

Remodelación Atrial Eléctrica Reversa tras Cardioversión de Fibrilación Atrial Aislada de Larga Duración

Eduardo Correa Barbosa, Paulo Roberto Benchimol-Barbosa, Alfredo de Souza Bomfim, Plínio José da Rocha, Silvia Helena Cardoso Boghossian, Denilson Campos de Albuquerque

Departamento de Cardiologia - Seção de Eletrofisiologia Cardíaca e Unidade de Arritmia - Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumen

Fundamento: La fibrilación atrial (FA) aislada promueve cambios electrofisiológicos llamados “remodelación eléctrica”, que facilitan su recurrencia y mantenimiento. Hay evidencia de que el proceso de remodelación sea reversible tras la recuperación del ritmo sinusal (RS). Sin embargo, el momento para la recuperación de las propiedades electrofisiológicas no está definido todavía.

Objetivo: El objetivo de ese estudio fue evaluar la activación eléctrica atrial con el empleo del electrocardiograma de alta resolución de onda P (P-ECGAR) postcardioversión de la FA de larga duración, concentrándose en el proceso de remodelación reversa para identificar el momento de la estabilización del proceso.

Métodos: Se incluyeron en el estudio a individuos con FA aislada persistente y a candidatos a la cardioversión con conversión exitosa al RS. La P-ECGAR se realizó inmediatamente tras la reversión al ritmo sinusal y se repitió después de 7 y 30 días.

Resultados: Entre los 31 individuos, 9 presentaron recurrencia precoz de la FA, todos en los primeros 7 días después de la cardioversión, y 22 siguieron en RS durante un mes como mínimo; el ECGAR se obtuvo en el séptimo y en el trigésimo días tras la cardioversión. En el 30º día, la duración de la onda P disminuyó progresivamente desde el primer hasta el tercer ECGAR (duración de la onda P: $185,5 \pm 41,9$ m/s vs $171,7 \pm 40,5$ m/s vs $156,7 \pm 34,9$ m/s, respectivamente, 1º, 2º y 3º ECGAR; $p < 0,001$ para todas las comparaciones). En los análisis de dominio de frecuencia, la turbulencia espectral no fue aparente en el ECGAR inmediatamente tras la cardioversión, pero aumentó de forma aguda en el 7º día y siguió inalterada en el 30º día.

Conclusión: El presente estudio sugiere que los primeros siete días post cardioversión, después FA de larga duración, son críticos para el proceso de remodelación reversa y recurrencia de la arritmia. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3) : 209-216)

Palabras clave: Electrocardiografía, arritmias cardíacas, fibrilación atrial, cardioversión eléctrica.

Introducción

La fibrilación atrial (FA) viene siendo descrita como una arritmia autoperpetuante, que promueve cambios electrofisiológicos en el tejido atrial, facilitando su recurrencia y mantenimiento¹⁻⁵. La FA persistente generalmente progresa hacia una forma permanente, mientras que la restauración exitosa y el mantenimiento del ritmo sinusal dependen ampliamente de la duración de la arritmia, la FA de larga duración es más resistente a la cardioversión y tiene mayor probabilidad de presentar recurrencia⁶⁻⁹. Ambas, la resistencia a la cardioversión y la tendencia de presentar recurrencia, están fuertemente relacionadas al desarrollo de sustratos

electrofisiológicos caracterizados por un período refractario efectivo atrial más corto^{2,4,5,10-13}, conducción lenta en el miocardio atrial^{10,11,14-16} y dispersión de refractariedad^{4,13,17,18}. El ritmo atrial rápido y la FA misma pueden inducir esos cambios, lo que se denominó “remodelación eléctrica”². La anomalía electrofisiológica resultante es la presencia de múltiples ondas alrededor de los atrios, algunas de las cuales circulan de volta sobre ellos, creando múltiples circuitos de reentrada, como lo propuesto por Moe et al^{19,20} en 1962 y 1964, y después confirmado por Allesie et al²¹ en 1985.

En modelos animales, se viene demostrando que el proceso de remodelación es reversible tras la restauración del ritmo sinusal y se caracteriza por un aumento progresivo de la velocidad de conducción atrial y refractariedad (remodelación reversa)^{1,2,10,11,13,22}. La recuperación viene siendo evidenciada también en atrios humanos^{3,23-26}. Por otro lado, viene siendo observada una increíble vulnerabilidad para la recurrencia durante el período post cardioversión, mientras que la remodelación reversa está todavía incompleta²³. No

Correspondencia: Eduardo Correa Barbosa •

Rua Alzira Cortes, 5/101 - Botafogo - 22260-050 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: barbosa.md@hotmail.com

Artículo recibido el 16/06/08; revisado recibido el 14/07/08; aceptado el 17/07/08.

obstante, el tiempo necesario para restaurar completamente las propiedades electrofisiológicas atriales, especialmente la velocidad de conducción, no se definió todavía.

Los métodos empleados para el análisis electrofisiológico son generalmente invasivos^{23-25,27} y hacen con que el análisis consecutivo del mismo individuo sea difícil, generando limitaciones para determinar el momento de la remodelación reversa completa. Además de eso, poco se sabe sobre los efectos de fármacos antiarrítmicos acerca del proceso de remodelación, especialmente la amiodarona, frecuentemente usada a fin de facilitar la cardioversión y mantener el ritmo sinusal²⁸. El objetivo del presente estudio fue evaluar la activación eléctrica atrial en post cardioversión de individuos con FA de larga duración a fin de describir el momento de la remodelación reversa.

Métodos

Población del estudio

Se incluyeron en el estudio a individuos con FA aislada y persistente con duración > 2 meses, elegibles para cardioversión. La FA aislada se definió con base en el histórico (para excluir el síndrome del corazón del fin de semana), examen físico, electrocardiografía convencional, rayo-X de tórax, ecocardiografía, prueba de esfuerzo (cuando apropiado) y pruebas de función tiroidea. Los criterios de exclusión planeados para el estudio fueron contraindicación a la anticoagulación o amiodarona, embarazo, atrio izquierdo ≥ 5.5 cm o edad > 80 años. Fueron los criterios adicionales de exclusión los usos previos de bloqueantes betaadrenérgicos, inhibidores de ECA, bloqueantes de receptor de angiotensina y antagonistas de calcio. Los individuos firmaron el formulario de consentimiento informado y el Comité de Ética local aprobó el protocolo del estudio.

Protocolo del estudio

Todos los individuos recibieron anticoagulación terapéutica con Warfarina antes de la cardioversión con Razón Normalizada Internacional entre 2,0 y 4,0 durante tres semanas consecutivas. Tras ello, tuvieron inicio las dosis diarias del amiodarona oral, de hasta 800mg. Si el ritmo sinusal no se obtuviera en los siete días posteriores, se llevaba a cabo una cardioversión eléctrica por corriente directa. Si se restaurara el ritmo sinusal, se mantenía una dosis diaria de 200 mg de amiodarona durante un mes. El protocolo de cardioversión consistía de: 1) anestesia general IV con propofol 2mg/Kg; 2) choque con forma de onda sinusoidal monofásica sincronizada DC con colocación de las palas en región ápex-anterior; 3) iniciar con energía de 200J, variando hasta 360J, si necesario.

Electrocardiograma de alta resolución de la onda P

Se realizó el electrocardiograma de alta resolución de onda P (P-ECCGAR) inmediatamente después de la reversión para ritmo sinusal (primer P-ECCGAR) y repetido en el 7° (segundo P-ECCGAR) y en el 30º día (tercer P-ECCGAR) tras la cardioversión exitosa. El P-ECCGAR se registró con un equipo Predictor Ilc System (ART Corazonix, Austin), aplicándose un

montaje ortogonal modificado de tres electrodos bipolares. Se estandarizó el electrodo X en el segundo espacio intercostal en el borde esternal derecho y en el borde inferior izquierdo de la costilla en la línea hemiclavicular para mostrar ondas P más altas y mayores, tal como se describió anteriormente. Así que el electrodo Y se colocó en el 5º espacio intercostal en las líneas axilares medias izquierda y derecha; y el electrodo Z se colocó al nivel del 4º espacio intercostal en el borde esternal izquierdo y su proyección en la espalda. Los electrodos de referencia positivos se ubicaron en las partes inferior, izquierda y anterior, respectivamente, relativamente a los electrodos X, Y y Z. La frecuencia de muestra se seleccionó en 2.0 kHz. Se cambió el punto fiducial hacia la derecha y la onda P y se expusieron el segmento PR en la ventana media. El promedio de ruido se evaluó dentro de una ventana de 50 ms que se puso en el segmento T-P. El promedio se condujo utilizándose una técnica iniciada por R con una ventana de correlación de 40 ms que se puso en la porción ascendente de la onda P y un coeficiente de correlación de 0,99. El umbral para la estimación de ruido promedio final máximo se estableció en $0.3 \mu V$. Un observador entrenado analizó el P-ECCGAR en todos los individuos.

Tras el promedio de la señal, los puntos de inicio y de término de la región analítica se derivaron del análisis de dominio de tiempo de la magnitud del vector de la onda P, representada por la raíz cuadrada de la suma de los electrodos XYZ filtrados de forma independiente, con la utilización de un filtro de menor cuadrado con una ventana de ajuste de 100 ms. Los puntos limitantes de la magnitud del vector de la onda P se determinaron a través de inspección visual, permitiendo la identificación de la duración de la onda P y la determinación de la región analítica del electrodo X.

Se procesó con antelación la porción analítica para extraerse el primer derivativo y así someterlo al mapeo tiempo-frecuencia mediante transformada de Fourier de corta duración. Cada segmento de datos se limitó a 16 ms, con un intervalo de 2 ms entre sucesivos segmentos para asegurar tiempo-resolución adecuado, disminuido gradualmente por una ventana de Blackmann-Harris tras remoción media y completada con ceros (*zero-padded*) hasta 512 puntos. La demarcación de la región analítica (hasta 200 ms) se puso 16 ms antes del inicio de la onda P y en un punto sobre el segmento PR.

La turbulencia espectral se analizó utilizándose 4 parámetros previamente relatados en la literatura: el promedio (CEP) y la desviación estándar (CEDE) de la correlación espectral (CE) intersegmentar y el promedio (BEP) y la desviación estándar de la banda de frecuencia estrecha (BE, *edge track*) (BEDE) de la concentración de energía de la señal eléctrica.

La correlación entre estimaciones de fuerza y espectrales sucesivas se calculó en la franja de 0 a 300 Hz. Se la estudió porque se espera que una conducción absolutamente uniforme de la señal eléctrica durante la activación atrial resulte en una perfecta correlación, mientras que la presencia de componentes de alta frecuencia de conducción fragmentada se reflejará por el descenso en el promedio de la correlación y el aumento de la desviación estándar.

Para que se evite los bajos valores de la correlación a causa de la ausencia de la señal de despolarización y/o que

la presencia de ruido blanco (*white noise*) de banda limitada interfirieran en el análisis, se empleó la razón entre las áreas de baja (0-30Hz) y alta (>30Hz-100Hz) frecuencia para verificar si la región era una señal o un ruido.

La contaminación por ruido hace con que la distribución del contenido de energía espectral sea igual entre las áreas de baja y alta frecuencia. Un segmento de ruido se definió cuando el valor de la razón del ruido (bajo-alto) no alcanzó un umbral. Debido al bajo contenido de energía de la onda P, un acuerdo ideal entre la superestimación del ruido y la evaluación del contenido de energía se obtuvo cuando la razón del ruido se estableció en 30. Cuando el umbral no se alcanzó, incluyendo los segmentos antes y después de la onda P, la correlación fue establecida en 1. Las series de tiempo que los valores de correlación sucesivos generan a lo largo de la porción analítica se utilizan entonces para extraer el CEP y el CEDE.

La banda de frecuencia estrecha se estableció para detectar la frecuencia que limita la energía de cada estimación de energía espectral al 80% del total. Los parámetros BEP y BEDE corresponden al promedio y a la desviación estándar de las series de tiempo de las frecuencias de banda y están expresados en Hz.

Se concluyó que la presencia de actividad eléctrica intensamente fragmentada en los atrios resultaría en aumento de los valores de CEDE, BEP y BEDE y disminuiría los valores de CEP.

Análisis estadístico

Se expresaron las variables continuas como promedios \pm DE y se las compararon en las porciones del seguimiento con la prueba t de Student pareada o no pareada, cuando apropiado. La normalidad de la función de densidad de probabilidad estimada de las variables se evaluó mediante las pruebas de patrones de asimetría para validar las pruebas para comparaciones entre promedios. Todas las variables demostraron ajuste apropiado a la distribución normal. Antes del análisis, se multiplicó por 100 el CEP y el CEDE. La correlación de las variables entre las porciones de seguimiento se calculó por medio del coeficiente de Pearson y se la probó con la ANOVA aplicada a la correlación. Variables discretas se expresaron como razón o porcentaje y analizadas por las pruebas de Chi-cuadrado o la prueba Exacta de Fisher, cuando apropiado. Se consideraron significantes los valores de $p < 0,05$.

Resultados

En una cohorte de 581 individuos consecutivos, con todas las formas de FA, con tratamiento marcado en la Unidad de Control de Arritmia del Hospital Universitario Pedro Ernesto (Hospital Memorial Universitario, Río de Janeiro, Brasil) entre marzo 2001 y Abril 2006, se seleccionaron para el estudio a 37 individuos con fibrilación atrial aislada de larga duración (7 ± 5 meses; variando de 2 a 24 meses) y según los criterios de exclusión planificados. Se excluyeron a seis individuos posteriormente, ya que la cardioversión se halló ineficaz en la restauración del ritmo sinusal. Se incluyeron

en el estudio y se convirtieron al ritmo sinusal con éxito a 31 individuos, 16 varones, con edad promedio de 57 ± 12 años. Un individuo presentó conversión química tras cinco días del inicio del uso de amiodarona oral y 30 presentaron conversión eléctrica ($262,6 \pm 64,7$ Joules). Se intentó el P-ECCGAR inmediatamente después de la cardioversión en todos los pacientes, a excepción de uno. En este paciente, que se sometió a la conversión química, el P-ECCGAR se llevó a cabo dos días tras la recuperación del ritmo sinusal. Nueve individuos presentaron recurrencia precoz de la FA (Grupo I), todos en los primeros siete días post conversión. Un total de 22 individuos (Grupo II) permanecieron en ritmo sinusal por lo menos un mes y el P-ECCGAR se llevó a cabo en el 7^º y el 30^º días tras la cardioversión. Ninguno episodio de tromboembolismo se observó durante el mes de seguimiento. La Tabla 1 detalla las variables clínicas y demográficas de los individuos. Ninguna diferencia significativa con relación al sexo, edad, tamaño del atrio izquierdo o fracción de eyección se observó entre los Grupos I y II. Los individuos en el Grupo I necesitan una mayor potencia de energía para la conversión adecuada de la arritmia en comparación a los individuos en el Grupo II ($304,4 \pm 65,4$ Joules vs $240,0 \pm 50,3$ Joules; $p=0,006$) y presentaban duración más larga de la FA ($9,9 \pm 6,4$ meses vs $4,9 \pm 2,8$ meses; $p=0,02$).

Análisis del P-ECCGAR

La Figura 1 detalla los parámetros de la onda P analizados en el primero (Grupos I y II), el segundo y el tercer P-ECCGAR.

Los parámetros del primer P-ECCGAR no fueron diferentes entre los Grupos I y II (Figura 1; $p = NS$). En el Grupo II, la duración de la onda P se redujo significativamente del primero al tercer P-ECCGAR. Eso se observó en la duración de la onda P de la magnitud de vector filtrada (duración de la magnitud de vector de la onda P: $185,5 \pm 41,9$ ms; $171,7 \pm 40,5$ ms y $156,7 \pm 34,9$ ms, para respectivamente el primero, el segundo y el tercero P-ECCGAR; $p < 0,001$ para todas las combinaciones). En el análisis de la turbulencia espectral, los valores de CEE disminuyeron para todos los pacientes, del primero para el segundo P-ECCGAR, pero no del segundo para el tercero (CEE: $89,2 \pm 7,2$ vs $76,5 \pm 8,1$ vs $77,3 \pm 8,7$ para, respectivamente, el primero, el segundo y el tercer P-ECCGAR; primero vs segundo: $p < 0,001$; primero vs tercero: $p < 0,001$; segundo vs tercero: $p = 0,34$). Los parámetros BEP y BEDE mostraron

Tabla 1 - Características clínicas de los individuos en los grupos I y II*

Grupo (N)	I (9)	II (22)	p**
Sexo M/F	4/5	12/10	NS
Edad (y)	$62,5 \pm 6,9$	$55,5 \pm 14,3$	NS
Duración de la FA (meses)	$9,9 \pm 6,4$	$4,9 \pm 2,8$	0,02
Mayor energía por choque (Joules)	$304,4 \pm 65,4$	$240,0 \pm 50,3$	0,006
Atrio izquierdo (mm)	$41,1 \pm 14,5$	$41,3 \pm 4,7$	NS
Fracción de eyección (%)	$61,0 \pm 6,3$	$64,6 \pm 8,5$	NS

*promedio \pm DE; **valor de p entre los grupos I y II.

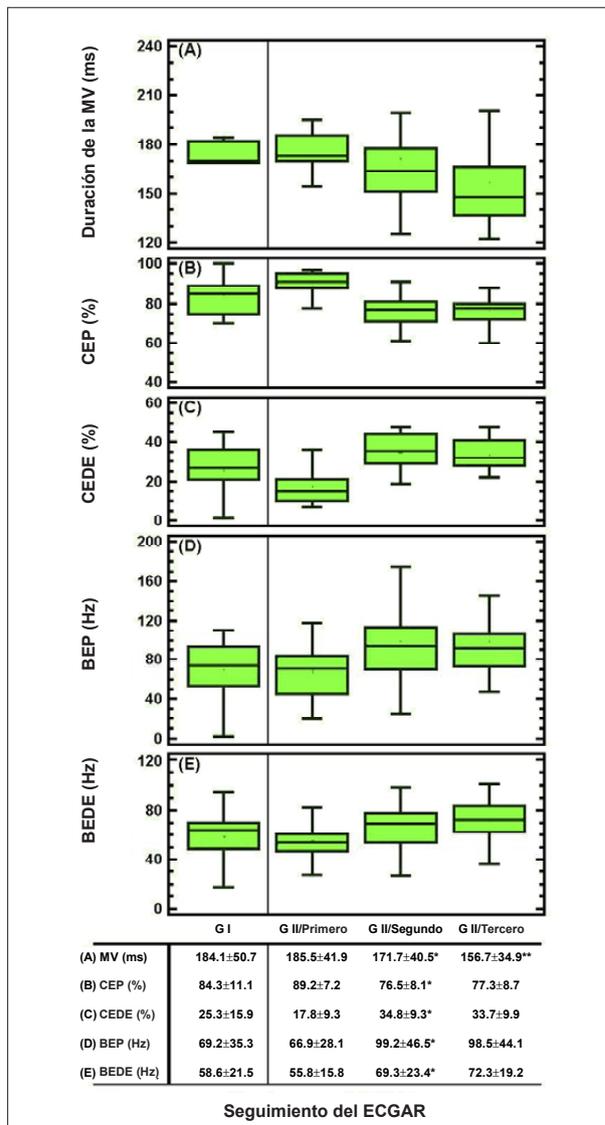


Fig. 1 – Desde arriba hacia abajo, Box-and-Whisker plots de todos los parámetros analizados en el P-ECCGAR en los Grupos I y II, tras cardioversión exitosa de FA para el ritmo sinusal. Los P-ECCGAR se llevaron a cabo luego la cardioversión en los Grupos I y II (Primero) y en el séptimo (Grupo II/Segundo) y en el trigésimo (Grupo II/Tercero) días. En la Tabla abajo, están presentadas las comparaciones estadísticas y los respectivos parámetros P-ECCGAR (promedio±DE) durante el seguimiento. No se encontró ninguna diferencia entre los Grupos I y II/Primero. En el Grupo II, se puede notar una reducción significativa de la duración de la magnitud de vector de la onda P (MV) del primero para el segundo P-ECCGAR, en paralelo con un aumento en la turbulencia espectral caracterizada por: i) significativa reducción de la correlación espectral promedio intrasegmento (CEP, B) e ii) aumentos en la desviación estándar de la correlación espectral intersegmento (CEDE, C) y promedio (BEP, E) y la desviación estándar (BEDE, F) de la banda de frecuencia estrecha (BE). Desde el segundo hasta el tercer P-ECCGAR, una diferencia significativa en la MV indicó un acortamiento continuo de la duración de la onda P hasta el 30° día tras la cardioversión cuando el seguimiento terminó. * Representa $p < 0,05$ entre el primero y el segundo P-ECCGAR en el Grupo II. ** Representa $p < 0,05$ entre el segundo y el tercer P-ECCGAR en el Grupo II.

comportamiento similar. La Figura 2 presenta el P-ECCGAR secuencial del Grupo II realizado inmediatamente tras la exitosa cardioversión y después de una semana.

Discusión

En el presente estudio, se incluyeron solamente a individuos con FA aislada. El término FA aislada describe esa arritmia en la ausencia de enfermedad cardíaca subyacente demostrable.

La mayoría de los estudios sobre remodelación atrial eléctrica en humanos se realizó con individuos con o sin enfermedad cardiovascular evidente^{23-25,27}. Aunque las alteraciones atriales microestructurales hayan sido observadas en la FA aislada²⁹, alteraciones anatómicas macro y ultraestructurales debido a la enfermedad cardíaca subyacente, como fibrosis, pueden persistir indefinidamente, pese al retorno del ritmo sinusal además de poder ser responsables de anomalías electrofisiológicas persistentes. Por lo tanto, creemos que un modelo de FA aislada sería más representativo del proceso de cambios electrofisiológicos debido al fenómeno de remodelación eléctrico.

La FA de larga duración es más resistente a la cardioversión y tiene mayor probabilidad de presentar recurrencia³⁰. En ese escenario, la amiodarona viene mostrándose más eficaz que otros medicamentos antiarrítmicos para el mantenimiento del ritmo sinusal³¹. En individuos con AF de duración > 3 meses, el uso previo de la amiodarona antes de la cardioversión aumenta la probabilidad de restauración del ritmo sinusal y evita la recurrencia precoz de la arritmia²⁸. Aunque pueda ser razonable que se acepte que la amiodarona promueva cambios en las propiedades electrofisiológicas durante la activación atrial, los individuos en nuestro estudio se evaluaron bajo el uso de la medicación porque ese abordaje es habitual en la práctica clínica. Sin embargo, a fin de que se disminuya la variación interindividual, intentamos estandarizar la dosis de amiodarona según el peso corporal.

En estudios anteriores, revelamos que la turbulencia espectral del P-ECCGAR identifica individuos en riesgo de recurrencia precoz o frecuente de fibrilación atrial tras cardioversión eléctrica exitosa y evolución para la forma permanente de la arritmia^{6,32}. Otros estudios evidenciaron una fuerte correlación entre electrogramas endocárdicos fragmentados y episodios de FA^{33,34}. La activación ventricular fragmentada detectada por los electrogramas endocárdicos ya se correlacionó con señales de baja amplitud y alta frecuencia detectados en el ECCGAR de superficie corporal^{35,36}. Así, es razonable asociar la turbulencia espectral del P-ECCGAR con la presencia de activación atrial fragmentada intracavitaria.

En el presente estudio, la duración de la onda P declina progresivamente durante el primer mes después de la restauración del ritmo sinusal, en paralelo al desarrollo de la turbulencia espectral. Durante la primera semana en ritmo sinusal, una intensa turbulencia espectral en la actividad eléctrica atrial sobresale progresivamente, sugiriendo la recuperación inicial de la activación atrial que se caracteriza por la conducción anisotrópica no uniforme, que sigue inalterada hasta el final del primer mes. Es interesante notar que, en nuestra población, la turbulencia espectral que empieza durante los primeros siete días en ritmo sinusal, estaba en su mayor parte concentrada en la porción terminal (segunda mitad, Figura 2) de la onda P.

La relación temporal de contenido de alta frecuencia detectado en la onda P en el presente estudio está de acuerdo,

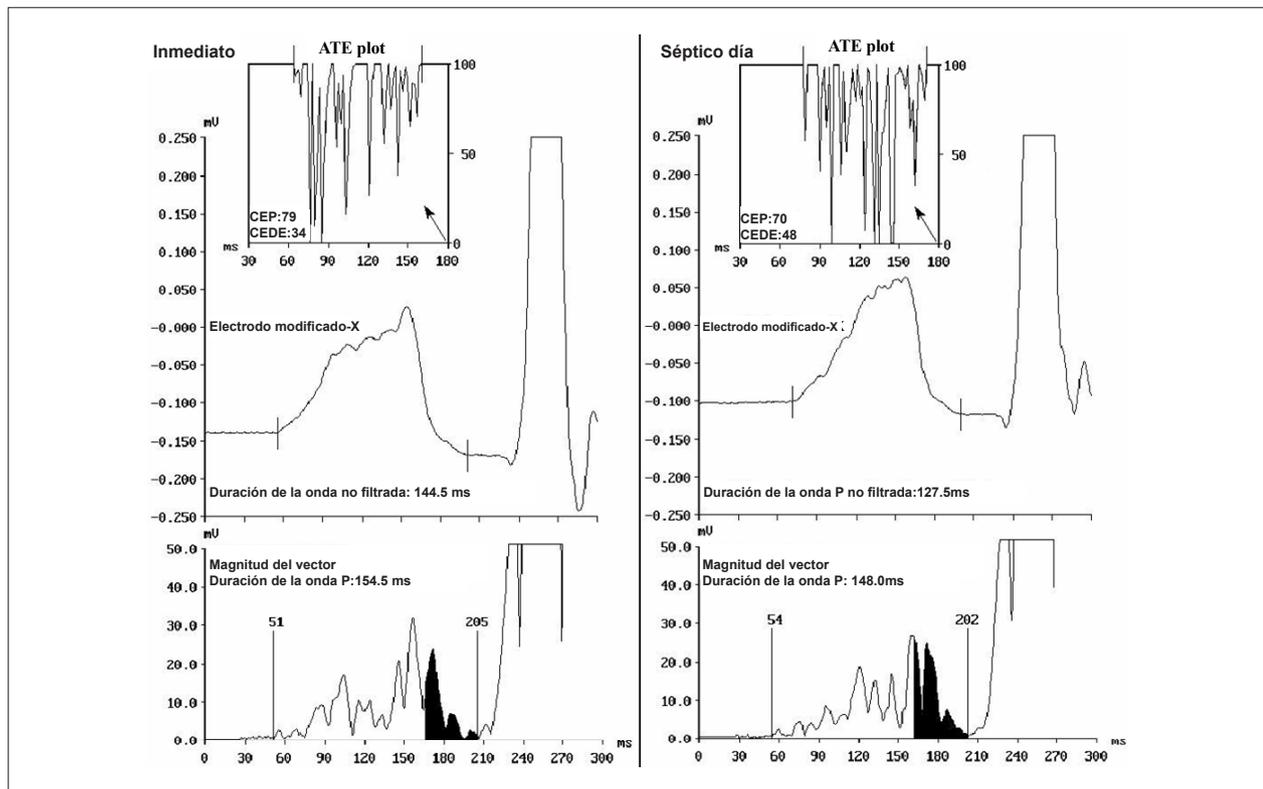


Fig. 2 – La frecuencia y el análisis del dominio de tiempo del P-ECGAR. En la columna de la izquierda, desde arriba hacia abajo, el análisis de la turbulencia espectral (ATE plot), el electrodo modificado X en el filtrado y la magnitud de vector (MV) filtrada del P-ECGAR luego de la conversión de la FA para ritmo sinusal. En la columna de la derecha, el ECGAR del mismo individuo siete días tras la conversión. Se puede notar el acortamiento de la onda P (no filtrada: 144,5 ms vs 127,5 ms y MV: 154,5 ms vs 148,0 ms) y aumento de la turbulencia espectral (CEP: 79 vs 70 y CEDE: 34 vs 48), detallando el desarrollo de intensa actividad eléctrica intraatrial de alta frecuencia. En la inserción, (unidades a la derecha representan porcentajes) flechas oscuras señalan hacia partes que corresponden a la porción terminal de la onda P. Se puede observar el aumento en la turbulencia espectral en la segunda mitad del P-ECGAR registrado al séptimo día, cuando comparado a aquella que se registró inmediatamente tras la conversión para ritmo sinusal. CEP - correlación espectral promedio; CEDE - desviación estándar de la correlación espectral.

por lo menos en parte, con la fragmentación de alta frecuencia registrada en el atrio izquierdo durante la fibrilación atrial por Kalifa et al³³.

Por otro lado, en el presente estudio, todas las recurrencias ocurrieron en la primera semana tras la restauración del ritmo sinusal. Estudios anteriores, usando dispositivos implantables para monitorear a individuos sometidos a la cardioversión eléctrica de FA, revelaron tasas de recurrencia >50%, específicamente en la primera semana. Tieleman et al³⁷ siguió a 61 individuos (promedio de 7 meses en FA) a través de monitoreo transtelefónico después de la restauración del ritmo sinusal y observó que 22 (36%) presentaron recurrencia en hasta cinco días tras la cardioversión exitosa, después de progresiva y substancial reducción en los episodios diarios de recurrencia. En individuos con AF de duración larga y mediana, la primera semana tras la conversión al ritmo sinusal se caracteriza por acentuada vulnerabilidad a la recurrencia de la arritmia. Esa vulnerabilidad viene siendo atribuida, por lo menos en parte, a la remodelación eléctrica reversa^{24,38}.

La duración de la magnitud de vector del P-ECGAR viene siendo aceptada como un índice de la velocidad de conducción intraatrial^{3,24,39} y un marcador de FA⁴⁰. Sato et al³⁹ no observaron alteraciones significantes en la duración

de la onda P entre una y 24 horas después la cardioversión exitosa de FA de larga duración. Yu et al³ relataron que la duración de la onda P y de los tiempos de conducción inter e intraatrial eran más largos en individuos con FA que en controles; sin embargo, ninguna reducción de tiempo de conducción se observó desde inmediatamente después hasta 4 días tras la restauración del ritmo sinusal. Guo et al⁴¹ analizaron prospectivamente a 60 pacientes con FA persistente sometidos a la cardioversión eléctrica exitosa y seguidos a través de ECGAR realizado inmediatamente después o 7, 30, 90 y 180 días tras la restauración del ritmo sinusal. Los autores descubrieron que en pacientes que permanecieron en ritmo sinusal durante el seguimiento, la duración del P-ECGAR filtrado era más corta y revelaba acortamiento más rápido de la onda P que en aquellos que eventualmente presentaban recurrencia. En contraste con Guo et al⁴¹, que observaron reducción de la duración del P-ECGAR tras la primera semana de restauración del ritmo sinusal, en nuestro estudio la reducción en la duración del P-ECGAR fue más acentuada durante la primera semana.

Esas diferencias se podrían explicar por los distintos perfiles de arritmia en la población. Mientras que en nuestro estudio todos los pacientes presentaban FA aislada y el uso

de medicamentos antiarrítmicos era uniforme y controlado, en el estudio de Guo et al⁴¹, la mayoría de los pacientes tenía cardiomiopatía estructural y hacían uso de diferentes medicamentos antiarrítmicos.

Por otro lado, Chalfoun et al⁴² siguieron a 60 individuos con FA persistente sometidos a la cardioversión exitosa durante 30 días. Ellos no observaron distinciones significantes en la duración del P-ECCGAR inmediatamente tras la cardioversión entre aquellos que siguieron en ritmo sinusal (22 pacientes, el 37%) y aquellos que presentaron recurrencia en el periodo de seguimiento. Se relató una reducción significativa en la duración del P-ECCGAR en aquellos que permanecieron en ritmo sinusal, entre 30 días e inmediatamente después de la restauración del ritmo sinusal.

Sin embargo, Chalfoun et al⁴² descubrieron que el tamaño del atrio izquierdo al inicio del estudio estaba directamente correlacionado con la duración del P-ECCGAR inmediatamente tras la restauración del ritmo sinusal solamente en aquellos que permanecían en ritmo sinusal después de un mes de seguimiento, sugiriendo que diversos mecanismos patofisiológicos pueden tener roles relevantes en la recurrencia de la FA. Los únicos predictores de la FA eran la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y la duración anterior de la FA.

En nuestro estudio, la duración de la onda P declinó progresivamente a partir de la restauración inmediata del ritmo sinusal hasta el 30^o día, con reducción acentuada observada en la primera semana. En el estudio de Yu et al³, aunque no estadísticamente significativa, la duración promedio de la onda P se redujo de 144 ms para 138 ms. Raitt et al²⁴ revelaron una reducción significativa en la duración de la onda P en individuos con fibrilación atrial con duración mayor que 12 meses, cuando comparados con el periodo inmediatamente post cardioversión y siete días después. Healey et al⁴³ detectaron un acortamiento significativo de la onda P del periodo inmediatamente post cardioversión hasta 3 días después de la reversión exitosa de la FA. Merece la pena que se mencione que, en varios estudios^{3,24,39}, no se ha observado ninguna extensión significativa del tiempo de conducción en la pared lateral del atrio izquierdo durante los episodios de FA, en oposición al tiempo de conducción interatrial (entre la pared lateral del atrio derecho y un electrodo distal distante en el seno coronario), lo que significativamente aumenta durante la FA y progresivamente reduce después de la retomada del ritmo sinusal.

El acortamiento del periodo refractario tras el establecimiento de la fibrilación atrial y el aumento adicional después de la restauración del ritmo sinusal ya se evidenciaron en humanos y en modelos animales^{2-5,10-13,23-25}. Sin embargo, tras la conversión de FA de larga duración al ritmo sinusal, tanto el aumento como la adaptación de la frecuencia del periodo refractario evidencian una recuperación no uniforme, tiempo-dependiente en los atrios, habiendo sido observados más temprano en el atrio derecho (horas) que en el izquierdo (días), de esa forma predisponiendo a la dispersión de la refractariedad atrial.

En nuestro estudio, el análisis de la activación atrial por P-ECCGAR reveló un aumento progresivo de la turbulencia espectral tras la cardioversión, más acentuadamente observado después de 7 días de retomada del ritmo sinusal. Teniendo en cuenta que la primera semana tras la restauración del ritmo sinusal coincide con: 1) el aumento del periodo refractario y la elevación de la velocidad de conducción; 2) el aumento de la dispersión de refractariedad intraatrial y 3) las tasas más altas de recurrencia de fibrilación atrial, postulamos que la elevación en la velocidad de conducción en contraste con el aumento no homogéneo del periodo refractario suministra condiciones al anisotropismo no uniforme y al desarrollo de barreras funcionales en la conducción atrial. Esas alteraciones son la razón para el progresivo aumento en la turbulencia espectral observada en el P-ECCGAR.

Limitaciones

En nuestra población, se excluyeron a seis pacientes (16%) debido a falla en la cardioversión eléctrica. La falta de un cardioversor eléctrico bifásico puede haber contribuido para la presente tasa de cardioversiones que no tuvieron éxito. Faltan todavía evidencias de estudios de mapeo intracavitario que comparen la presencia de regiones de fragmentación de alta frecuencia intraatrial con el contenido de alta frecuencia del P-ECCGAR. Los autores especulan que las fuentes de contenido de alta frecuencia detectadas en el P-ECCGAR pueden estar en paralelo con la actividad endocárdica atrial fragmentada, aunque estudios invasivos para apoyar esa teoría en los atrios sean necesarios aún.

Conclusión

Tras la restauración del ritmo sinusal, en individuos con FA de larga duración, hay un acortamiento progresivo en la duración de la onda P observado durante el primer mes, especialmente en la primera semana, en paralelo con el aumento de la actividad eléctrica de alta frecuencia en el 7^o día, que siguió inalterado hasta el 30^o día. Los mecanismos intrínsecos responsables de los presentes hallazgos necesitan todavía ser aclarados.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de doctorado de Eduardo Correa Barbosa, por la Universidad del Estado del Río de Janeiro.

Referencias

- Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation: time course and mechanisms. *Circulation*. 1996; 94: 2968-74.
- 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.
- Yu WC, Lee SH, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, et al. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc Res*. 1999; 42: 470-6.
- Fareh S, Villemain C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation*. 1998; 98: 2202-9.
- Pandozi C, Bianconi L, Villani M, Gentilucci G, Castro A, Altamura G, et al. Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 1998; 98: 2860-5.
- Barbosa PR, de Souza Bomfim A, Barbosa EC, Ginefra P, Boghossian HCS, Destro C, et al: Spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram of the atrial activation as predictor of recurrence of idiopathic and persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2006; 107: 307-16.
- Suttrop MJ, Kingma JH, Jessurun ER, Lie-A-Huen L, van Hemel NM, Lie KI. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16: 1722-7.
- Waris E, Kreis KE, Salokannel J. Factors influencing persistence of sinus rhythm after DC shock treatment of atrial fibrillation. *Acta Med Scand*. 1971; 189: 161-6.
- Crijns HJGM, van Wijk LM, van Gilst WH, Herre Kingma J, van Gelder IC, Lie KI. Acute cardioversion of atrial fibrillation for sinus rhythm: clinical efficacy of flecainide acetate. Comparison of two regimens. *Eur Heart J*. 1998;9:634-638.
- Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1995; 91: 1588-95.
- Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs: electrophysiological remodeling. *Circulation*. 1996; 94: 2953-60.
- Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 1999; 42: 298-308.
- Lee SH, Lin FY, Yu WC, Cheng JJ, Kuan P, Hung CR, et al. Regional differences in the recovery course of tachycardia-induced changes of atrial electrophysiological properties. *Circulation*. 1999; 99: 1255-64.
- Calò L, Pandozi C, Lamberti F, Riccardi R, Loricchio ML, Castro A, et al. Electrophysiology of atrial fibrillation: evolving insights. *Ital Heart J*. 2000; 1: 521-531.
- Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S: Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation*. 1997; 96: 4027-35.
- Papageorgiou P, Monahan K, Boyle NG, Seifert MJ, Beswick P, Zebede J, et al. Site-dependent intra-atrial conduction delay: relationship to initiation of atrial fibrillation. *Circulation*. 1996; 94: 384-9.
- Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circ Res*. 1976; 39: 168-77.
- Boutjdir M, Le Heuzey JY, Chauvaud S, Guize J, Cousin MT. Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor of arrhythmia? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1986; 9 (6 Pt 2):1095-100.
- Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of AF. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1962; 140: 183-8.
- Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1964; 67: 200-20.
- Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of AF. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*. Orlando: Grune and Stratton; 1985. p. 265-75.
- Todd DM, Fynn SP, Walden AP, Hobbs WJ, Arya S, Garratt CJ. Repetitive 4-week periods of atrial electrical remodeling promote stability of atrial fibrillation: time course of a second factor involved in the self-perpetuation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004; 109: 1434-9.
- Hobbs WJ, Fynn S, Todd DM, Wolfson P, Galloway M, Garratt CJ. Reversal of atrial electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2000; 101: 1145-51.
- Raitt MH, Kusumoto W, Giraud G, McAnulty JH. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15: 507-12.
- Spurrell P, Kamalvand K, Higson M, Sulke N. Temporal changes in atrial refractoriness following DC cardioversion of persistent atrial fibrillation in man. *Europace*. 2004;6:229-35.
- Raitt MH, Kusumoto W, Giraud GD, McAnulty JH. Electrophysiologic predictors of the recurrence of persistent atrial fibrillation within 30 days of cardioversion. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 107-10.
- 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.
- Manios EG, Mavrakis HE, Kanoukakis EM, Kallergis EM, Dermitzaki DN, Kambouraki DC, et al. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003; 17: 31-9.
- Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997; 96: 1180-4.
- Frick M, Frykman V, Jensen-Urstad M, Ostergren J, Rosenqvist M. Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2001; 24: 238-44.
- Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nademanee K, Middlekauff HR, Singh BN. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol*. 1995; 76: 47-50.
- Barbosa EC, Barbosa PR, Ginefra P, de Souza Bomfim A, Boghossian SH, da Rocha PJ, et al. The frequency analysis of signal-averaged ECG of P wave as predictor of efficacy of class III antiarrhythmic drugs to maintain sinus rhythm in recurrent idiopathic atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2001; 6: 43-9.
- Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev AV, Warren M, Vaidyanathan R, Auerbach D, et al. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation*. 2006; 113: 626-33.
- Tanigawa M, Fukatani M, Konoe A, Isomoto S, Kadena M, Hashiba K. Prolonged and fractionated right atrial electrograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sick sinus node syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17: 403-8.
- Aihara N, Ohe T, Shimomura K. Time-domain and frequency-domain analyses of the signal-averaged ECG in patients with sustained ventricular tachyarrhythmia and nonischemic heart diseases. *J Electrocardiol*. 1994; 27 (Suppl): 194-201.
- Sasaki Y, Furihata A, Suyama K. Endocardial fragmented electrogram and prediction of ventricular tachycardia by body surface signal-averaged electrocardiographic mapping. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995; 18: 1479-86.
- Tieleman RG, van Gelder IC, Crijns HJ, de Kam PJ, Van den Berg MP, Haaksma J, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 167-73.

38. Van Wagoner DR. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26 (Pt 3): 1572-5.
39. Sato T, Mitamura H, Kurita Y, Takeshita A, Shinagawa K, Miyoshi S, et al. Recovery of electrophysiological parameters after conversion of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2001; 79: 183-9.
40. Moreira JO, Moffa PJ, Uchida AH, Tobias NM, Grupi CJ, Luna Filho B, et al. The signal-averaged electrocardiogram of atrial activation in patients with or without paroxysmal atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87: 564-9.
41. Guo XH, Gallagher MM, Poloniecki J, Yi G, Camm AJ. Prognostic significance of serial P wave signal-averaged electrocardiograms following external electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26: 299-304.
42. Chalfoun N, Harnick D, Pe E, Undavia M, Mehta D, Gomes JA. Reverse electrical remodeling of the atria post cardioversion in patients who remain in sinus rhythm assessed by signal averaging of the P-wave. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007; 30: 502-9.
43. Healey JS, Theoret-Patrick P, Green MS, Lemery R, Birnie D, Tang AS. Reverse atrial electrical remodelling following atrial defibrillation as determined by signal-averaged ECG. *Can J Cardiol.* 2004; 20: 311-5.