otro lado, el tono vagal también podría modificar la recuperación del remodelado eléctrico, medido por el acortamiento del PREA, tras la supresión de la sobreestimulación auricular. En cabras sometidas a estimulación auricular rápida (EAR), 300 lat/min durante 24 h, se produce un marcado acortamiento del PREA, que se recupera tras suspender la estimulación; se ha observado que la estimulación vagal acorta aún más el PREA durante la estimulación y retrasa la recuperación del remodelado eléctrico²¹. Sin embargo, en perros anestesiados, la estimulación vagal previa a la EAR previene el acortamiento del PREA²². Por otro lado, en pacientes sin historia de FA sometidos a EAR (300 lat/min durante 5 min), la atropina no modifica el acortamiento del PREA, pero acelera la normalización del PREA al suspender la EAR²³. Estos resultados indican que la estimulación vagal podría modificar el remodelado eléctrico auricular que se produce en los primeros minutos tras la EAR.

Para estudiar esta posibilidad, Zhao et al²⁴, en un estudio publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, han analizado los cambios producidos en el PREA y en la amplitud de la I_{KACH} en condiciones de control tras estimulación del nervio vago derecho (EV) y/o tras estimulación de la VP superior izquierda (EVP), a 500 lat/min durante 4 h, de perros anestesiados. La EVP producía un acortamiento del PREA asociado a un aumento en la dispersión de los PREA e inducía FA en todos los animales. En el grupo EVP+EV, no se observaron cambios en el PREA, aunque la dispersión de los PREA fue similar a la observada en el grupo de EVP y la FA sólo aparecía en el 25% de los animales y era de corta duración (unos 5 s). La amplitud de la I_{KACH} era inferior en la VP superior izquierda que en los miocitos auriculares y menor en los miocitos de la AD que en los de la AI. La densidad de la I_{KACH} aumentaba en el grupo de animales sometidos a EVP, mientras que en el grupo de animales sometidos a EVP+EV la densidad de la I_{KACH} tendía a disminuir, aunque esta reducción no alcanzaba valores significativos. De estos resultados los autores concluyen que el acortamiento del PREA producido tras EVP estaría relacionado con un aumento de la I_{KACH} y que la EV

previa a la EVP podría inhibir la vulnerabilidad auricular a la FA al inhibir dicho aumento. Además, proponen que el acortamiento del PREA, y no la dispersión de los PREA, sería la base para la iniciación de la FA.

Sin embargo, es necesario reconocer que este estudio presenta una serie de limitaciones inherentes a la metodología experimental utilizada: *a)* la baja densidad de muestreo, que limita la determinación precisa de la dispersión de los PREA; *b)* la inducibilidad no se analizó en las zonas en que se observaba una mayor dispersión de los PREA, sino únicamente en zonas fijas de la AD y en la zona posterolateral de la AI; *c)* no se realizó un estudio completo de los efectos de la EV, que sin duda podría haber aportado información adicional relevante, y *d)* la EVP se realizó durante un periodo corto (4 h), y desconocemos si ese lapso permite alcanzar un remodelado eléctrico estable en este modelo experimental. De hecho, en miocitos auriculares de animales sometidos a EAR durante varios días²⁵ y de pacientes con FA crónica, se observa una disminución en la cantidad de ARNm y de las proteínas Kir3.1 y Kir3.4 y de la $I_{K_{ACh}}$ ^{6,8,26} que intentaría contrarrestar el acortamiento de la DPA auricular. Sin embargo, en miocitos auriculares de pacientes con más de 7 días en FA aumenta en la aurícula la actividad de una corriente generada por canales de la familia Kir3.x, denominada $I_{K_{ACh}}$ constitutiva ($I_{K_{AChc}}$), ya que esta corriente se activa en ausencia de ACh e incluso en presencia de atropina²⁷⁻²⁹. El aumento de la $I_{K_{AChc}}$ en pacientes con FA crónica aumentaría la vulnerabilidad auricular a las taquiarritmias y facilitaría la perpetuación de la FA^{28,29}. Por el contrario, el bloqueo selectivo de la $I_{K_{AChc}}$ con tertiapina prolonga la DPA y el PREA y suprime la FA en aurículas remodeladas sin modificar las propiedades electrofisiológicas ventriculares, lo que confirma su papel en la génesis de la FA³⁰.

A pesar de todas estas limitaciones, es evidente que el conocimiento de los mecanismos implicados en la génesis y/o el mantenimiento de la FA es el primer paso para comprender la arritmia en toda su magnitud e identificar posibles dianas terapéuticas que nos permitan diseñar estrategias terapéuticas más seguras y eficaces basadas en la fisiopatología de la arritmia. Desde este punto de vista, el trabajo de Zhao et al²⁴ es un acercamiento al análisis de los mecanismos que podrían participar en el remodelado eléctrico auricular en las primeras horas de la FA, cuya búsqueda debe continuar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive

summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J. 2006;27:1979-2030.

2. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharges. Am Heart J. 1959;58:59-70.
3. 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.
4. Mandapati R, Skanes AC, 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.
5. Jalife J. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003;14:776-80.
6. Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, Yeh YH. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. Physiol Rev. 2007;87:425-56.
7. Nichols CG, Lopatin AN. Inward rectifier potassium channels. Annu Rev Physiol. 1997;59:171-91.
8. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Valenzuela C, Delpón E. Pharmacology of cardiac potassium channels. Cardiovasc Res. 2004;62:9-33.
9. Krapivinsky G, Gordon EA, Wickman K, Velimirovic B, Krapivinsky L, Clapham DE. The G-proteingated atrial K^+ channel $I_{K_{ACh}}$ is a heteromultimer of two inwardly rectifying K^+ channel proteins. Nature. 1995;374:135-41.
10. Wickman K, Clapham DE. Ion channel regulation by G proteins. Physiol Rev. 1995;75:865-85.
11. Logothetis DE, Kurachi Y, Galper J, Neer EJ, Clapham DE. The beta gamma subunits of GTP-binding proteins activate the muscarinic K^+ channel in heart. Nature. 1987;325:321-6.
12. Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. Cardiovasc Res. 1974;8:647-55.
13. Liu L, Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. Am J Physiol. 1997;273:H805-16.
14. Schuette P, Scherlag BJ, Pitha J, Scherlag MA, Reynolds D, Lazzara R, et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. Circulation. 2000;102:2774-80.
15. Kneller J, Zou R, Vigmond EJ, Wang Z, Leon LJ, Nattel S. Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two-dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties. Circ Res. 2002;90:E73-87.
16. Sarmast F, Kolli A, Zaitsev A, Parisian K, Dhamoon AS, Guha PK, et al. Cholinergic atrial fibrillation: $I_{K_{ACh}}$ gradients determine unequal left/right atrial frequencies and rotor dynamics. Cardiovasc Res. 2003;59:863-73.
17. Kovoov P, Wickman K, Maguire CT, Pu W, Gehrman J, Berul CI, et al. Evaluation of the role of $I_{K_{ACh}}$ in atrial fibrillation using a mouse knockout model. J Am Coll Cardiol. 2001;37:2136-43.
18. Huang CX, Zhao QY, Liang JJ, Chen H, Yang B, Jiang H, et al. Differential densities of muscarinic acetylcholine receptor and $I_{K_{ACh}}$ in canine supraventricular tissues and the effect of amiodarone on cholinergic atrial fibrillation and $I_{K_{ACh}}$. Cardiology. 2006;106:36-43.
19. Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S, Chen LS, Chen PS, Fishbein MC. Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. J Am Coll Cardiol. 2006;48:132-43.
20. Atienza F, Almendral J, Moreno J, Vaidyanathan R, Talkachou A, Kalifa J, et al. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. Circulation. 2006;114:2434-42.

21. Blaauw Y, Tieleman RG, Brouwer J, Van Den Berg, De Kam PJ, De Langen CD, et al. Tachycardia induced electrical remodeling of the atria and the autonomic nervous system in goats. *Pace*. 1999;22:1656-67.
22. Takei M, Tsuboi M, Usui T, Hanaoka T, Kurogouchi F, Aruga M, et al. Vagal stimulation prior to atrial rapid pacing protects the atrium from electrical remodeling in anesthetized dogs. *Jpn Circ J*. 2001;65:1077-81.
23. Miyauchi M, Kobayashi Y, Miyauchi Y, Abe J, Morita N, Iwasaki YK, et al. Parasympathetic blockade promotes recovery from atrial electrical remodeling induced by short-term rapid atrial pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:33-7.
24. Zhao Q, Tang Y, Okello E, Wang X, Huang C. Cambios diferentes del periodo refractario efectivo auricular y de la $I_{K_{ACh}}$ tras estimulación vagal más estimulación rápida en venas pulmonares. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:742-9.
25. Dobrev D, Graf E, Wettwer E, Himmel HM, Hála O, Doerfel C, et al. Molecular basis of downregulation of G-protein-coupled inward rectifying K^+ current $I_{K_{ACh}}$ in chronic human atrial fibrillation: decrease in GIRK4 mRNA correlates with reduced $I_{K_{ACh}}$ and muscarinic receptor-mediated shortening of action potentials. *Circulation*. 2001;104:2551-7.
26. Brundel BJ, Van Gelder IC, Henning RH, Tieleman RG, Tuinenburg AE, Wietes M, et al. Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial effective refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;103:684-90.
27. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, et al. The G-protein gated potassium current $I_{K_{ACh}}$ is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112:3697-706.
28. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Villeneuve L, Hébert TE, et al. Characterization of a hyperpolarization-activated time-dependent potassium current in canine cardiomyocytes from pulmonary vein myocardial sleeves and left atrium. *J Physiol*. 2004;557:583-97.
29. Voigt N, Maguay A, Yeh YH, Qi X, Ravens U, Dobrev D, et al. Changes in $I_{K_{ACh}}$ single channel activity with atrial tachycardia remodeling in canine atrial cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 2008;77:35-43.
30. Cha TJ, Ehrlich JR, Chartier D, Xiao L, Nattel S. Kir3-based inward rectifier potassium current: potential role in atrial tachycardia remodeling effects on atrial repolarization and arrhythmias. *Circulation*. 2006;113:1730-7.