

Fibrilación auricular y sistema nervioso autónomo

Autonomic Nervous System and Atrial Fibrillation

ALBERTO GINIGER

Como es bien conocido a partir de los registros de Framingham y otros, la fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente y se calcula que una de cada cuatro personas padecerá a lo largo de su vida de un episodio de fibrilación auricular de distinta duración y compromiso clínico. (1, 2)

Un modo extremadamente simple pero práctico consiste en clasificar la fibrilación auricular –particularmente autolimitada, esporádica o paroxística, aunque en algunos casos también persistente– en dos grandes grupos: aquellas presentes en un corazón sano y las que se manifiestan en un corazón enfermo. Dentro de la primera categoría, salvo las FA primarias originadas en mutaciones genéticas, la mayoría tienen origen en alteraciones funcionales en que el sistema nervioso autónomo (SNA) desempeña un papel fundamental. En este caso, se considera a la FA una alteración tal que en alguna oportunidad se debatió acerca de si realmente se trata de una enfermedad. (3) A pesar de ello, esta arritmia sin cardiopatía puede determinar significativos cambios en la calidad de vida, a moderado o largo plazo, alteraciones en la función auricular e, incluso, ventricular y hasta impacto psicosocial de magnitud, lo que justifica su tratamiento.

¿Cuál es la razón por la que se generan estos episodios –muchas veces asintomáticos– en un corazón aparentemente sano o con mínimas alteraciones? No cabe duda que el SNA desempeña un papel fundamental tanto en su precipitación y mantenimiento como en su resolución.

Antes de ingresar en los mecanismos que generan la FA a pesar de no presentar cardiopatía alguna, se debe resignificar esta arritmia como de origen funcional y autonómica. La FA paroxística autolimitada sin cardiopatía es mucho más frecuente que la que suele ingresar en los registros como FA solitaria o *lone atrial fibrillation* y llega, en algunos casos, al 30% (4) de los portadores de esta arritmia. Suele ser urbana, relacionada con situaciones de estrés y, en muchos casos, con reflujo gastroesofágico, gastritis y esofagitis, (5) y en otros con apneas del sueño, ingesta de alcohol, (6) etc., todos ellos disparadores predominantemente vagales, en una situación física y psíquica que la predispone. También es vagal la precipitación frecuente de los episodios de FA sin cardiopatía en horarios vespertinos o de madrugada. (7) En todos los casos, es necesario un gatillo que necesariamente comienza con extrasístoles

auriculares aisladas y en salvas. Entender en qué situaciones se generan estas salvas permite reducir su incidencia y, consecuentemente, la FA sin cardiopatía –y en muchos casos con esta– es prevenible con cambios en el estilo de vida, lo que incluye la actividad física y la dieta. El cambio de mentalidad del médico y del paciente frente a la FA, tal como se observa en los últimos años, es una buena noticia. Se están conociendo respuestas a preguntas básicas relacionadas con la FA, lo que hace que cada vez estemos más cerca de su prevención.

Se conoce desde hace muchos años (8) el papel del SNA y se sabe que las salvas de extrasístoles remodelan las aurículas, que terminan formando rotores que finalmente desencadenan la FA. Esto se publica desde 1962. (9) El cerebro, los pulmones y el sistema inmunológico están conectados e interactúan para desencadenar e, incluso, hacer persistente una FA autolimitada o paroxística.

El tratamiento de la FA y su prevención no son fáciles y, por esa razón, conocer qué función cumple la conexión cerebro-corazón –es decir el SNA– es fundamental. La relación entre la inervación cardíaca del SNA y la FA se profundizó el siglo pasado, cuando, estimulando los troncos del SNA vago/simpáticos, se observó que acortaban en forma heterogénea los períodos refractarios de las células auriculares, lo que generaba dispersión de la refractariedad.

Las venas pulmonares son capaces de generar arritmias por estimulación vagal. La acetilcolina induce taquicardias reentrantes en estas venas, una de las bases de producción de FA por sobrecarga intracelular de Ca^{++} y el consiguiente acortamiento del período refractario.

En ese caso, la introducción de extrasístoles permite inducir al caos (desorden del automatismo y excitabilidad) que representa la FA. A principios de este siglo se investigó otro aspecto de la inervación autonómica del corazón a partir de plexos ganglionares en el corazón mismo y grandes vasos. (10) A ese se lo llamó “sistema nervioso autónomo intrínseco cardíaco”, local, distinto a la conexión entre el cerebro y la médula, que inerva al corazón, llamado “extrínseco”. El sistema intrínseco de plexos ganglionares está ubicado al margen de las venas pulmonares, actúa como repetidor de estímulos del sistema extrínseco vago/simpático, pero puede actuar de forma independiente modulando funciones

cardíacas como automatismo, excitabilidad y conducción. La estimulación, sea eléctrica o química a través de neurotransmisores inducen los disparos focales de las venas pulmonares. La ablación de los plexos ganglionares relacionados con las venas pulmonares disminuye la inducibilidad de FA. (11) La experiencia clínica y de laboratorio demuestra que esta forma de FA, secundaria a variaciones del tono autonómico no responde al tratamiento con antiarrítmicos clase III o IC. (12)

Los plexos ganglionares vecinos a las venas pulmonares se identifican con la aplicación de estímulos de alta frecuencia a estos grupos de nervios (13) (Figura 1).

Otra prueba del papel del equilibrio vago/simpático en la persistencia de FA es la identificación mediante el análisis espectral de los sitios de alta frecuencia, representativos del tono vagal incrementado. (14) En pacientes con formas persistentes de FA, la respuesta fue una disminución marcada de la respuesta ventricular ($\geq 50\%$) durante la FA. Los resultados de la ablación de estos plexos son variables respecto de la recurrencia de la FA, en algunos casos muy alta (el 96%) pero baja en otros estudios, como resultado de ablaciones parciales. (15) Se sabe que la ablación parcial del plexo ganglionar puede, incluso, aumentar la incidencia de FA al exacerbar la heterogeneidad de la refractariedad a través de las aurículas, lo que promueve la FA macrorreentrante. (16) Varios estudios se realizaron combinando ambas técnicas de aislamiento de venas pulmonares y de los plexos ganglionares, (17) incluso con técnicas modernas de crioablación. (18) Un estudio aleatorizado relativamente reciente (19) muestra que los resultados son significativamente mejores que solo el aislamiento de las venas pulmonares, en un seguimiento de 12 meses. Funcionalmente, los ganglios

mencionados muestran una mayor sensibilidad a los neurotransmisores colinérgicos y adrenérgicos que los tejidos auriculares adyacentes.

Es necesario comprender tanto en la clínica como desde el punto de vista electrofisiológico, que se deben tener en cuenta los mecanismos tanto autonómicos como miocárdicos para explicar el desencadenamiento, así como la persistencia de la FA.

La experiencia muestra que la incidencia de episodios de FA en un corazón aparentemente sano es mayor entre los 50 y 70 años de edad. Estudiadas las respuestas cardiovasculares a las influencias autonómicas en mujeres y hombres sanos que incluían grupos de 25, 45 y 60-80 años sugieren que habría una atenuación moderada de las respuestas cardiovasculares autonómicas hasta aproximadamente los 60 años, después de lo cual se produce un declive más rápido. (20) Otra investigación mostró que la estimulación vago/simpática del tronco podría abolir la activación neural dentro del plexo ganglionar anterior derecho, vecino a la vena pulmonar superior derecha. (21) El paso de FA paroxística a persistente, se explica entre otros, debido al hecho de que a medida que aumenta la carga de FA, la actividad de los plexos ganglionares aumenta, lo que tiene como resultado una liberación excesiva de neurotransmisores muscarínicos y adrenérgicos localmente y a través de sus campos axonales a grupos más pequeños de ganglios que comprenden la red neuronal interconectada que cubre las aurículas. La liberación excesiva de neurotransmisores localmente aporta otro factor que explica el efecto "FA engendra FA". (22)

Cabe mencionar que la ablación de los plexos ganglionares como un procedimiento complementario para el aislamiento de la vena pulmonar todavía no alcanza el mismo grado de éxito que el logrado me-

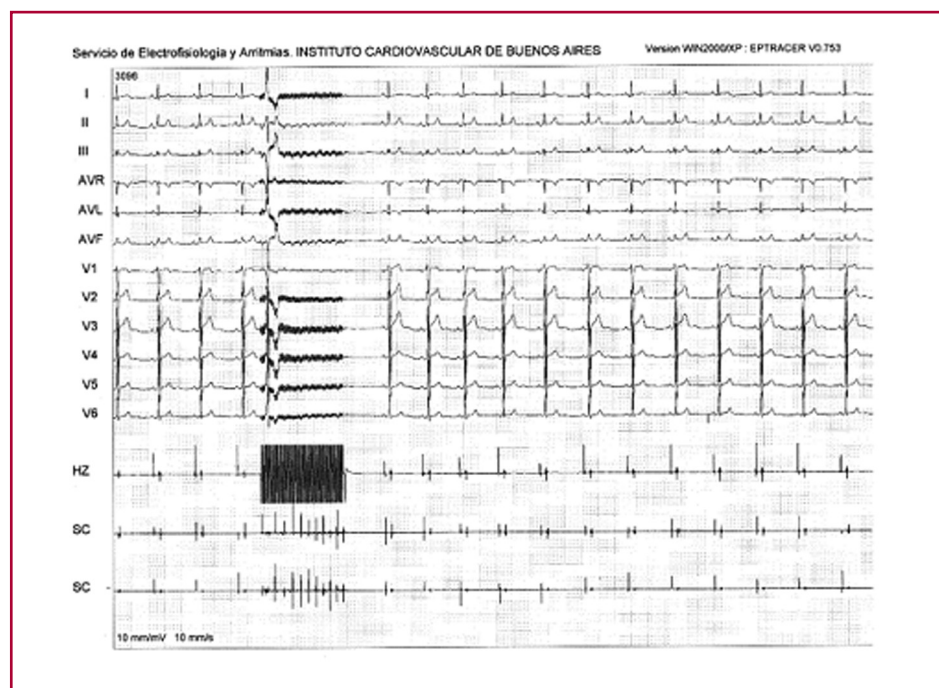


Fig. 1. La estimulación a alta frecuencia sobre el plexo ganglionar durante un procedimiento de ablación se manifiesta como bradicardia sinusal por influencia vagal.

dian te procedimientos de ablación con catéter dirigidos a pacientes con vías anómalas, reentrada intranodal o aleteo auricular. Obviamente, la FA es una arritmia más compleja en la que intervienen más de un mecanismo o una coexistencia de mecanismos.

Una visión global en el tratamiento y la prevención de la FA en pacientes con un corazón aparentemente normal implica, en primer lugar, que el médico entienda que se trata en estos casos de un disturbio funcional en donde intervienen la personalidad, el estrés e, incluso, factores socioeconómicos (23), con un importante contenido autonómico, lo que permite que el paciente sea contenido, comprenda que no es mortal ni va a generar un colapso salvo circunstancias puntuales y comorbilidades específicas. El médico debe conversar con el paciente, comprenderlo, explicar su situación y hacerle entender que no es una amenaza para su vida. (24) Incluso, puede no tratarse, dado que en más del 90% de los casos la reversión en estos casos es espontánea. Se debe explicar que el riesgo de accidente cerebrovascular es mínimo si no tiene cardiopatía o ciertas morbilidades que conocemos como CHA2DS2-VASc Score. La conducta que debe seguirse no comienza con fármacos o intervenciones, sino con lo que desde siempre se ha llamado “régimen higiénico/dietético”. (25) La rigurosa aplicación de las guías internacionales de tratamiento de la FA muestra este camino. (26, 27)

BIBLIOGRAFÍA

- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial Fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6. <http://doi.org/b4kr4j>
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47. <http://doi.org/f249td>
- Chambers PW Lone atrial fibrillation: Pathologic or not? *Med Hypotheses*. 2007;68:281-7. <http://doi.org/c84zx9>
- Alam M, Banteali SJ, Shahzad SA, Lakkis N. Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:283-91. <http://doi.org/cqnb>
- Bunch TJ, Packer DL, Jahangir A, Locke GR, Talley NJ, Gersh BJ, et al. Long-term risk of atrial fibrillation with symptomatic gastroesophageal reflux disease and esophagitis. *Am J Cardiol* 2008;102:1207-11. <http://doi.org/b62tft>
- Marcus GM, Smith LM, Whiteman D, Tseng ZH, Badhwar N, Lee BK, et al. Alcohol intake is significantly associated with atrial flutter in patients under 60 years of age and a shorter right atrial effective refractory period. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:266-72. <http://doi.org/dnpk92>
- Viskin S, Golovner M, Malov N, Fish R, Alroy I, Vila Y, et al. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Data from almost 10 000 episodes. *Eur Heart J* 1999;20:1429-34. <http://doi.org/cffkpw>
- Coumel P, Attuel P, Lavallee J, Flammang D, Leclercq JF, Slama R. The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1978;71:645-56.
- Moe GK. “On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation”. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 1962;140:183-8.
- Lazzara R, Scherlag BJ, Robinson MJ, Samet P. “Selective in situ parasympathetic control of the canine sinoatrial and atrioventricular nodes” *Circ Res* 1973;32:393-401. <http://doi.org/cqnc>
- Lin J, Scherlag BJ, Lu Z, Zhang Y, Liu S, Patterson E, et al. Inducibility of atrial and ventricular arrhythmias along the ligament of marshall: role of autonomic factors. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:955-62. <http://doi.org/bfbb6w>
- Wijffels MC, Dorland R, Allesie MA. Pharmacologic cardioversion of chronic atrial fibrillation in the goat by class IA, IC, and III drugs: a comparison between hydroquinidine, cibenzoline, flecainide, and d-sotalol. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:178-93. <http://doi.org/c92czj>
- Lemery R. How to perform ablation of parasympathetic ganglia of the left atrium. *Heart Rhythm* 2006;3:1237-9. <http://doi.org/cbhspf>
- Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jais P, Vaidyanathan R, Hsu LF, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005;112:789-97. <http://doi.org/c3kwjh>
- Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D, Lara S, Hardy C, Darrieux F, et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;114:876-85. <http://doi.org/c8984f>
- Mikhaylov E, Kanidieva A, Sviridova N, Abramov M, Gureev S, Szili-Torok T, et al. Outcome of anatomic ganglionated plexi ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: a 3-year follow-up study. *Europace* 2011;13:362-70. <http://doi.org/dd8tk5>
- Jhuo SJ, Lo LW, Chang SL, Lin YJ, Chung FP, Chiou CW, Chen SA. Periesophageal vagal plexus injury is a favorable outcome predictor after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016;13:1786-93. <http://doi.org/f8z9x7>
- Yorgun H, Aytemir K, Canpolat U, Şahiner L, Kaya EB, Oto A. Additional benefit of cryoballoon-based atrial fibrillation ablation beyond pulmonary vein isolation: modification of ganglionated plexi. *Europace* 2014;16:645-51. <http://doi.org/f54mrh>
- Katritsis DG, Giazitzoglou E, Zografos T, Pokushalov E, Po SS, Camm AJ. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: a randomized study. *Heart Rhythm* 2011;8:672-8. <http://doi.org/bhh7gh>
- Kajiser L, Sachs C. Autonomic cardiovascular responses in old age. *Clin Physiol* 1985;5: 347-57. <http://doi.org/ccvsvw>
- Zhang Y, Scherlag BJ, Lu Z, Niu GD, Yamanashi WS, Hogan C, et al. Comparison of atrial fibrillation inducibility by electrical stimulation of either the extrinsic or the intrinsic autonomic nervous systems. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;24:5-10. <http://doi.org/dr4wr2>
- Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, Zhou J, Song J, Zhang Y, et al. Inter-active atrial neural network: Determining the connections between ganglionated plexi. *Heart Rhythm* 2007;4:56-63. <http://doi.org/fhbvhn>
- Mattioli AV, Bonatti S, Zennaro M, Mattioli G. The relationship between personality, socio-economic factors, acute life stress and the development, spontaneous conversion and recurrences of acute lone atrial fibrillation. *Europace* 2005;7:211-20. <http://doi.org/fd78sk>
- Giniger A. Fibrilación auricular esporádica o paroxística y corazón sano: la industrialización de la prevención y el tratamiento. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:307-8.
- Giniger A. ¿La fibrilación auricular recurrente benigna del adulto lone atrial fibrillation es una enfermedad? *Rev Argent Cardiol* 2007;75:2-5.
- Gorennek B, Boriani G, Dan GA, Fauchier L, Fenelon G, Huang H, et al; ESC Scientific Document Group . European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2018;20:895-6. <http://doi.org/cqnd>
- Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1935-44. <http://doi.org/f2fmxm>