



SOCIEDAD
COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA Y
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



ARTÍCULO ESPECIAL

Rol del sistema autonómico y la fibrilación auricular Role of the autonomic nervous system and atrial fibrillation



Alexander Álvarez-Ortiz

Servicio de Electrofisiología cardiovascular, estimulación y arritmias cardiacas. Instituto del corazón de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2016

Generalidades

Se estima que la prevalencia actual de la fibrilación auricular en el mundo desarrollado es de aproximadamente 1,5 a 2% de la población general, y la media de edad del paciente que sufre este trastorno ha aumentado paulatinamente, de tal forma que oscila entre los 75 y 85 años¹. La arritmia se asocia con un riesgo cinco veces mayor de ataque cerebrovascular, una incidencia tres veces mayor de insuficiencia cardíaca congestiva y mayor mortalidad. La tasa de hospitalización de los pacientes con fibrilación auricular también es muy común. Esta condición es todo un desafío cardiovascular en la sociedad moderna, y se cree que sus aspectos médicos, sociales y económicos empeorarán durante las próximas décadas. Por fortuna, durante los últimos años se han diseñado una serie de tratamientos que pueden ofrecer soluciones a este problema¹.

Muchos son los mecanismos fisiopatológicos implicados en el inicio, la perpetuación y el mantenimiento de la fibrilación auricular, que generan cambios estructurales cardíacos y repercusiones sistémicas, y se reconoce que el sistema autonómico puede provocar fibrilación auricular¹⁻³. La activación del sistema simpático y/o parasimpático puede causar arritmias auriculares. A través de la acetilcolina, la *actividad parasimpática* activa una corriente específica de potasio, IK-ACh, la cual acorta heterogéneamente la duración del

potencial de acción y el período refractario efectivo en la aurícula y los miocitos de las venas pulmonares incrementando la susceptibilidad a la reentrada^{2,4}. Por medio de las catecolaminas, la *estimulación simpática* incrementa el calcio intracelular que promueve la automaticidad y la actividad gatillada. Esta actividad *simpática* y/o *parasimpática* incrementada antes del inicio de la fibrilación auricular se ha observado tanto en modelos animales como en humanos^{1,5}.

De otro lado, los plexos ganglionares autonómicos que constituyen el sistema nervioso intrínseco cardíaco están localizados en la grasa epicárdica, cerca de la unión de la aurícula izquierda-vena pulmonar y el ligamento de Marshall. La estimulación de los ganglios en modelos animales conlleva cargas repetitivas de actividad auricular rápida. Estos plexos algunas veces están localizados próximos a la aurícula donde se registran los electrogramas fraccionados auriculares complejos. El objetivo de la ablación en estas regiones puede mejorar los resultados sobre el aislamiento de las venas pulmonares, hecho demostrado en algunos estudios¹⁻³.

En ciertos pacientes con corazones estructuralmente normales, la fibrilación auricular es precipitada en condiciones de alto tono parasimpático, tales como durante el sueño y después de las comidas, y es referida como "fibrilación auricular mediada vagalmente". En estos pacientes se ha sugerido la suspensión de medicamentos como digoxina, que mejoran el tono parasimpático, pero se trata de una hipótesis no probada^{1,2}. Por su parte, la estimulación adrenergica, tal como ocurre durante el ejercicio, también puede provocar fibrilación auricular en algunos pacientes,

Correo electrónico: alalort@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.005>

0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

y es referenciada como "fibrilación auricular mediada simpáticamente"^{1,2}.

Por muchos años, tres grandes escuelas han tratado de explicar el o los mecanismos de la fibrilación auricular: ondas de propagación aleatorias múltiples, descargas eléctricas focales y actividad reentrante localizada con conducción fibrilatoria. Así mismo, se han hecho progresos considerables en la definición de los mecanismos de iniciación y perpetuación de la fibrilación auricular¹. No obstante, el concepto más fuerte fue el reconocimiento de que, en un subgrupo de pacientes, la fibrilación auricular era gatillada por un foco disparador rápido y podría ser "curada" con un procedimiento de ablación con catéter^{4,6}. Esta observación importante condujo a reenfocar la atención en las venas pulmonares y la pared posterior de la aurícula izquierda, así como en la inervación autonómica. También, se reforzó el concepto de que el desarrollo de la fibrilación auricular requiere un "disparador" y un sustrato anatómico o funcional capaz de iniciarla y mantenerla^{1,2}.

La estimulación auricular depende tanto del sistema nervioso autonómico central (pre-ganglionar o extrínseco) como del sistema nervioso autonómico cardíaco intrínseco. Este incluye los ganglios, conocidos como plexos ganglionares autonómicos, localizados específicamente en la grasa epicárdica y el ligamento de Marshall. El plexo ganglionar recibe el impulso del sistema nervioso central extrínseco y contiene neuronas aferentes, neuronas parasimpáticas eferentes post-ganglionares y neuronas simpáticas, y numerosas neuronas interconectantes que proporcionan información dentro y entre los plexos ganglionares¹. En modelos animales, la estimulación del tronco parasimpático ("nervio vago") conduce a fibrilación auricular y se requiere otro estímulo para sostenerla^{1,6,7}. En contraste, la estimulación del plexo ganglionar produce ráfagas cortas repetidas e irregulares junto a las venas pulmonares, iniciando la fibrilación auricular sostenida. Los disparadores focales en las venas pulmonares tienen un patrón de iniciación pausadependiente y producen electrogramas, muy similares al patrón de gatillo registrado en las venas pulmonares de los pacientes con fibrilación auricular paroxística. Así pues, el disparador focal en las venas pulmonares por estimulación de los plexos ganglionares requiere tanto de la actividad simpática como de la parasimpática². En conjunto, causan postdespolarizaciones tempranas pausa-inducidas y actividad gatillada en las venas pulmonares y los miocitos auriculares. El mecanismo de gatillado puede estar relacionado con la combinación de la duración muy corta del potencial de acción y la liberación elevada de calcio durante la sístole, conduciendo a una carga alta de calcio intracelular durante y posterior a la repolarización¹. Estas observaciones sugieren que la alta concentración de calcio puede activar el intercambio sodio/calcio, y conducir a una entrada neta, a postdespolarizaciones tempranas y a actividad gatillada⁷. En comparación con los miocitos auriculares, los miocitos de las venas pulmonares tienen una duración del potencial de acción más corta y una sensibilidad mayor a la estimulación autonómica, lo cual puede explicar la predominancia de disparadores focales en las venas pulmonares en pacientes con fibrilación auricular paroxística y la interrupción de disparadores focales por la ablación de los plexos ganglionares autonómicos^{1,8}.

La interrupción de los nervios desde los plexos ganglionares a las venas pulmonares puede explicar, al menos en parte, la eliminación frecuente de los disparadores focales dentro de las venas pulmonares durante los procedimientos de aislamiento de las venas pulmonares. Estos hallazgos sugieren que la interrupción de los nervios desde los plexos ganglionares puede tener un papel en el éxito de la ablación de venas pulmonares y puede explicar el éxito de los estudios de ablación iniciales dirigidos a los plexos ganglionares en pacientes con fibrilación auricular paroxística. La regeneración de estos axones puede contribuir a la recurrencia tardía después del aislamiento de las venas pulmonares. La ablación de los cuerpos celulares nerviosos, dirigidos a los plexos ganglionares, puede denervar de manera permanente las venas pulmonares^{6,8}. La adición de la ablación de los plexos ganglionares a las venas pulmonares parecer ser sinérgica, debido a que estos procedimientos pueden ser incompletos en la actualidad; todo el tejido de los plexos ganglionares no puede ser localizado para la ablación por las técnicas de estimulación endocárdica modernas y es común que las técnicas de aislamiento de venas pulmonares estén asociadas con reconexiones tardías a la aurícula⁶.

Se ha observado una relación entre la actividad autonómica de los plexos ganglionares y los electrogramas fraccionados auriculares complejos. La localización de los plexos ganglionares puede ser identificada como sitios asociados con bloqueo auriculoventricular transitorio durante la estimulación eléctrica de alta frecuencia (EEAF, 20 Hz)⁹. En general, los plexos ganglionares están localizados dentro de las áreas de electrogramas fraccionados auriculares complejos. La estimulación de los plexos ganglionares con EEAF o la inyección de acetilcolina dentro de la grasa que contiene un plexo ganglionar produce electrogramas fraccionados auriculares complejos en la misma área de registro durante la fibrilación auricular⁹. La ablación secuencial de múltiples (cuatro o más) plexos ganglionares en modelos animales y en pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente, reduce o elimina todos los electrogramas fraccionados auriculares complejos, y disminuye o elimina la inducibilidad de la fibrilación auricular. Aquella que persiste después de la ablación de los plexos ganglionares típicamente muestra electrogramas auriculares más organizados con longitudes de ciclo más prolongadas. Estos cambios en el patrón de los electrogramas con la ablación secuencial de los plexos ganglionares, son similares al enlentecimiento progresivo y a la organización de los electrogramas durante la técnica de ablación paso a paso (stepwise) realizada en pacientes con fibrilación auricular persistente de larga duración. La relación entre los electrogramas fraccionados auriculares complejos y la actividad de los plexos ganglionares, puede explicar también la variedad en las tasas de éxito reportadas para la ablación de los electrogramas fraccionados auriculares complejos^{1,10}. Los estudios que describen altas tasas de éxito con la ablación de electrogramas fraccionados auriculares complejos muestran sitios de ablación concentrados en áreas cercanas a los plexos ganglionares, mientras que los estudios que describen lo contrario muestran patrones dispersos a los sitios de ablación⁹⁻¹¹.

Otro hallazgo reciente es la inhibición de la actividad de los plexos ganglionares y los disparadores de venas pulmonares por la estimulación a bajo nivel del tronco parasimpático

(“nervio vago”)¹². La pérdida de respuesta de los plexos ganglionares a la estimulación vagal central en pacientes ancianos, puede ayudar a explicar el fuerte incremento en la prevalencia de fibrilación auricular en la población mayor. Las implicaciones terapéuticas incluyen la posibilidad de que la estimulación crónica a bajo nivel del nervio vago puede contribuir a suprimir la fibrilación auricular en pacientes con fibrilación auricular paroxística^{1,2}. Sin embargo, estos datos sugieren un papel potencial del sistema nervioso autonómico en el desarrollo de la fibrilación auricular, así como uno en la modulación autonómica en el tratamiento de la fibrilación auricular, y es pertinente reconocer que es poco probable una comprobación definitiva y no es posible realizar ablación de los ganglios autonómicos sin lesionar también el miocardio auricular^{1,2}.

Con base en el papel del sistema autonómico en la fisiopatología de la fibrilación auricular, en términos generales, pueden describirse dos tipos de fibrilación auricular mediadas por este mecanismo, según predomine uno u otro componente, destacando algunas características importantes: fibrilación auricular por descarga vagal y fibrilación auricular por descarga simpática.

Fibrilación auricular por descarga vagal

Es una entidad poco común, la cual se observa predominantemente en personas jóvenes entre los 25 y 50 años de edad, siendo cuatro veces más frecuentes en hombres que en mujeres, usualmente, sin enfermedad cardíaca subyacente, es decir, sin cardiopatía estructural. Los pacientes refieren palpitaciones que comienzan con actividad ectópica auricular frecuente, se desencadena fibrilación auricular durante la noche, y desaparece con el despertar (paroxística), tal como fue descrito inicialmente por Coumel¹². Es absolutamente excepcional la iniciación en horas de la mañana. Estas fibrilaciones auriculares suelen alternar con episodios de “flutter auricular”, y pueden estar asociadas con la influencia vagal sobre la aurícula, que produce un acortamiento del período refractario y, por lo tanto, de la longitud de onda con mayor facilidad para la iniciación de arritmias por reentrada como el “flutter”¹³. La asociación entre esofagitis por reflujo y fibrilación auricular puede tener un componente vagal de fondo¹³. De igual forma, puede presentarse después de comer o tras ingerir bebidas alcohólicas.

Debido a que la respuesta ventricular es relativamente lenta, la mayoría de los pacientes refiere palpitaciones más que disnea, síncope u otras alteraciones. Este tipo de fibrilación auricular tiene poca tendencia a progresar y establecerse permanentemente⁸. La monitorización electrocardiográfica pone de manifiesto un enlentecimiento progresivo de la frecuencia cardíaca, de unos cuantos segundos a varias horas, antes del inicio de la fibrilación auricular. Estos episodios pueden controlarse con cambio en los hábitos y estilos de vida, y variación del volumen y horario de los alimentos, particularmente la cena. Es importante tener en cuenta que tanto los bloqueadores beta-adrenérgicos como los digitálicos pueden incrementar la frecuencia de la fibrilación auricular mediada por estímulo vagal, por lo cual están contraindicados^{7,8}.

Fibrilación auricular por descarga simpática

La fibrilación auricular adrenérgica se presenta entre los 40 y 50 años de edad, afectando de igual manera a hombres y mujeres, pero con menor frecuencia que la fibrilación auricular vagal. Aparece preferentemente durante el día, tras un esfuerzo físico o estrés emocional, y puede acompañarse de poliuria. No obstante, puede aparecer en pacientes con enfermedad cardíaca estructural o pulmonar, si se tiene en cuenta que cuando se desarrolla enfermedad orgánica comienza a predominar el tono simpático^{14,15}.

La monitorización electrocardiográfica en 24 horas pone de manifiesto la aceleración progresiva de la frecuencia cardíaca antes del inicio de la fibrilación auricular, evidenciándose un incremento del tono simpático y su efecto sobre la actividad ectópica en las venas pulmonares. A diferencia de los pacientes con fibrilación auricular vagal, usualmente los betabloqueadores son útiles en el tratamiento de este tipo de pacientes¹⁴⁻¹⁶.

Los estudios de variabilidad de la frecuencia cardíaca, en el dominio del tiempo y la frecuencia, han documentado un incremento del intervalo RR promedio y de la banda de frecuencia baja hasta 15 minutos antes de los episodios, condición que se traduce en un incremento del tono simpático, y posterior disminución a los 10 y 5 minutos previos a los episodios en relación con un “retiro simpático”, mientras que la banda de frecuencia alta se mantiene elevada (tono parasimpático elevado). Alterna con taquicardias auriculares automáticas, hecho que se debería al aumento del automatismo y de la actividad gatillada que produce el tono simpático^{14,17}.

Conclusiones

La fibrilación auricular es una entidad frecuente en nuestro medio, cuya incidencia y prevalencia incrementa con la edad y conlleva a un aumento de la morbi-mortalidad de los pacientes. Son múltiples los mecanismos implicados en su fisiopatología y existen factores iniciadores y perpetuadores.

El sistema nervioso autonómico (simpático y parasimpático) tiene un papel preponderante en la fisiopatología de la fibrilación auricular, y su adecuado entendimiento y correlación en la práctica clínica puede orientar al predominio de uno u otro componente, hecho vital para definir el enfoque terapéutico adecuado, bien sea farmacológico o intervencionista.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. *Heart Rhythm*. 2012;9:632-96.

2. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105:2753–9.
3. Smeets JL, Allesie MA, Lammers WJ, et al. 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.
4. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109:327–34.
5. Efremidis M, Sideris A, Prappa E, et al. Effect of atrial pressure increase on effective refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in patients with lone atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 1999;3:307–10.
6. Jaïs P, Hocini M, Sacher F, et al. The place of ablation in the treatment of atrial fibrillation: where are we and where are we going? *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004;97:1071–7.
7. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, et al. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:483–90.
8. Márquez M, Gómez-Flórez J, Aranda A, et al. Avances recientes en la fisiopatología de la fibrilación auricular. *Arch Cardiol Mex*. 2009;79(Sup 2):18–25.
9. Scherr D, Dalal D, Cheema A, et al. Long- and short-term temporal stability of complex fractionated atrial electrograms in human left atrium during atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:13–21.
10. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. AHA/ACC/HRS Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:5–101.
11. Arruda M, Natale A. Ablation of permanent AF: adjunctive strategies to pulmonary veins isolation: targeting AF NEST in sinus rhythm and CFAE in AF. *J Interv Card Electrophysiol*. 2008;23:51–7.
12. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. En: Falk RH, Podrik PJ, editores. *Atrial Fibrillation Mechanisms and managements*. New York: Raven Press; 1992. p. 109–25.
13. Weigl M, Gschwantler M, Gatterer E, et al. Reflux esophagitis in the pathogenesis of paroxysmal atrial fibrillation: results of a pilot study. *South Med J*. 2003;96:1128–32.
14. Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, et al. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2001;103:2631–6.
15. Vacca M, Sáenz LC, Cabrales M. Conceptos fisiopatológicos en fibrilación auricular. *Rev Colomb Cardiol*. 2007;14 Supl 3:59–64.
16. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12:1360–420.
17. Camm J, Lip GYH, De Caterina R, et al. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:54e1–24.