



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Efectos Electrofisiológicos del Aumento de la Presión
Intraventricular en un Modelo Experimental de
Insuficiencia Cardiaca.**

D^a. Tamara Gabriela Archondo Arce

2018



**EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DEL AUMENTO DE LA
PRESIÓN INTRAVENTRICULAR EN UN MODELO
EXPERIMENTAL DE INSUFICIENCIA CARDIACA.**

Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Presentada por

D^a. Tamara Gabriela Archondo Arce

Dirigida por

Dr. Javier Moreno Planas

Jefe de la Unidad de Arritmias del Hospital Ramón y Cajal.

Tutelada por

Prof. Arcadio García Alberola

Jefe de la Unidad de Arritmias del Hospital Universitario Virgen de la
Arrixaca. Profesor titular de la Universidad de Murcia

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Escuela Internacional de Doctorado

A mi familia y amigos,

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis Javier Moreno, por instruirme y compartir conmigo el maravilloso mundo de la investigación experimental y la electrofisiología cardíaca.

A Jorge García por todas esas horas de trabajo conjunto en laboratorio 5, con su paciencia y tenacidad, así como su valioso apoyo científico y tecnológico.

A mi tutor Arcadio García, por su orientación y disponibilidad.

A Maricruz y Pablo por cuidar y tratar a nuestros animales, y en general a todo el personal de experimental que hace posible sacar adelante el trabajo.

A José Luis por apoyarme y acompañarme en todo momento y situación.

A mis amigas por comprenderme siempre y seguir esperando.

ÍNDICE

0. Resumen	1
0. Abstract.....	5
Abreviaturas	7
1. Introducción.....	11
1.1 Insuficiencia cardiaca	13
1.1.1 Prevalencia de la insuficiencia cardiaca	13
1.1.2 Definición y clasificación de la insuficiencia cardiaca	15
1.1.3 Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca	17
1.1.4 Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca	33
1.1.5 Electrocardiograma en la insuficiencia cardiaca.....	41
1.1.3 Indicadores pronósticos en la insuficiencia cardiaca	51
1.1.4 Tratamiento en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida	55
1.1.5 Seguimiento y monitorización del paciente con insuficiencia cardiaca	65
1.1.6 Tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda.....	73
1.2 Electrofisiología celular cardiaca normal.	75
1.2.1 Potencial de acción de la célula miocárdica muscular.	77
1.3 Mecanismos de las arritmias.....	83
1.3.1 Automatismo.....	85
1.3.2 Actividad desencadenada	87
1.3.3 Conducción lenta y reentrada	91
1.4 Arritmias ventriculares en la insuficiencia cardiaca.....	95
1.4.1 Magnitud el problema.....	95
1.4.2 Mecanismos de las arritmias en la insuficiencia cardiaca.....	97
1.4.3 Arritmias ventriculares y etiología de la insuficiencia cardiaca.....	109
1.4.4 Arritmias ventriculares y riesgo de muerte súbita.....	115
1.4.5 Tratamiento de las arritmias ventriculares en la insuficiencia cardiaca	119
1.5 Aumento de las presiones intraventriculares y su efecto electrofisiológico. Retroalimentación mecanoeléctrica.	133
1.5.1 Efecto del aumento de la presión intraventricular en la electrofisiología tisular	137
1.5.2 Mecanismos de retroalimentación mecanoeléctrica	141
1.5.3 Canales mecanosensibles.....	143
1.5.4 Relevancia clínica de los canales activados por estiramiento.....	149
1.6 Remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardiaca	153

Factores que contribuyen al remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardiaca.....	155
1.6.1 Remodelado de canales iónicos, prolongación del potencial de acción.....	155
1.6.2 Repolarización e intervalo QT.....	157
1.6.3 Hemostasia alterada del calcio.....	159
1.6.4 Anisotropía.....	165
1.6.5 Alteraciones del acoplamiento intercelular.....	167
1.6.6 Sistema neurohumoral.....	171
1.6.7 Trastornos electrolíticos.....	173
1.6.8 Factores mecánicos e interacción mecanoeléctrica.....	175
1.6.9 Fibrosis.....	177
1.6.10 Matriz extracelular y fibroblastos.....	179
1.6.11 Contribución del ventrículo derecho en la arritmogénesis.....	181
1.6.12 Papel genético en el remodelado electrofisiológico.....	181
1.7 Mecanismo focal o reentrante en la insuficiencia cardiaca.....	183
1.8 Cartografía óptica.....	185
2. El aumento de las presiones intraventriculares izquierdas es tan perjudicial como el remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardiaca, constituyendo un sustrato para el desarrollo de reentradas sostenidas en el corazón de cerdo ..	191
2.1 Hipótesis.....	191
2.2 Objetivos.....	191
2.3 Métodos.....	193
2.3.1 Manejo ético de los animales y anestesia.....	193
2.3.2 Modelo de remodelado electrofisiológico en insuficiencia cardiaca.....	195
2.3.3 Controles.....	199
2.3.4 Preparación del corazón aislado y protocolo del experimento.....	201
2.3.5 Electrocardiograma.....	204
2.3.6 Grabaciones ópticas. Protocolo de estimulación ventricular.....	205
2.3.7 Procesado y análisis de los datos ópticos.....	209
2.3.10 Inducibilidad arrítmica.....	217
2.3.11 Análisis estadístico.....	219
2.4 Resultados.....	221
2.4.1 Inducción de insuficiencia cardiaca.....	221
2.4.2 Hallazgos electrocardiográficos.....	223
2.4.3 Mediciones de cartografía óptica.....	225
2.4.4 Análisis detallado de las arritmias inducidas.....	245
2.4.5 Resumen de resultados.....	255

2.5	Discusión.....	257
2.5.1	Hallazgos principales	257
2.5.2	Remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca	259
2.5.3	Presión intraventricular aumentada	263
2.5.4	Medio adrenérgico acidificado	267
2.5.5	Mecanismos de las arritmias sostenidas	269
2.5.6	¿Por qué no se utilizó Blebistatina?.....	271
2.5.7	Limitaciones del estudio	273
2.7	Conclusión	275
3.	Las variaciones en la duración del complejo QRS se correlacionan con la disminución de la velocidad de conducción, producida por el aumento de la presión intraventricular y por el remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardiaca.....	279
3.1	Hipótesis.....	281
3.2	Objetivos	281
3.3	Métodos.....	283
3.3.1	Manejo ético de los animales y anestesia	285
3.3.2	Modelo de remodelado electrofisiológico en insuficiencia cardiaca y sistema de perfusión Langendorff en el corazón de cerdo.....	287
3.3.3	Procesado y análisis de los datos obtenidos de los corazones perfundidos con sistema Langendorff	289
3.3.4	Experimento en corazones de cerdo sometidos a una poscarga ventricular izquierda aumentada <i>in-vivo</i>	291
3.3.4	Análisis estadístico	295
3.4	Resultados	297
3.4.1	El remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca y la presión intraventricular aumentada, disminuyen la velocidad de conducción en la preparación de corazones aislados y perfundidos con sistema Langendorff.	297
3.4.2	El remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca y la presión intraventricular aumentada, prolongan la duración del QRS en la preparación de corazones aislados y perfundidos con sistema Langendorff.	299
3.4.3	El aumento de la poscarga ventricular izquierda durante ritmo sinusal, prolonga la duración del QRS <i>in-vivo</i>	303
3.4.4	Resumen de resultados.....	305
3.5	Discusión.....	307
3.5.1	Limitaciones.....	313
3.6	Conclusión	315
4.	Conclusiones globales	319

5. Bibliografía	323
Apéndice	355

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representación esquemática de la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.	19
Figura 2: Algoritmo de tratamiento para pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática y fracción de eyección reducida.	56
Figura 3. Potencial de acción de la célula miocárdica muscular.....	78
Figura 4. Representación gráfica de la actividad desencadenada por pospotenciales precoces y tardíos.	89
Figura 5. Ejemplo de un circuito reentrante.....	92
Figura 6. Efecto del estiramiento sobre el potencial de acción de la célula miocárdica.	147
Figura 7. Ultraestructura y organización del Sistema tubular T en la célula cardiaca muscular.....	161
Figura 8. Distribución de conexina 43 en miocardio de corazón de perro sano y con remodelado por insuficiencia cardiaca.....	168
Figura 9. Adquisición de imágenes en mapeo óptico.	186
Figura 10. Potencial de acción obtenido de la emisión fluorescente.	187
Figura 11. Mapa de activación.	187
Figura 12. Imágenes de una película de cartografía óptica que muestran capturas en instantes de tiempo secuenciales.	188
Figura 13. Corazones de cerdo explanados.....	¡Error! Marcador no definido. 6
Figura 14. Procedimiento de explante del corazón y la conexión del mismo al sistema de perfusión Langendorff.	202
Figura 15A. Corazón de cerdo aislado perfundido con solución Tyrode por sistema Langendorff.	203
Figura 16 Adquisición de imágenes en mapeo óptico.	206
Figura 17. Imágenes de una película de cartografiado óptico.	2066
Figura 18. Mapa de activación.	210
Figura 19. A. Detección del tiempo de repolarización en el potencial de acción en el momento de $(d^2V/dt^2)_{max}$. B. Potencial de acción con filtro de paso bajo Butterworth.	212
Figura 20. Potencial de acción durante un tren de estimulación con longitud de ciclo de 300ms.	213
Figura 21. Mapas de repolarización.	214
Figura 22. Mapas de duración del potencial de acción.....	215
Figura 23. Mapas de longitud de onda.....	216
Figura 24. ECG conducido por volumen.	223
Figura 25. Mediciones ópticas en el corazón control #2, estimulando con longitud de ciclo base de 500ms + un extraestímulo S2.....	226
Figura 26. Ejemplos de potenciales de acción de pixeles seleccionados en los mapas de repolarización.....	227
Figura 27. Mapas ópticos de activación y velocidad de conducción, duración del potencial de acción, dispersión de la repolarización y longitud de onda, en un corazón control y en otro con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca,.....	228
Figura 28. Velocidad de conducción en los corazones controles y con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, dentro de los 4 escenarios estudiados.....	230
Figura 29. Diferencia relativa en mediciones pareadas de la velocidad de conducción.....	230

Figura 30. Interacciones encontradas en la velocidad de conducción entre longitud de ciclo del tren básico de estimulación y el extraestímulo	231
Figura 31. Duración del potencial de acción en los corazones controles y con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, dentro de los 4 escenarios estudiados	232
Figura 32. Diferencia relativa en mediciones pareadas de la duración del potencial de acción.	232
Figura 33. Interacciones encontradas en la duración del potencial de acción entre remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca y longitud de ciclo o extraestímulo.	233
Figura 34. Interacciones encontradas en la duración del potencial de acción entre remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca y medio adrenérgico acidificado.....	234
Figura 35. Interacciones encontradas en la duración del potencial de acción entre presión intraventricular y la longitud de ciclo del tren de estimulación.....	234
Figura 36. Interacciones encontradas en la duración del potencial de acción entre presión intraventricular y el extraestímulo	235
Figura 37. Interacciones encontradas en la duración del potencial de acción entre presión intraventricular y medio adrenérgico acidificado.	235
Figura 38. Dispersión de la repolarización en los corazones controles y con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, dentro de los 4 escenarios estudiados	236
Figura 39. Diferencia relativa en mediciones pareadas de la dispersión de la repolarización.	237
Figura 40. Interacciones encontradas en la dispersión de la repolarización entre remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca y medio adrenérgico acidificado.....	237
Figura 41. Interacciones encontradas en la dispersión de la repolarización entre presión intraventricular y el extraestímulo	238
Figura 42. Longitud de onda en los corazones controles y con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, dentro de los 4 escenarios estudiados.....	239
Figura 43. Diferencia relativa en mediciones pareadas de la longitud de onda.	239
Figura 44. Interacciones encontradas en la longitud de onda entre remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca y medio adrenérgico acidificado.....	240
Figura 45. Interacciones encontradas en la longitud de onda entre remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca y presión intraventricular	241
Figura 46. Interacciones encontradas en la longitud de onda entre presión intraventricular y longitud de ciclo	241
Figura 47. Interacciones encontradas en la longitud de onda entre presión intraventricular y extraestímulo	242
Figura 48. Comparación de los efectos de la presión intraventricular y del remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, representado como cambio relativo (%).	243
Figura 49. Ejemplos de arritmias inducidas.....	246
Figura 50. Puntuación arrítmica máxima estimulando con una longitud de ciclo de 300ms	247
Figura 51. Puntuación arrítmica media estimulando con una longitud de ciclo de 300ms.....	248

Figura 52. Puntuación arrítmica individual media y máxima.....	249
Figura 53. Inducibilidad arrítmica en función del número de factores pro-arrítmicos presentes..	250
Figura 54. Respuesta arrítmica heterogénea intra-sujeto.....	252
Figura 55. Ejemplo electrocardiográfico de una respuesta arrítmica heterogénea en un corazón con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, bajo el mismo protocolo de estimulación y la misma combinación de factores	252
Figura 56. Mapas superpuestos de Velocidad de Conducción en 3 latidos S2 de 3 intentos consecutivos con el mismo protocolo de estimulación y bajo la misma combinación de factores	253
Figura 57. Experimento de cartografía óptica en corazón aislado.....	287
Figura 58. Experimento en corazones de cerdo sometidos a una poscarga ventricular izquierda aumentada in-vivo.	291
Figura 59. Visión de la aorta ascendente con el tórax abierto.....	292
Figura 60. Ejemplo de la detección automática del inicio y fin del complejo QRS en el electrocardiograma de superficie	293
Figura 61. Mediciones de la velocidad de conducción en corazones <i>ex-vivo</i> controles y con insuficiencia cardiaca, con presión intraventricular normal y alta, del frente de activación durante el estímulo S1 y S2.....	298
Figura 62. Cambios relativos en las mediciones pareadas de la velocidad de conducción (%) en corazones <i>ex-vivo</i>	298
Figura 63. Mediciones del complejo QRS en el ECG-conducido por volumen en corazones controles y con insuficiencia cardiaca.	299
Figura 64. Interacción observada entre las mediciones del complejo QRS con presión intraventricular alta y baja, entre corazones controles y con insuficiencia cardiaca.	300
Figura 65. Cambio relativo en las mediciones pareadas de la duración del complejo QRS.....	300
Figura 66. Ejemplo de la prolongación del complejo QRS con el aumento de la presión intraventricular, en corazones aislados con perfusión Langendorff y estimulando con una longitud de ciclo de 500ms.....	302
Figura 67. Correlación de las presiones sistólica (A) y diastólica (B) de aorta torácica descendente y de la raíz aórtica, como resultado del clampaje aórtico parcial de aorta ascendente.	303
Figura 68. Correlación entre la duración del complejo QRS y la poscarga ventricular izquierda.....	304
Figura 69. Ejemplo de la duración del complejo QRS en un cerdo sometido a poscarga ventricular izquierda alta.....	304

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos Framingham de la insuficiencia cardiaca.	34
Tabla 2. Criterios diagnósticos National Health and Nutrition Survey (NHANES) de la insuficiencia cardiaca.	35
Tabla 3. Listado de distintos factores que pueden influir en la duración del complejo QRS.	47
Tabla 4. Variables pronósticas de la insuficiencia cardiaca.	52
Tabla 5. Resumen de las corrientes iónicas a través de la membrana celular cardiaca.	81
Tabla 6: Mecanismos de las arritmias cardiacas.	83
Tabla 7. Agentes y manipulaciones que pueden conducir a pospotenciales precoces.	88
Tabla 8. Tipos de reentrada.	92
Tabla 9. Mecanismos de las taquicardias ventriculares en las diferentes patologías cardiacas estructurales.	97
Tabla 10: Componentes del sustrato arritmogénico en la cardiopatía estructural.	100
Tabla 11. Recomendaciones para implante de desfibriladores de la Sociedad Europea de Cardiología en las guías de diagnóstico y tratamiento de insuficiencia cardiaca 2016.	126
Tabla 12. Recomendaciones para implante de desfibriladores de la Sociedad Europea de Cardiología en las guías de manejo de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de muerte súbita cardiaca.	127
Tabla 13. Parámetros ecocardiográficos antes y después de la inducción de insuficiencia cardiaca.	221
Tabla 14. Arritmias inducidas con estimulación eléctrica programada.	245
Tabla 15. Tabla de resultados globales.	256
Tabla 16. Valores promedio de la duración del complejo QRS e interacciones bidireccionales entre las variables respecto a la duración del complejo QRS.	301
Tabla 17. Tabla de resultados globales.	305

0. Resumen

La muerte súbita cardiaca (MSC) es una de las principales causas de mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC).[1, 2] Se ha identificado al remodelado electrofisiológico de la IC (RE-IC), como un elemento central del estado proarrítmico que caracteriza a esta población.[3] Por consiguiente, el estrés parietal continuo al que pueden estar sometidos los ventrículos, es un factor potencialmente asociado al RE-IC.[4-8]

Además, los episodios IC crónica agudizada o de IC *de novo*, incluyendo la taquimiocardiopatía, frecuentemente se asocian a la presencia una presión intraventricular (PIV) elevada, factor que por sí mismo puede favorecer la existencia de eventos arrítmicos.[9, 10] De hecho, recientemente se ha publicado un estudio en pacientes con IC, que resalta el importante papel pro-arrítmico que tienen los incrementos agudos de la PIV, demostrando que el riesgo de presentar taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV), es el doble en los días que el sujeto presenta incrementos agudos de las PIVs, comparado con sus propios promedios habituales.[11]

Por otro lado, la IC se encuentra asociada a numerosas alteraciones iónicas, como niveles bajos de sodio, potasio y magnesio, que pueden ser especialmente prevalentes en las situaciones de descompensación aguda que requiere hospitalización. En este contexto de agudización con desequilibrio hidroelectrolítico y aumento significativo de catecolaminas, la predisposición al desarrollo de arritmias ventriculares es mayor.[12]

El tratamiento del RE-IC con fármacos antiarrítmicos convencionales, no ha demostrado una reducción en las tasas de MSC.[2, 13] De hecho, solo las terapias crónicas dirigidas a mejorar la hemodinámica y las condiciones humorales, han logrado reducir la MSC en la IC.[2]

El objetivo de este trabajo fue evaluar si el incremento de las PIV y/o la presencia de un medio acidificado y adrenérgico (medio AA), que simula el estado adrenérgico y de desequilibrio electrolítico de la IC, contribuyen al sustrato reentrante de la IC, en un grado similar al del RE-IC.

MÉTODOS: Se utilizó un modelo porcino de taquimiocardiopatía, para evaluar la contribución individual y combinada de (1) la PIV aumentada, (2) el RE-IC y (3) el medio AA. El RE-IC se indujo en 7 cerdos mediante estimulación rápida, y se incluyeron 7 cerdos sanos como grupo control. Los corazones fueron aislados y perfundidos

mediante sistema Langendorff. Se realizó estimulación ventricular programada con PIV normales o elevadas y medio normal o AA, es decir, con 4 combinaciones posibles. Se utilizó mapeo óptico epicárdico para cuantificar la velocidad de conducción (VC), la duración del potencial de acción (DPA), y la dispersión de la repolarización (DoR).

RESULTADOS: El RE-IC disminuyó la VC (-34%; $P = 0.002$), e incrementó la DPA (11%; $P = 0.024$) y la DoR (21%; $P = 0.007$). La PIV aumentada amplificó la DoR (36%; $P < 0.001$) y disminuyó la VC (-17%; $P = 0.001$) y la DPA (-8%; $P = 0.001$). El medio AA solo modificó de manera consistente la DPA (-9%; $P < 0.001$), dando lugar a una heterogeneidad aumentada inter e intra-sujeto. El aumento de la PIV incrementó el riesgo de inducción de TV/FV de manera similar al RE-IC (> 6 veces).

CONCLUSIÓN: En este modelo, la magnificación de la DoR, disminución de la VC y acortamiento de la DPA, como consecuencia del aumento de la PIV, fue tan deletéreo como el RE-IC, en la facilitación del sustrato reentrante. La contribución del medio AA fue mucho menor. Por lo tanto, se podría postular que el control estricto de la PIV, puede ser de utilidad como coadyuvante en la estrategia antiarrítmica de la IC.

Con la intención de encontrar una herramienta de aplicación clínica y utilización extendida, que permita identificar a los pacientes con deterioro hemodinámico por aumento de la PIV, y por lo tanto con mayor riesgo arrítmico, se realizó una segunda fase de este trabajo, donde se estudió el efecto que tiene el RE-IC y el aumento de la PIV en la duración del complejo QRS, en los corazones del experimento *ex-vivo* y tras el aumento de la poscarga ventricular izquierda en corazones de cerdo *in-vivo*.

El objetivo fue establecer una correlación entre la duración del complejo QRS y los cambios en la VC durante el incremento de la PIV y/o el RE-IC *ex-vivo*, y determinar si la duración del QRS puede ser sensible al incremento agudo de la poscarga ventricular izquierda (VI) *in-vivo*.

MÉTODOS: Se indujo RE-IC en 7 cerdos mediante estimulación rápida, y se utilizaron 7 cerdos controles de peso equivalente. Se realizó estimulación ventricular programada a los corazones aislados y perfundidos con sistema Langendorff, analizando la duración del complejo QRS del electrocardiograma (ECG) conducido por volumen y la VC por mapeo óptico epicárdico, bajo las condiciones de PIV normal y elevada. A 4 cerdos adicionales, se les produjo un incremento de la poscarga VI mediante clampaje parcial de la aorta ascendente por toracotomía, realizando un registro simultáneo de la duración del complejo QRS durante ritmo sinusal (RS) en el ECG de superficie.

RESULTADOS: En los 13 corazones incluidos en el análisis, se observó que, tanto el RE-IC como la PIV elevada disminuyeron de manera significativa la VC (-40% y -15%, $p < 0.001$ y $p = 0.004$, respectivamente), lo que se correlacionó con un ensanchamiento similar del complejo QRS (+41% y +17%, $p = 0.005$ y $p < 0.001$, respectivamente). Los corazones con RE-IC mostraron una mayor prolongación del complejo QRS con el incremento de la PIV, en comparación con los controles (+21% vs. +12% respectivamente. Interacción RE-IC*PIV: $p = 0.004$). El incremento de la PIV *in-vivo* ($n=3$), produjo un ensanchamiento del complejo QRS en RS, con correlación entre la duración del QRS y las presiones aórticas diastólicas ($R = 0.58$, $p < 0.001$).

CONCLUSIÓN: La PIV aumentada y/o el RE-IC disminuyen de manera significativa la VC, hecho que se correlaciona con el ensanchamiento del QRS en el ECG durante estimulación ventricular. El aumento del estrés parietal miocárdico, también produce un ensanchamiento del complejo QRS durante RS *in-vivo*.

0. Abstract

Sudden cardiac death (SCD) is a major cause of death in patients with heart failure (HF).[1, 2] HF electrophysiological remodeling (HF-ER) has been identified as a key element in the proarrhythmic state of these patients.[3] Accordingly, the persistent stretch to which the ventricles may be subjected to is a factor potentially associated with HF-ER.[4-8]

Also, HF-status worsening or de novo acute HF episodes, as in the setting of tachycardiomyopathy, are often associated with acutely increased intraventricular pressures (IVPs), and this factor itself might also promote arrhythmias.[9, 10] Indeed, a recent study in patients with HF have highlighted the important proarrhythmic role of acute increases in IVP. In that study,[11] the risk of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation (VT/VF) events for a particular patient was doubled on days when subject-specific pressures were acutely increased compared with their average pressure values.

In addition, HF is associated with numerous ionic distortions, which might be especially prevalent in decompensated status requiring hospitalization. These ionic features include low levels of sodium, potassium, and magnesium that associated with significantly higher levels of circulating catecholamines may predispose to ventricular arrhythmias.[12]

Treating HF-ER with conventional antiarrhythmic drugs has been demonstrated not to diminish SCD rates.[2, 13] In fact, only chronic therapies aimed to improve the hemodynamic and humoral conditions have been proven to decrease SCD in HF.[2]

The hypothesis of this work is that increased IVPs and/or anionic imbalanced (acidified), catecholamine-rich (adrenergic) milieu (AA milieu) may contribute as much as HF-ER to the substrate for reentry in HF.

METHODS: A porcine model of tachycardiomyopathy was used to evaluate the individual/combined contributions of (1) increased IVPs, (2) HF-ER, and (3) an AA milieu. HF-ER was induced in 7 pigs by rapid pacing. Seven pigs were used as controls. Hearts were isolated and Langendorff perfused. Programmed ventricular stimulation was conducted under low or increased IVP and normal/AA milieu (4 combinations). Epicardial optical mapping was used to quantify conduction velocity (CV), action potential duration (APD), and dispersion of repolarization (DoR).

RESULTS: HF-ER decreased CV (-34%; $P = 0.002$) and increased APD (11%; $P = 0.024$) and DoR (21%; $P = 0.007$). Increased IVP amplified DoR (36%; $P < 0.001$) and decreased CV (-17%; $P = 0.001$) and APD (-8%; $P = 0.001$). The AA milieu consistently

modified only APD (-9%; $P < 0.001$) and led to amplified inter-/intra-subject heterogeneity. Increased IVP similarly raised the odds of inducing sustained VT/VF as the presence of HF-ER (> 6-fold).

CONCLUSION: By magnifying DoR, decreasing CV, and shortening APD, increased IVP was as harmful as HF-ER in favouring the substrate for sustained reentry in this model. The AA milieu contributed to a much lesser extent. Thus, a stricter control of IVP might be postulated as a useful add-on antiarrhythmic strategy in HF.

Based on the results mentioned above, where the pressure overload and HF-ER are associated with increased DoR and decreased CV, leading to higher risk of ventricular arrhythmia. A second part of this research was developed, with the aim of achieve a wide available clinical parameter, that can help to identify HF patients with deteriorated hemodynamic status, and thus on a higher risk of fatal arrhythmias.

The objective was to establish the correlation between QRS complex duration and underlying changes in CV during increased IVP and/or HF-ER *ex-vivo*, and to determine whether QRS duration could be sensitive to an acute increase in left ventricular (LV) afterload *in-vivo*.

METHODS: HF-ER was induced in 7 pigs by high-rate ventricular pacing. Seven weight-matched animals were used as controls. Isolated Langendorff-perfused hearts underwent programmed ventricular stimulation to study QRS complex duration and CV under low/high IVP, using volume-conducted ECG and epicardial optical mapping, respectively. Four additional pigs underwent open-chest surgery to increase LV afterload by partially clamping the ascending aorta, while measuring QRS complex duration during sinus rhythm (SR).

RESULTS: In 13 hearts included for analysis, both HF-ER and increased IVP showed significantly slower epicardial CV (-40% and -15%, $p < 0.001$ and $p = 0.004$, respectively), which correlated with similar widening of the QRS complex (+41% and +17%, $p = 0.005$ and $p < 0.001$, respectively). HF-ER hearts showed larger prolongation of the QRS complex than controls upon increasing the IVP (+21% vs. +12%, respectively. HF-ER*IVP interaction: $p = 0.004$). QRS complex widened after increasing LV afterload *in-vivo* ($n=3$), with correlation between QRS duration and aortic diastolic pressures ($R = 0.58$, $p < 0.001$).

CONCLUSION: high IVP and/or HF-ER significantly decrease CV, which correlates with QRS widening on the ECG during ventricular pacing. Increased myocardial wall stress also widens the QRS complex during SR *in-vivo*.

Abreviaturas

AA	Adrenérgico acidificado
AV	Auriculoventricular
ARA-II	Antagonistas del receptor de la angiotensina II
ARM	Antagonista del receptor de mineralocorticoides
ANP	Péptico natriurético auricular o de tipo A
ATP	Adenosín trifosfato
BNP	Péptido natriurético cerebral
CAE	Canal activado por estiramiento o elongación
CAE_K	Canal activado por estiramiento selectivo de potasio
CAE_{NS}	Canal activado por estiramiento no selectivo de cationes
CAM	Canal activado mecánicamente
CMM	Canal modulado mecánicamente
DAVI	Dispositivo de asistencia ventricular izquierda
DEIC	Dispositivos electrónicos implantables cardiacos
DoR	Dispersión de la repolarización
DPA	Duración del potencial de acción
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ECG	Electrocardiograma
EEG	Ecuaciones de estimación generalizadas
EVLW	Agua extra-vascular pulmonar
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FV	Fibrilación ventricular
GGT	Gama glutamiltransferasa
H-ISDN	Hidralazina y dinitrato de isosorbida
IC	Insuficiencia cardiaca
ICFEC	Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada
ICFER	Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
INRA	Inhibidor de neprilisina y receptor de la angiotensina
JP2	Junctofilina-2
K⁺	Potasio

LC	Longitud de ciclo
LO	Longitud de onda
MR-proANP	Pro-péptido natriurético auricular de región media
MSC	Muerte súbita cardíaca
Na⁺	Sodio
NT-proBNP	Fracción aminoterminal del pro-péptido natriurético cerebral
NYHA	<i>New York Heart Association</i> (clasificación de la clase funcional de insuficiencia cardíaca)
PIV	Presión intraventricular
QTc	Intervalo QT corregido
RE-IC	Remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca
RS	Ritmo sinusal
SaO₂	Saturación de oxígeno arterial
SEM	Error estándar de la media
SERCA	<i>Sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPasa</i>
SNA	Sistema nervioso autonómico
SpO₂	Saturación de oxígeno periférico en la oximetría de pulso
SRAA	Sistema reína angiotensina aldosterona
TNF	Factor de necrosis tumoral
TRC	Terapia de resincronización
TV	Taquicardia ventricular
VI	Ventrículo izquierdo
VC	Velocidad de conducción

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

La muerte súbita es una de las principales causas de fallecimiento en el mundo. En España, aproximadamente 30 mil personas al año mueren súbitamente, y alrededor del 15% de estos casos presentan algún tipo de miocardiopatía, siendo la dilatada una de las más frecuentes[14]. Por otro lado, cuando se analizan las causas de muerte en la población de pacientes con insuficiencia cardiaca, enfermedad cada vez más prevalente en nuestro medio, la muerte súbita es uno de los motivos de fallecimiento más frecuentes[2], constituyendo entre el 30 y el 50% de los decesos en este grupo[15, 16]. Los estudios clínicos sugieren que la mitad de las muertes de los pacientes con insuficiencia cardiaca son por taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, mientras que el resto se deben a bradiarritmias o disociación electromecánica[17-20]. Incluso se ha documentado que, hasta el 85% de pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, presentan arritmias ventriculares sostenidas y no sostenidas[21].

Los datos son abrumadores, ya que a pesar del amplio arsenal terapéutico con el que se cuenta para tratar a los pacientes con insuficiencia cardiaca, siguen existiendo importantes limitaciones en la prevención de muerte súbita arrítmica en este grupo.

Uno de los principales elementos que se ha identificado como responsable del estado proarrítmico de estos pacientes, es el remodelado electrofisiológico. El remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardiaca, ha sido y es objeto de múltiples trabajos de investigación que buscan entender los mecanismos que desencadenan y mantienen las arritmias cardiacas en este grupo. Ya que la comprensión de dichos mecanismos permite buscar intervenciones que prevengan la muerte súbita en esta población.

Por otro lado, existe el factor del estrés parietal continuo al que pueden estar sometidos los ventrículos. Esta es una variable importante, potencialmente asociada al remodelado electrofisiológico de la insuficiencia cardiaca[4-8, 22-25]. De hecho, los episodios de deterioro de la enfermedad, o los cuadros de insuficiencia cardiaca *de novo*, como puede ser el caso de la taquimiocardiopatía, frecuentemente se asocian a incrementos agudos de las presiones intraventriculares, factor que por sí mismo parece ser capaz de promover las arritmias [9, 10].

Estos hallazgos se han visto reforzados, tras la reciente publicación de un estudio realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca, donde se resalta el importante rol pro-arrítmico que tienen los incrementos agudos de las presiones intraventriculares,

demostrando que el riesgo de presentar taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, es el doble en días que el sujeto presenta incrementos agudos de las presiones intraventriculares, comparado con sus propios promedios habituales [11].

Además de los factores previamente mencionados, también hay que contar que la insuficiencia cardíaca está asociada a numerosas alteraciones iónicas, como la presencia de niveles bajos de sodio, potasio y magnesio, que pueden ser especialmente prevalentes en las situaciones de descompensación aguda, que en muchos casos requiere hospitalización.

Durante estas agudizaciones donde el tono adrenérgico está aumentado y el desequilibrio hidroelectrolítico es mayor, es cuando los pacientes con insuficiencia cardíaca se encuentran especialmente predispuestos para presentar arritmias ventriculares.[12, 26-29].

Inicialmente se intentó tratar el remodelado electrofisiológico de la insuficiencia cardíaca con fármacos antiarrítmicos convencionales. Sin embargo, esta estrategia no ha demostrado reducir las tasas de muerte súbita cardíaca [2, 13]. De hecho, los antiarrítmicos clase I incrementan la mortalidad, mientras que la amiodarona no tiene utilidad como prevención primaria, y en la prevención secundaria de arritmias ventriculares, su eficacia ha sido parcial, con una alta tasa de recurrencias.

Actualmente, además del implante de desfibriladores, solo las terapias crónicas dirigidas a mejorar la hemodinámica y las condiciones humorales de los pacientes, han demostrado reducir la muerte súbita cardíaca en la insuficiencia cardíaca [2]. Como es el caso de los antagonistas de aldosterona o el uso de betabloqueantes.[30, 31].

Entender los mecanismos que favorecen, desencadenan y mantienen las arritmias ventriculares en la insuficiencia cardíaca, permite buscar intervenciones más efectivas para evitar la muerte súbita en esta población.

1.1 Insuficiencia cardiaca

1.1.1 Prevalencia de la insuficiencia cardiaca

A pesar de los grandes avances obtenidos hasta ahora en prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, la insuficiencia cardiaca sigue constituyendo un problema de salud pública a nivel mundial, con una alta prevalencia y elevadas cifras de morbimortalidad, que en su conjunto generan un alto coste sanitario de importante impacto económico y social.

En los países desarrollados se estima que la insuficiencia cardiaca tiene una prevalencia de entre el 1 y 2% de la población[32]. Estos datos varían dependiendo de las características poblacionales, ya que la enfermedad además de ser el estadio final de múltiples patologías, se encuentra estrechamente relacionada con la edad, por lo que la magnitud del problema aumenta progresivamente con el envejecimiento de la población, llegando a afectar a más del 10% de los adultos por encima de los 70 años de edad[33-36]. Otro aspecto que modifica la prevalencia de esta enfermedad, es la mayor supervivencia de los pacientes con cardiopatías como el infarto del miocardio, enfermedad valvular, entre otras, ya que cuentan con tratamientos cada vez más efectivos y precoces, sobre todo en aquellos países con sistemas sanitarios sólidos y universales.

En España existen escasos datos respecto a la prevalencia de insuficiencia cardiaca. Entre los más recientes, se encuentra el estudio PRICE, publicado en 2008, que incluye una selección aleatoria de la población de 15 centros repartidos por todo el país, y que arroja una prevalencia de insuficiencia cardiaca de entre el 7 y el 8% en los adultos por encima de los 45 años de edad, siendo similar entre hombres y mujeres, y con una tendencia al aumento con la edad[37]. Probablemente, estas cifras han ido aumentando en los últimos años debido al envejecimiento progresivo de la población, como se observa en el censo nacional, que demuestra que se produjo un aumento de más de 2 años en la esperanza de vida de las personas entre 65 y 76 años entre 1991 y 2011, y de 1 a 2 años en las que alcanzaron los 77 a 87 años entre dichas fechas. [38]

Respecto a la Región de Murcia, es difícil establecer la prevalencia exacta de la insuficiencia cardiaca global, no obstante, se cuenta con datos de insuficiencia cardiaca aguda, ya que recientemente se han publicado las tasas de hospitalización entre 2003 y 2013, en donde se observa un incremento progresivo del número de ingresos por insuficiencia cardiaca. Además, este incremento ha sido notoriamente superior en las

personas mayores de 75 años, lo que coincide con la tendencia mundial al incremento de la prevalencia de insuficiencia cardiaca en personas mayores[39].

Además, se sabe que la mayor parte del gasto sanitario que se realiza en la población de pacientes con insuficiencia cardiaca, se genera precisamente del tratamiento hospitalario que se provee en las descompensaciones agudas, pudiendo llegar a copar hasta dos terceras partes del total del presupuesto, con un marcado incremento en las etapas avanzadas y terminales de la enfermedad[40].

La insuficiencia cardiaca, enfermedad cada vez más prevalente por el envejecimiento la población y la reducción de la mortalidad de los pacientes con patología cardiaca que les convierte en enfermos crónicos, es un problema de salud pública de gran magnitud e impacto económico. Por lo tanto, resulta apremiante intensificar los esfuerzos para al desarrollo de programas estructurados y multidisciplinarios, que permitan lograr una prevención eficaz tanto de la aparición de casos nuevos, como de las descompensaciones en los casos ya diagnosticados.

1.1.2 Definición y clasificación de la insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca se define como un síndrome conformado por síntomas y signos causados por una disfunción cardiaca estructural o funcional, que da como resultado la reducción en el gasto cardiaco y/o el aumento de las presiones intraventriculares, ya sea en situación de reposo o en estrés.

Tradicionalmente se ha clasificado a la insuficiencia cardiaca en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), para lo cual se han establecido 3 grupos, el de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFER) cuando esta se encuentra por debajo del 40%, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (ICFEC) con valores superiores o iguales el 50%, y un tercero intermedio, en el que se incluye a los pacientes con disfunción sistólica leve con FEVI entre 40 y 49%[32].

En los pacientes con fracción de eyección conservada o disfunción sistólica leve, se consideran otros criterios diagnósticos de insuficiencia cardiaca, como elevación de péptidos natriuréticos, la presencia de alteraciones estructurales relevantes (hipertrofia ventricular izquierda y/o dilatación auricular izquierda), y la existencia de disfunción diastólica[32]. No obstante, esta tesis se centra en el estudio de la insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica.

1.1.3 Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca

A lo largo de los años, se ha ido avanzado en la comprensión de los mecanismos que llevan a la insuficiencia cardiaca. En un inicio, se consideraba básicamente como un síndrome congestivo cardio-renal con retención de líquido, posteriormente se planteó como un problema hemodinámico por fallo de bomba, y por último se llegó al descubrimiento de los mecanismos neuroendocrinos, que se encuentran aún en fase de delimitación, centrando la atención del estudio científico en las alteraciones genéticas y biomoleculares de los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Actualmente, el modelo fisiopatológico aceptado es el del proceso continuo de la enfermedad, que generalmente parte de un evento desencadenante, ya sea agudo como el infarto del miocardio o gradual como en la sobrecarga de volumen, a partir del cual, se produce una pérdida de miocitos y/o contracción adecuada, ocasionando la disminución en la capacidad de bombeo del corazón. A medida que el proceso avanza, se genera una activación mantenida de los sistemas neurohumoral y citocínico, dando lugar a una serie de alteraciones orgánicas en el corazón, conocidas como remodelado miocárdico. Este remodelado es capaz de dirigir la progresión de la enfermedad por sí solo y de manera independiente del estado neurohumoral del paciente, ya que se retroalimenta mediante una serie de mecanismos que actúan a todos los niveles, desde el génico hasta las alteraciones miocárdicas macroscópicas.

El concepto de remodelado originalmente surgió para describir los cambios estructurales y funcionales tras el infarto del miocardio, sin embargo, actualmente hace referencia a la amplia lista de alteraciones moleculares, celulares, de la matriz celular, metabólicas y eléctricas que resultan del estrés sostenido[41]. Algunas de ellas de efecto casi inmediato como es el caso del efecto β -adrenérgico o los canales sensibles al estrés parietal, y otras de manera más tardía como el desarrollo de fibrosis.

Desde el punto de vista fisiológico, la persistencia de estrés miocárdico da lugar a la progresión del remodelado, que empieza por generar una respuesta hipertrófica compensadora, y posteriormente evoluciona hacia la disfunción sistólica y dilatación de cavidades.

Los desencadenantes que determinan cambios en la mecánica del corazón actúan mediante diferentes vías, como sobrecarga de volumen, sobrecarga de presión, disminución de la contractilidad y reducción de la distensibilidad. En los primeros estadios de la enfermedad, generalmente uno de los mecanismos predomina y dirige la evolución del proceso, mientras que en etapas más avanzadas, lo habitual es la interacción y convivencia de todos los factores, en un fenómeno de retroalimentación

positiva, debido a los mecanismos compensadores que buscan incrementar el gasto cardíaco, mediante retención hídrica, aumento del tono vascular y activación del sistema neurohumoral, pero que a su vez, con el paso del tiempo generan mayor deterioro miocárdico. En la Figura 1 se representa de manera esquemática el proceso fisiopatológico de la insuficiencia cardíaca, desde sustrato, desencadenantes y mecanismos amplificadores, que interactúan entre ellos para producir la congestión y disfunción orgánica responsable de los síntomas de esta enfermedad[42].

Independientemente de la etiología de la insuficiencia cardíaca, parece haber una respuesta patológica común a la sobrecarga tanto de volumen, como de presión. El dato distintivo del miocardio estresado, es la hipertrofia de los miocitos viables. Sin embargo, esta hipertrofia persistente activada por los diferentes mecanismos moleculares, a lo largo del tiempo se convierte en deletérea.

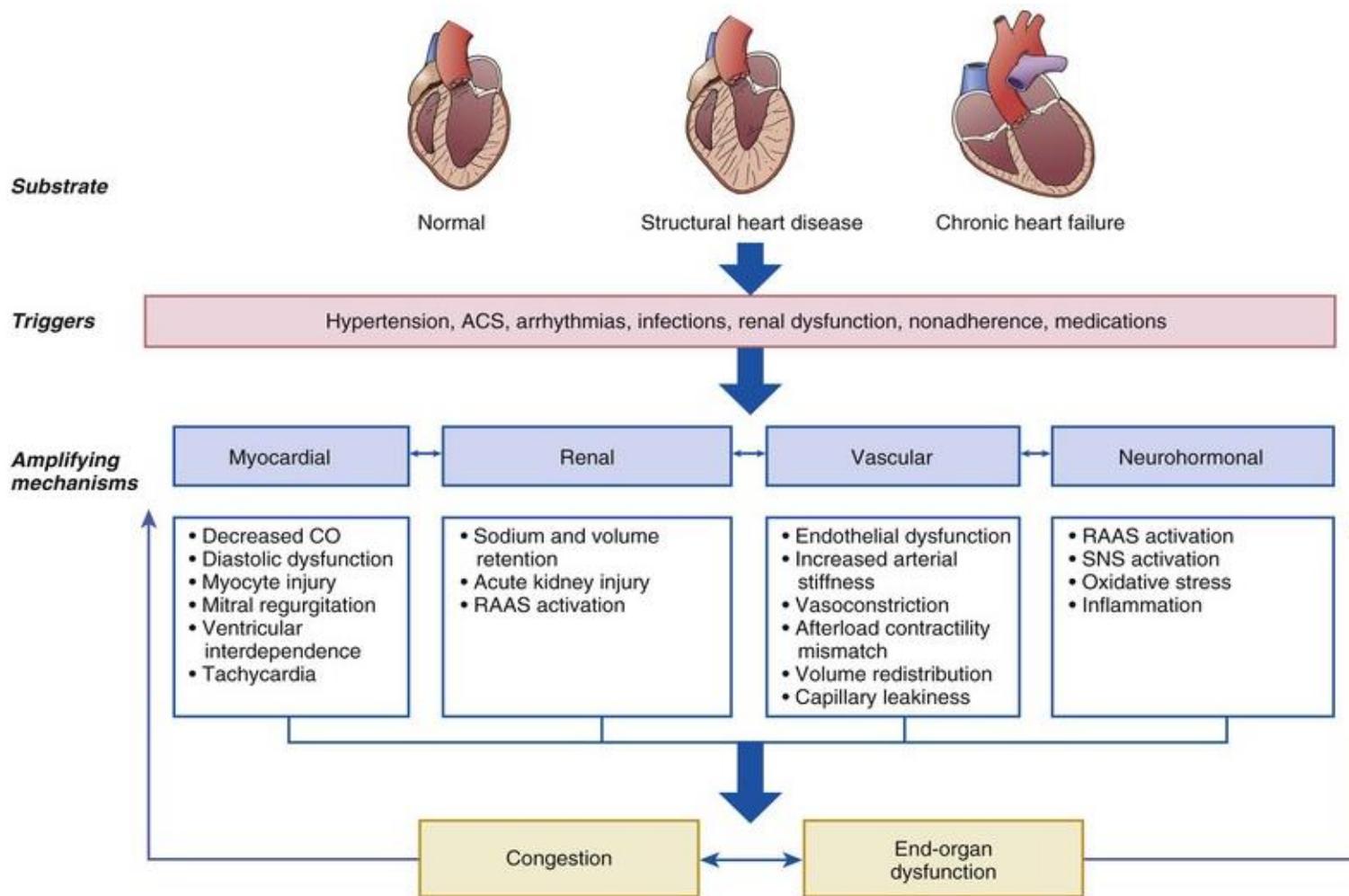


Figura 1: Representación esquemática de la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca. ACS = acute coronary syndrome; CO = cardiac output; RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system; SNS = sympathetic nervous system. Tomado de Branwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine, 10a edición [42]

1.1.3.1 Mecanismo de activación y regulación neurohumoral en la insuficiencia cardiaca.

La fisiopatología de la insuficiencia cardiaca es un proceso complejo que incluye múltiples factores, algunos de ellos extrínsecos al miocardio, y otros secundarios a anomalías estructurales per se. Independientemente del sustrato o de los factores desencadenantes de la insuficiencia cardiaca, existe una serie de mecanismos amplificadores como la activación de la inflamación o del sistema neurohumoral, que inicialmente surgen como mecanismo compensador, pero que rápidamente se convierte en favorecedores y perpetuadores del daño miocárdico.

El concepto neurohumoral surge cuando se detecta que los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan una excreción aumentada de algunas hormonas del sistema neuroendocrino, como las pertenecientes al eje renina-angiotensina-aldosterona. Actualmente, el término se ha extendido englobando un amplio número de moléculas bioactivas que en condiciones normales contribuyen al equilibrio de la fisiología circulatoria, pero que, en el caso de la insuficiencia cardiaca, se encuentran sobre-expresadas alterando el equilibrio y dando lugar al establecimiento y progresión de la enfermedad.

De manera general, cuando el daño miocárdico es de la magnitud suficiente como para dar lugar a un gasto cardiaco inadecuado, se produce hipoperfusión tisular y activación tanto del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como del sistema nervioso simpático (SNS). Ambos forman parte del mecanismo compensador que intenta mantener el gasto cardiaco. La activación del SRAA produce vasoconstricción, aumento en la retención de sodio y agua, fibrosis, hipertrofia y aumento de la presión arterial, mientras que, la activación del SNS además de producir vasoconstricción y retención de sodio, incrementa la frecuencia cardiaca y contractilidad miocárdica, así como la liberación de renina.

Sistema nervioso autónomo

Uno de los mecanismos de adaptación más importantes de la insuficiencia cardiaca con gasto cardiaco reducido es la activación del SNS, la cual se acompaña de la correspondiente inhibición del sistema parasimpático, dando como resultado una pérdida de la variabilidad del ritmo cardíaco y aumento de la resistencia vascular periférica[43].

La activación del SNS inicialmente proporciona un apoyo que suele ser de corta duración, y que a la larga tiene la posibilidad de convertirse en una mala adaptación, con efectos nocivos que contribuyen a la patogenia de la insuficiencia cardiaca.

La inervación simpática llega al corazón desde el ganglio estelado paravertebral, continuando hacia el ventrículo derecho y la pared lateral y anterior del ventrículo izquierdo, posteriormente sigue su trayecto subepicárdico en el tronco hasta penetrar en el miocardio, donde se forman las uniones sinápticas. Es ahí donde la norepinefrina se sintetiza, para acumularse en gránulos en la terminal presináptica, que posteriormente se liberan al espacio sináptico donde se une a los receptores α , β_1 y β_2 del sarcolema, dando lugar al efecto adrenérgico[44]. El efecto adrenérgico comprende una serie de mecanismos a nivel celular, algunos de ellos proarrítmicos, como es el caso de las alteraciones en el flujo del calcio, o la regulación de la transcripción, traslación y función de la conexina, discutidas más adelante.

El tono simpático aumentado produce un incremento de las concentraciones circulantes de sodio. Este ion es un potente neurotransmisor adrenérgico que en la insuficiencia cardíaca aumenta su liberación de las terminaciones nerviosas simpáticas y por consiguiente al plasma. Además, dichas terminaciones también reducen la recaptación del ion. Esta sobre-expresión de lo tono simpático además de otros factores, da como resultado que los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada presenten alteraciones en las concentraciones de sodio, lo que constituye incluso un predictor de mortalidad.

Por otro lado, la inhibición del SNS observada en los pacientes con insuficiencia cardíaca, se ha asociado a reducciones en las concentraciones de óxido nítrico, incremento de la inflamación, aumento de la actividad simpática y mayor remodelado del ventrículo izquierdo, por lo que se cree que contribuye a la patogenia de la enfermedad[43]. No obstante, los recientes estudios realizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con estimulación nerviosa vagal no han dado resultados favorables[45, 46].

Sistema renina-angiotensina

La activación del SRAA, es un mecanismo compensador que se produce en respuesta a ciertas situaciones como la hipoperfusión renal, reducción del sodio filtrado que llega a la mácula densa en el túbulo distal, y a la actividad eferente simpática renal. El efecto obtenido es un aumento en la liberación de renina por el aparato yuxtglomerular. La renina es una enzima que convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, y esta, a su vez se activa en angiotensina II, mediante la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). El 90% de la actividad de la ECA se encuentra en las membranas celulares de los tejidos y el 10% restante solubilizada en el intersticio del corazón y la pared de los vasos.

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor, que además tiene un importante efecto en la retención de sodio, actuando de manera directa a nivel tubular y mediante el aumento de la secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal. La aldosterona favorece la reabsorción a corto plazo de sodio intercambiándolo por potasio en los segmentos distales de la nefrona. Además, la angiotensina II también estimula la ingesta de agua mediante su acción directa sobre el centro de la sed.

Cuando los niveles de renina, angiotensina II y aldosterona se mantienen elevados de manera mantenida, como es el caso de los pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca, se producen una serie de efectos deletéreos a nivel tisular que conducen a la hipertrofia y fibrosis, con reducción de la distensibilidad vascular y aumento de la rigidez ventricular. Además, la aldosterona provoca disfunción del endotelio y de los baroreceptores, e interviene en el estrés oxidativo, produciendo inflamación de los tejidos diana.

El estrés oxidativo, se produce por un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), o por una disminución de los sistemas antioxidantes. En la insuficiencia cardíaca se ha demostrado la presencia de estrés oxidativo, y este puede dar lugar a un aumento de la tensión mecánica del miocardio, estimulando la hipertrofia, apoptosis y proliferación de fibroblastos con producción de colágeno[43]. El estudio del estrés oxidativo en la insuficiencia cardíaca es un área en fase de desarrollo, sin embargo, estudios iniciales como el EXACT-HF, que analiza el papel del alopurinol en pacientes con NYHA II a IV y niveles altos de ácido úrico como marcador de estrés oxidativo, no logro demostrar efectos benéficos[47]. No obstante, los fármacos inhibidores de aldosterona sí que han demostrado un marcado beneficio en los pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica, mediante mecanismos aún pendientes de dilucidar del todo, algunos de los cuales podrían estar relacionados con el estrés oxidativo.

Los péptidos natriuréticos ayudan a equilibrar el efecto del SRAA y del SNS en la insuficiencia cardíaca, sin embargo, conforme el proceso se va deteriorando, esta capacidad compensadora se va perdiendo. Por lo tanto, el efecto sostenido del aumento del SRAA y del SNS, junto con la atenuación del efecto natriurético, da lugar al desequilibrio neurohumoral de la insuficiencia cardíaca, que lleva a la progresión sostenida de la enfermedad.

1.1.3.2 Remodelado del ventrículo izquierdo

El remodelado ventricular es una respuesta en órgano diana que se puede presentar tras la exposición mantenida a los efectos deletéreos del estímulo neurohumoral, durante tiempo prolongado, y que contribuye por sí misma a la progresión de la insuficiencia cardiaca. Dicho remodelado se ve favorecido por una serie de cambios mecánicamente desventajosos, como el aumento del estrés parietal, desequilibrio de la poscarga, hipoperfusión subendocárdica episódica, aumento del consumo de oxígeno, incompetencia mitral funcional, mayor sobrecarga hemodinámica, empeoramiento de los mecanismos de activación compensatorios, activación de expresión génica por mala adaptación, y activación inadecuada de vías de transducción de señales por mala adaptación[48]. De hecho, uno de las primeras observaciones realizadas respecto a la geometría ventricular en el remodelado miocárdico, es el cambio de su forma normal de elipse prolata a una conformación más esférica, que da como resultado un aumento en el estrés parietal meridional, creando así una serie de cargas mecánicas nuevas en el corazón insuficiente. Además, dado que la carga aumentada sobre el ventrículo al final de la diástole contribuye de manera sustancial a la poscarga a la que el ventrículo se enfrenta al inicio de la sístole, implica por sí misma un aumento del gasto de energía mecánica y del consumo de oxígeno miocárdico. Tras el aumento de volumen, la pared ventricular inicia un proceso de adelgazamiento, que, con la mayor dilatación va generando un desequilibrio funcional de la poscarga, contribuyendo a la disminución del gasto cardiaco[48-50].

El estrés parietal telediastólico puede dar lugar a episodios de hipoperfusión subendocárdica con el consecuente mayor deterioro de la función ventricular[51-53], así mismo, incrementa el estrés oxidativo que a su vez promueve la activación de familias de genes sensibles a la generación de radicales libres, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 β [48]. Además, el aumento del estrés parietal también puede producir una expresión sostenida de los genes activados por estiramiento, como el de angiotensina II, endotelina y TNF, a la vez que provoca la activación de las vías que generan la respuesta hipertrófica.

En términos generales, el estrés parietal desencadena una serie de respuestas en el miocito, tanto para la liberación de factores humorales que inician y mantienen la hipertrofia, como de otras vías de transducción de señales que contribuyen al remodelado mediante diferentes mecanismos[54]. El resultado final es una pérdida progresiva de la función contráctil, incluida una reducción de la expresión del gen de la cadena pesada de la miosina α con un aumento concomitante en la expresión de la cadena pesada de la miosina β , alteraciones de las proteínas del citoesqueleto,

alteraciones en acoplamiento entre la excitación y la contracción y en el metabolismo energético, así como una desensibilización de la transmisión de señales β -adrenérgicas[43].

Otro problema derivado de la creciente esfericidad del ventrículo izquierdo, es que los músculos papilares sufren tracción, generando incompetencia de la válvula mitral, a lo que se denomina insuficiencia mitral funcional[55]. Esta disfunción valvular puede llegar a tener una repercusión clínica importante, ya que genera una sobrecarga hemodinámica adicional al ventrículo ya de por sí insuficiente.

Cuando se analiza de manera conjunta la serie de cargas mecánicas engendradas por el remodelado ventricular, es natural esperar la reducción progresiva del gasto cardiaco, con mayor dilatación ventricular por estrés parietal, y un aumento de la sobrecarga hemodinámica, donde cada uno de dichos factores es lo suficiente importante como para producir la progresión de la enfermedad por sí mismo, independientemente del estado neurohumoral de los pacientes. Se puede decir entonces que el remodelado presenta un comportamiento que se retroalimenta a sí mismo, amplificando la insuficiencia, y donde la activación humoral parece ser una respuesta a la incapacidad del miocardio para responder apropiadamente a estos mecanismos compensadores.

Está demostrado que los datos de remodelado ventricular son indicadores pronósticos, ya que tanto el aumento de tamaño ventricular izquierdo como su esfericidad, permiten predecir una evolución inadecuada en los pacientes con insuficiencia cardiaca por miocardiopatía dilatada ya sea de origen isquémico o no[48].

Cuando los pacientes con insuficiencia cardiaca reciben tratamiento adecuado y optimizado para la insuficiencia cardiaca, incluyendo el uso de dispositivos, pueden llegar experimentar una regresión del daño producido por el remodelado ventricular, a lo que se le ha llamado remodelado inverso. Dicho remodelado, se caracteriza por una disminución del volumen y masa ventricular, con restablecimiento de una forma más elíptica. Este fenómeno de recuperación o remisión miocárdica se ve acompañado de una mejoría clínica significativa, con disminución de los eventos adversos y la mortalidad.

En el apartado 1.6 se expone los conceptos referentes al remodelado electrofisiológico.

1.1.3.3 Aumento de las presiones intracavitarias en la insuficiencia cardíaca.

La presión intraventricular depende de tres factores que la determinan, la precarga, la poscarga y la contracción. La precarga se define como la tensión de la pared al final de la diástole y por tanto corresponde a la máxima longitud de reposo del sarcómero. Los índices con los que se cuenta para la cuantificación de la precarga, son la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) y la dimensión longitudinal y transversal ventricular izquierda medidas con ecocardiografía bidimensional. El aumento de la precarga se debe a un incremento del volumen diastólico, como por ejemplo en caso de la insuficiencia aórtica o mitral, o bien cuando se utiliza el mecanismo de Frank Starling para compensar la caída del gasto cardíaco en la insuficiencia cardíaca. Además, cualquier sobrecarga de volumen circulante también puede llegar a aumentar la presión diastólica ventricular, incrementando así la precarga. La poscarga es la carga contra la que trabaja el ventrículo durante la eyección.[43]

El aumento de la presión ventricular tanto telediastólica como telesistólica, constituye un estímulo para el desarrollo de hipertrofia compensadora. Cuando dicha hipertrofia es adecuada, se obtiene como resultado un aumento del gasto cardíaco. Sin embargo, en el caso de que esta hipertrofia se desarrolle de manera inadecuada o desproporcionada, el miocardio se vuelve rígido y pierde distensibilidad, dando como resultado un mayor incremento de la presión intraventricular. Si esta situación se mantiene en el tiempo, el miocardio puede entrar en una fase de adelgazamiento y dilatación, con marcado aumento de los volúmenes ventriculares, que nuevamente incrementan las presiones intraventriculares.

El aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo se trasmite de manera retrógrada, incrementando la presión venocapilar pulmonar, lo que origina síntomas de disnea o edema agudo pulmonar. Por su parte, el aumento de la presión intraventricular derecha, se trasmite retrógradamente hacia el sistema venoso y capilares sistémicos, produciendo edema de los órganos abdominales y tejidos blandos.

La gran mayoría de los casos de agudización en la insuficiencia cardíaca se ocasionan por aumentos de la presión ventricular por encima del nivel de equilibrio que el paciente puede gestionar. Cuanto esto sucede, los pacientes con insuficiencia cardíaca se encuentran en una situación de vulnerabilidad.

Entre el apartado 1.5 se expone el efecto que tiene el aumento de las presiones intracavitarias sobre la actividad eléctrica del corazón.

1.1.3.4 Agudización de la insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca aguda se caracteriza por un deterioro agudo o subagudo de la función del corazón, debido a numerosas enfermedades cardíacas subyacentes y una serie de factores precipitantes. La gran mayoría de los pacientes que presentan una agudización de esta patología se manifiestan con clínica de congestión venosa sistema o pulmonar, mientras que una minoría lo hacen con datos de hipoperfusión y choque cardiogénico. Tanto la hipoperfusión como la congestión pueden dar lugar a un mayor daño miocárdico, mayor insuficiencia y finalmente lesión de órganos como el riñón, pulmón, hígado, tubo digestivo y cerebro, entre otros, incrementando de manera significativa la mortalidad en este grupo de pacientes. Por lo tanto, la prevención y corrección de la disfunción orgánica es uno de los principales objetivos en los pacientes con insuficiencia cardíaca, convirtiéndose en un área de especial interés para la investigación y desarrollo de nuevas estrategias de manejo[56].

La congestión es secundaria al aumento de las presiones intraventriculares y se origina por un incremento excesivo de las presiones de llenado vascular venoso, que en un momento dado llegan a superar la capacitancia y distensibilidad de los vasos, generando un trasudado de tal magnitud que la red linfática no puede compensar. Esta situación de congestión tisular contribuye al daño de los órganos afectados por el edema.

De manera tradicional, la agudización de la insuficiencia cardíaca se ha atribuido a retención de sodio y sobrecarga de volumen. No obstante, existe evidencia de que las presiones de llenado no necesariamente se encuentran subrogadas a la sobrecarga de volumen total, como se demuestra en estudios donde los pacientes que sufren una agudización de su insuficiencia cardíaca, apenas incrementaron su peso en los días previos al evento[57], o como en el caso de cierto perfil de pacientes donde la pérdida de peso no necesariamente se asocia con mejoría clínica o de su morbimortalidad[58]. Se ha sugerido que la redistribución entre el sistema venoso central y el lecho de la capacitancia venosa, es una causa frecuente de elevación de las presiones del llenado cardíaco, teniendo una mayor relevancia que el aumento absoluto de la carga de volumen[56].

El compartimento del sistema venoso esplácnico probablemente juega un importante papel para la distribución y el equilibrio del sistema venoso en su conjunto, puesto que contiene el 25% del volumen sanguíneo total y acumula o libera sangre en función de las necesidades fisiológicas, con el objetivo de mantener una precarga cardíaca óptima[59]. De hecho, las arteriolas esplácnicas son muy sensibles a las

variaciones de la actividad simpática, y sufren vasoconstricción ante el estímulo simpático produciendo un aumento del volumen circulante y por lo tanto de las presiones de llenado cardiaco[60]. En los estados de congestión venosa de larga duración y/o actividad simpática aumentada de manera sostenida, la función de la capacitancia venosa se puede ver claramente comprometida, dando lugar a un desequilibrio. Cuando el sistema de reserva del compartimento abdominal falla, el resultado puede ser un síndrome cardio-abdomino-renal[56].

Como se menciona previamente, los cuadros de insuficiencia cardiaca descompensada con hipoperfusión ya sea congestiva o no congestiva, son mucho menos frecuentes que la insuficiencia cardiaca congestiva con perfusión normal. De hecho, la incidencia de choque cardiogénico en insuficiencia cardiaca aguda es de aproximadamente el 4%[32, 61, 62], y el 80% de estos casos se debe a un síndrome coronario agudo[63].

Cuando la perfusión es insuficiente para satisfacer la demanda metabólica de los tejidos, se produce hipoxia y por lo tanto un metabolismo aeróbico inadecuado, con el consecuente daño y muerte celular, lesión tisular y fallo orgánico. Los pacientes con síndrome de bajo gasto, suelen tener manifestaciones subagudas o crónicas de hipoperfusión tisular, mientras que el choque cardiogénico tiene una presentación más bien abrupta. La afección orgánica en el contexto de choque es de muy mal pronóstico, como se ejemplifica en el estudio CardShock, donde la presencia de confusión, lactato en sangre elevado y disminución del filtrado glomerular, fueron predictores significativos de mortalidad[63].

Por otro lado, es importante mencionar que el uso excesivo de diuréticos en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, puede dar lugar a una marcada reducción de la precarga por pérdida de volumen, produciendo un estado de choque iatrogénico[64]. Este aspecto es de especial interés en los cuadros de edema agudo pulmonar, donde se suele hacer más abuso que uso de diuréticos, y donde la caída del gasto cardiaco por una menor precarga puede inducir aún más isquemia, empeorando así la situación del miocardio.

La hipoperfusión o congestión sistémica presentes en la insuficiencia cardiaca aguda, promueven una respuesta inflamatoria y neurohumoral. Las neurohormonas, el estrés oxidativo y la inflamación, además de producir otros efectos, también alteran la estructura y el adecuado funcionamiento del glicocálix endotelial, el cual está compuesto de una red de glicosaminoglicanos encargada de mantener la homeostasis y la función endotelial. Este glicocálix tiene la capacidad de amortiguar los niveles del sodio

circulante, puesto que está constituido por glicosaminoglicanos con cargas negativas que retiene al ion, constituyendo así una reserva importante de sodio que controla el flujo de líquido entre el espacio intravascular y el tisular. Las alteraciones neurohumorales de la insuficiencia cardiaca aguda, alteran la estructura del glicocálix endotelial, dando lugar a una acumulación desproporcionada de líquido en el intersticio por extravasación, disfunción endotelial con aumento de resistencias vasculares, y alteración en la producción del óxido nítrico endotelial[65, 66]. Además, a nivel venoso la disfunción del glicocálix endotelial puede producir un efecto similar al estímulo simpático[65], dando lugar al desplazamiento de líquido de la reserva venosa al volumen circulante efectivo, lo que a su vez incrementa presiones de llenado cardiaco, desencadenando agudizaciones de la insuficiencia cardiaca[67, 68]. Por lo tanto, las redes de glicosaminoglicanos intersticiales de los diferentes tejidos, funcionan como reservorio del sodio, regulando la acumulación de líquido intersticial, la formación de vasos linfáticos, y la función endotelial. La disfunción neurohumoral por insuficiencia cardiaca y la sobrecarga crónica de sodio, producen una disfunción del glicocálix, dando como resultado el aumento de la resistencia vascular, la permeabilidad y el edema[65]. La disfunción endotelial por si misma incrementa la carga de trabajo sistólica de ambos ventrículos, contribuyendo a la progresión del daño miocárdico y por lo tanto a un mayor daño orgánico[69], siendo un predictor de morbilidad y mortalidad en cualquier estadio de la insuficiencia cardiaca[56].

Sistemas de órganos afectados por la congestión en la insuficiencia cardiaca

Corazón:

La congestión tanto venosa como sistémica ocasionan un incremento de la precarga. La precarga aumentada da lugar a una serie de efectos en cadena, que inician con el aumento del estrés parietal ventricular, y evoluciona hacia la insuficiencia valvular, estiramiento miocárdico, remodelado, necrosis de los miocardiocitos, y finalmente un descenso progresivo de la función cardiaca que nuevamente incrementa la precarga.

En los episodios de agudización, se produce liberación de péptidos natriuréticos desde las aurículas y los ventrículos como consecuencia de las condiciones de estrés parietal o estrés cardiaco. La liberación de péptidos natriuréticos tiene diversos efectos a nivel sistémico, que tienen el objetivo de contrarrestar o compensar la sobreactuación del SRAA, tan característica de los pacientes con insuficiencia cardiaca, y que en gran parte es responsable de las descompensaciones. La liberación de péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardiaca produce los siguientes efectos a distintos niveles: 1) renal, donde ocasiona un aumento del filtrado glomerular, disminución de la reabsorción de

sodio en los túbulos colectores, inhibición del efecto de la vasopresina en los túbulos colectores; 2) cardíaco con reducción de la precarga e inhibición del remodelado miocárdico; 3) hemodinámico como la vasodilatación, aumento de la conductividad hidráulica capilar y disminución de la precarga y la poscarga; 4) endocrino con la supresión de eje reina angiotensina aldosterona, el efecto simpático, así como de vasopresina y endotelina; y por último en la 5) mitogénesis, inhibiendo la mitosis de las células de musculo liso vascular y la hipertrofia mediada por el factor de crecimiento en los fibroblastos[70]. Sin embargo, a pesar de todos estos mecanismos, el efecto de la activación del sistema de péptidos natriuréticos parece ser insuficiente en las agudizaciones de insuficiencia cardíaca, y esto aparentemente se debe a la atenuación de su efecto renal por una regulación a la baja de sus receptores, como resultado del estímulo mantenido del SRAA, así como por una síntesis inadecuada que da lugar a péptidos natriuréticos menos activos biológicamente y de más fácil degradación[70].

Existe evidencia de que, en las agudizaciones de la insuficiencia cardíaca los pacientes pueden tener datos de daño celular o necrosis, ya que en una gran proporción de ellos se presenta elevación de troponina, especialmente cuando esta se realiza con los análisis altamente sensibles de los que se dispone actualmente[71-73]. La liberación de troponinas puede ser secundaria al aumento del estrés parietal, cambios estructurales en el miocardio, la presencia de presiones intraventriculares elevadas, toxicidad directa de las catecolaminas circulantes o por mecanismos inflamatorios[71]. En el estudio RELAX-HF (*Relaxin Acute Heart Failure*) realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, se observó que el 90% de ellos presentó elevación de troponina T altamente sensible[74]. Por el contrario, aquellos pacientes en los que no se detectó la presencia de troponina T altamente sensible en sangre, tuvieron un menor riesgo de eventos subsecuentes[75], con lo que este test podría ser utilizado incluso como herramienta de estratificación del paciente agudizado.

Pulmón:

Los incrementos de la presión hidrostática de la aurícula izquierda y la presencia de insuficiencia mitral, producen una trasmisión retrógrada de sangre que va incrementando progresivamente la presión capilar pulmonar hasta producir un desequilibrio en las fuerzas de Frank-Starling, lo que aumenta el índice de filtración de líquido hacia el intersticio ocasionando rigidez pulmonar y en algunos casos disnea. El sistema linfático cumple la función de drenar el exceso de líquido intersticial, sin embargo, cuando la presión intersticial llega a superar a la presión pleural el sistema se ve sobrepasado, dando como resultado un desplazamiento de líquido hacia la pleura y los espacios intra-alveolares, con el consecuente derrame pleural y edema alveolar[76].

Existen ciertas características genéticas de susceptibilidad individual, que frecuentemente involucran interacciones del óxido nítrico, y que condicionan o justifican el por qué unos pacientes desarrollan edema agudo pulmonar bajo las mismas condiciones hemodinámicas que otros no[56]. También se da el caso de pacientes con edema agudo pulmonar por aumento de la permeabilidad en la vasculatura pulmonar a pesar de tener presiones hidrostáticas relativamente bajas, este fenómeno suele estar más bien asociado a procesos inflamatorios[77].

Las descompensaciones severas o repetitivas pueden desencadenar un remodelado cardiopulmonar con disfunción endotelial, proliferación de miofibroblastos, fibrosis y engrosamiento de la matriz extracelular, lo que afecta las propiedades de difusión del gas alveolar, generando vasoconstricción y por último hipertensión pulmonar[78, 79]. Este proceso también produce un patrón restrictivo observado en los pacientes con insuficiencia cardiaca[80]. Además, el árbol bronquial se puede ver afectado del mismo modo, produciendo un patrón obstructivo o reactivo de la vía aérea[56].

Riñón:

El síndrome cardio-renal hace referencia a la interacción fisiológica que existe entre los dos órganos. El tipo 1 se caracteriza por un evento cardiaco agudo que desencadena lesión y disfunción renal, y puede estar presente en entre el 20 y 40% de los pacientes hospitalizados por un cuadro de insuficiencia cardiaca aguda[81].

Cuando se analiza a pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada descompensada, la presencia de congestión sistémica es un fuerte predictor para deterioro de la función renal, por encima del gasto cardiaco o la presión arterial media[82-84]. La elevación de la presión venosa central produce un deterioro en la función renal a través de diferentes mecanismos como la disminución del flujo renal, hipoxia, aumento de la presión intersticial y fibrosis intersticial, además de la presencia de otros factores que contribuyen al deterioro renal, como la presencia de mediadores inflamatorios en el caso de infección o daño tisular, daño iatrogénico por nefrotóxicos o uso de contraste, gasto cardiaco bajo, o la presencia de una presión intraabdominal elevada[85, 86].

Las guías de práctica clínica *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) definen daño renal agudo como la presencia de uno de las siguientes situaciones: incremento en la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL en 48 h o ≥ 1.5 veces respecto a su nivel basal en los últimos 7 días; descenso del volumen urinario < 0.5 mL/kg/h en 6 horas[87]. La detección del fallo renal agudo en el grupo de pacientes con

insuficiencia cardiaca descompensada es fundamental, no obstante, su manejo es complejo debido al delicado equilibrio entre una descongestión efectiva y la inducción de mayor deterioro renal. Respecto a este último, es admisible la presencia de un leve deterioro renal en aras de lograr hemoconcentración, y por lo tanto la resolución del cuadro de insuficiencia cardiaca aguda, ya que esto por si solo mejora el pronóstico de los pacientes, y desafortunadamente es muy difícil predecir la respuesta renal a la descongestión[56].

Hígado:

La disfunción hepática está presente en entre el 20 y 30% de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda, y la elevación de enzimas hepáticas representa un dato de mal pronóstico, ya que se encuentra relacionada con el síndrome cardio-renal y hepático[88].

En presencia de congestión venosa sistémica, el hallazgo más frecuente es la colestasis con elevación de fosfatasa alcalina, bilirrubina y gama glutamiltransferasa (GGT), mientras que la necrosis hepática por hipoxia es mucho más infrecuente, aunque con una muy alta tasa de mortalidad[56].

Intestino:

La insuficiencia cardiaca a nivel intestinal altera tanto la morfología como su permeabilidad y capacidad de absorción. El aumento de la permeabilidad y de la bicapa bacteriana, contribuye al origen de la inflamación intestinal y por lo tanto de la desnutrición. De hecho, el 75% de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda tiene o están en riesgo de desnutrición[89].

La congestión venosa sistémica, la vasoconstricción simpática y el bajo gasto cardiaco, contribuyen de manera conjunta a una disminución del flujo en la microcirculación esplácnica, aumentando de esta forma el riesgo de isquemia intestinal. La isquemia por su parte, produce disfunción de las células epiteliales y pérdida de la barrera funcional intestinal, permitiendo el paso al sistema circulatorio de lipopolisacáridos y endotoxinas producidos por las bacterias gramnegativas que habitan en el intestino, desencadenando un proceso inflamatorio sistémico y generando citocinas que a su vez producen anomalías severas de la función y energética de los miocardiocitos[59].

Cerebro:

La perfusión cerebral normal generalmente es muy estable y suele estar bastante protegida. Sin embargo, cuando se presentan situaciones de insuficiencia cardiaca severa con hipoxia e hipoperfusión por bajo gasto, se puede producir daño cerebral con

relativa facilidad, ya que la ventana de tiempo para lesión en este tejido es muy reducida. Existen tres fenotipos característicos de daño cortical asociados a la insuficiencia cardíaca aguda, que son la depresión, la disfunción cognitiva y el delirio. Lo más frecuente es el deterioro cognitivo, con una prevalencia de entre el 54 y 75% dependiendo de la serie[56, 90]. La presencia de delirio, caracterizado por un trastorno agudo de inatención y disfunción cognitiva global, se asocia a evoluciones adversas, y la disfunción cerebral incrementa la mortalidad de manera independiente en el grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca[91].

La hipoxemia es la principal causa de disfunción cerebral en la insuficiencia cardíaca aguda, aunque también existen otros factores deletéreos como la inflamación, el estrés y la disfunción neurohumoral, que contribuyen al daño cerebral. Tanto la disfunción cortical como la alteración de los reflejos neurocardíacos pueden afectar el control hemodinámico de la vasculatura y del rendimiento miocárdico, basándose en la retroalimentación que existe desde los tejidos periféricos hacia el cerebro.

En las situaciones de disfunción hemodinámica como en el caso de la congestión, puede existir una desviación de la sensibilidad quimio-refleja, que va empeorando conforme aumenta la severidad de la insuficiencia cardíaca. Además, existen otras situaciones relativamente frecuentes, que contribuyen al deterioro cognitivo en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, como los infartos cerebrales silentes, la hipotensión, alteraciones en el metabolismo cerebral, embolismos cardíacos, fragilidad y poca adherencia a la medicación[91].

1.1.4 Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca

El diagnóstico de la insuficiencia cardiaca es básicamente clínico, para lo que se toma en cuenta la historia clínica del paciente, examen físico con signos y síntomas congestivos y/o datos de hipoperfusión. Los biomarcadores y los estudios de imagen que documentan disfunción sistólica o diastólica son elementos complementarios relevantes.

El examen físico es de gran utilidad, aunque no permite distinguir claramente entre disfunción sistólica y diastólica, ya que los hallazgos suelen ser similares, incluyendo la cardiomegalia y el galope S3[92]. Los crepitantes pulmonares considerados como un signo de congestión venosa pulmonar, no siempre están presentes en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, puesto que en los casos crónicos aunque las presiones izquierdas estén aumentadas, se puede producir una hipertrofia linfática compensadora que evita el edema pulmonar a pesar de la existencia de presiones intersticiales altas[93].

Los criterios de Framingham, ampliamente utilizados en el ámbito clínico y de investigación clínica, comprenden una serie de factores mayores y menores que ayudan en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, haciendo énfasis en la importancia de la elevación de la presión venosa yugular, el galope S3 y el reflejo hepatoyugular para establecer el diagnóstico, a la vez que minimizan la importancia del edema de miembros inferiores (Tabla 1).

También se cuenta otro sistema de diagnóstico clínico para la detección de pacientes con insuficiencia cardiaca, basado en la comunicación de síntomas por parte del paciente. Se trata de los criterios de la National Health and Nutrition Survey (NHANES) expuestos en la Tabla 2.

Criterios de Framingham

CRITERIOS PRINCIPALES	CRITERIOS SECUNDARIOS	CRITERIOS PRINCIPALES Y SECUNDARIOS
Disnea paroxística nocturna u ortopnea	Edema de tobillo	Pérdida de peso > 4,5 kg en 5 días en respuesta al tratamiento
Distensión de venas del cuello	Tos nocturna	
Crepitantes	Disnea de ejercicio	
Cardiomegalia	Hepatomegalia	
Edema pulmonar agudo	Derrame pleural	
Galope S3	Capacidad vital reducida (1/3 de la capacidad mínima)	
Aumento de la presión venosa > 16 cm H ₂ O	Taquicardia (frecuencia > 120 lpm)	
Reflujo hepatoyugular		

Tabla 1. Criterios diagnósticos Framingham de la insuficiencia cardíaca. El diagnóstico exige la presencia simultánea de al menos dos criterios principales o un criterio principal junto a dos criterios secundarios. Los criterios secundarios solo son aceptables si no pueden atribuirse a otro trastorno médico (p. ej., hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar crónica, cirrosis, ascitis o síndrome nefrótico). Tomado de Branwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine, 10a edición[43]

Criterios de NHANES

CATEGORÍA	CRITERIOS	PUNTOS
Anamnesis	Disnea	
	Al subir una rampa	1
	Al caminar a paso normal	1
	¿Tiene que parar para recuperar el aliento cuando camina a paso normal?	2
	¿Tiene que parar para recuperar el aliento tras caminar 100m en terreno llano?	2
Exploración física	Frecuencia cardiaca	
	91-110 latidos/min	1
	> 110 latidos/min	2
	Presión venosa yugular > 6 cmH ₂ O	
	Exclusivamente	1
	MÁS hepatomegalia o edemas	2
Radiografía de tórax	Estertores	
	Estertores basales	1
	Estertores de distribución más amplia (no solo basales)	2
	Redistribución del flujo a las zonas superiores	1
	Edema pulmonar intersticial	2
	Edema intersticial más derrame pleural	3
	Líquido alveolar más derrame pleural	3

Tabla 2. Criterios diagnósticos National Health and Nutrition Survey (NHANES) de la insuficiencia cardiaca. El diagnóstico se realiza con una puntuación de 3 o más. Tomado de Branwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine, 10a edición [43]

Los péptidos natriuréticos son biomarcadores útiles sobre todo para el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca, aunque también pueden determinar la gravedad y el pronóstico, e incluso evaluar el tratamiento de esta enfermedad.

La síntesis y liberación de los péptidos natriuréticos es una de las respuestas que tiene el miocardio ante la presencia de estrés parietal. No obstante, es importante considerar la amplia variedad de motivos estructurales y funcionales que contribuyen a su liberación, para poder realizar una correcta interpretación de sus valores. Además de por disfunción sistólica ventricular izquierda, las concentraciones de los péptidos natriuréticos suelen ser estar elevadas en pacientes con cardiopatía valvular, hipertensión pulmonar, cardiopatía isquémica, arritmias ventriculares e incluso procesos pericárdicos, como la constricción. Por otro lado, se encuentran las numerosas covariables médicas que tienen efecto sobre sus valores, como la edad, insuficiencia renal, estados hiperdinámicos como la sepsis, embolismo pulmonar, obesidad, entre otras. Por lo tanto, el resultado del péptido natriurético ha de interpretarse con el debido criterio clínico, integrando anamnesis, exploración física y la realización de otras pruebas. De hecho, uno de los usos más establecidos del péptido natriurético es la discriminación entre las diferentes causas de disnea, cuando existe una razonable duda diagnóstica[94].

La Sociedad Europea de Cardiología en su última edición de la guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica, establece un punto de corte para la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y otro para el péptido natriurético cerebral (BNP), de modo que se debería considerar otras hipótesis para los pacientes con cuadro clínico que indica insuficiencia cardiaca, pero con concentraciones de NT-proBNP < 125 pg/ml o BNP < 35 pg/ml, ya que con por debajo de estas cifras el diagnóstico de insuficiencia cardiaca es improbable, mientras que en el caso de que las concentraciones de dichos péptidos se encuentren por encima, se debe realizar una ecocardiografía al paciente[32]. Por lo tanto, en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca, los péptidos natriuréticos cumplen una función de exclusión, mientras que la ecocardiografía es una técnica indispensable con la que se confirman las posibles alteraciones estructurales y funcionales que ocasionan la insuficiencia cardiaca.

Una vez que se establece el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, es importante esclarecer la etiología, con especial énfasis en descartar cardiopatía isquémica por enfermedad coronaria, debido su gran prevalencia en la población en general, y más específicamente en los pacientes que sufren insuficiencia cardiaca. Sobre todo, porque

la enfermedad coronaria condiciona un peor pronóstico y pueden tener importantes beneficios con la revascularización.

Cabe destacar el papel relevante que toma la resonancia magnética en la ruta diagnóstica de la insuficiencia cardíaca, especialmente cuando se trata de casos con ventana acústica inadecuada, o si se sospecha de miocarditis, amiloidosis, enfermedad de Chagas, sarcoidosis, enfermedad de Fabry, o hemocromatosis. La guía de la Sociedad Europea de Cardiología del 2016 les da a todas ellas un nivel de recomendación IC[32].

1.1.4.1 Evaluación clínica y bioquímica de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda

Los pacientes que acuden al servicio de Urgencias con síntomas de insuficiencia cardíaca aguda, precisan una evaluación rápida y acuciosa, en la que se descarte otras causas de disnea, se evalúe el riesgo de complicaciones, y se proporcione un tratamiento temprano con monitorización continuada del mismo para evitar o minimizar el daño orgánico, además de valorar la necesidad de ingreso hospitalario.

El edema agudo pulmonar se origina en un incremento rápido de las presiones de precarga o poscarga, que producen anegamiento alveolar con distrés respiratorio significativo. Esta congestión aguda ocasiona disminución de la distensibilidad pulmonar, contribuyendo a presencia de taquicardia, taquipnea e hipoxemia.

Por otro lado, es importante mencionar que, el aumento de peso y del edema periférico sucede solo en una pequeña proporción de pacientes con edema agudo pulmonar, lo que indica que el origen de la fisiopatología de este cuadro, se sitúa más en una alteración de la distribución que en la mera acumulación del líquido corporal total[95].

El edema agudo pulmonar se define por un aumento de la frecuencia respiratoria > 25 respiraciones/minuto y una saturación de oxígeno periférico en la oximetría de pulso (SpO₂) < 90%[96]. Este tipo de pacientes precisan una monitorización continua de la saturación de oxígeno, que se suele realizar con la SpO₂ ya que proporciona una información fiable respecto a la saturación de oxígeno arterial (SaO₂). De hecho, la frecuencia respiratoria y la SpO₂ tienen una estrecha correlación con el grado de severidad de la insuficiencia cardíaca aguda y su mortalidad[97].

La gasometría venosa puede ser útil para una evaluación rápida del estado ácido-base, mientras que la gasometría arterial solo está indicada en los pacientes en

los que no se puede contar con una oximetría de pulso fiable, se sospecha hipoxemia severa, hipoventilación severa con choque cardiogénico, o en los que existe sospecha o alto riesgo de hipercapnia[96].

El hallazgo de hipocapnia en la gasometría se da en aquellos casos con edema agudo pulmonar leve o estadios iniciales, donde la disnea puede causar hiperventilación y barrido del CO₂. Por otro lado, la hipercapnia se presenta en los cuadros severos que llegan a la fatiga o en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) concomitante. La acidosis mixta (respiratoria y metabólica) es la alteración principal de las gasometrías realizadas a los pacientes con edema agudo pulmonar severo.

En el estado de choque cardiogénico se pueden dar situaciones de acidosis metabólica severa que desencadenen una hiperventilación de tipo Kussmaul, contribuyendo aún más al distrés respiratorio. En este tipo de casos y todos aquellos con estado de choque, la determinación de lactato es de utilidad, puesto que refleja el grado de severidad de la hipoperfusión.

Se estima que entre el 20 y 30% de los pacientes con insuficiencia cardiaca también tienen EPOC[98]. La diferenciación entre estas dos entidades puede ser difícil, debido a que comparten algunos de sus signos y síntomas. De hecho, incluso el péptido natriurético puede verse elevado en presencia de EPOC como consecuencia de sus efectos en el ventrículo derecho[98]. No obstante, la ortopnea y la disnea paroxística nocturna son más características de la insuficiencia cardiaca, y la elevación de péptidos natriuréticos en la EPOC suele ser discreta[99].

La congestión pulmonar puede causar la presencia de un patrón restrictivo en las pruebas de función respiratoria, por lo que estas deben ser pospuestas hasta que se resuelva el episodio de insuficiencia cardiaca.

En el contexto de una unidad crítica, los catéteres de la arteria pulmonar o de termodilución transpulmonar proporcionan información importante respecto al gasto cardiaco, la presión de enclavamiento, y el agua extra-vascular pulmonar (EVLW), si se desconoce el mecanismo de deterioro del paciente[32].

Estudios de imagen en la insuficiencia cardiaca aguda.

La radiografía de tórax es un estudio ampliamente disponible y que sigue siendo parte de la evaluación estándar de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. Permite detectar congestión venosa pulmonar, derrame pleural, edema intersticial o alveolar, y cardiomegalia. No obstante, hasta el 20% de los pacientes no presentan alteraciones en esta prueba[32].

El ecocardiograma como parte de la evaluación inicial del paciente con insuficiencia cardiaca aguda, constituye una herramienta de gran utilidad puesto que proporciona información de la estructura y función cardiacas, permitiendo un diagnóstico preciso y una toma de decisiones más asertiva. Además, con este estudio también se pueden objetivar indicadores de congestión venosa sistémica como la presencia de dilatación de la vena cava inferior, o ausencia de colapso de la misma. Otro dato ecocardiográfico de interés, es la estimación de la presión auricular izquierda a través del flujo valvular mitral y el Doppler tisular del ventrículo izquierdo, con el índice E/e'. Por último, la evaluación con ultrasonido también permite la detección de derrame pleural y edema pulmonar[100].

En el paciente con inestabilidad hemodinámica y sospecha una afectación cardiaca estructural o funcional que ponga en riesgo la vida, se debe realizar un ecocardiograma de manera inmediata con una indicación I C[32].

Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca aguda

Actualmente se dispone de una serie de marcadores bioquímicos perfectamente validados, accesibles desde el punto de vista económico y de uso rutinario, que permiten realizar una evaluación del daño o lesión a nivel cardiaco, renal y hepático. Entre los marcadores más utilizados se encuentran los péptidos natriuréticos, creatinina sérica, cistatina C, albumina urinaria, nitrógeno ureico en sangre, transaminasas, factores de coagulación, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

En todos los pacientes con disnea y sospecha de insuficiencia cardiaca aguda, es recomendable (I A) realizar una determinación de péptido natriurético. El resultado se considera de baja probabilidad para un episodio agudo cuando el BNP < 100 pg/mL, NT-proBNP < 300 pg/mL o MR-proANP < 120 pg/mL[32]. Y si se encuentra por encima de estos niveles, es importante descartar otras causas de elevación de péptidos natriuréticos antes de establecer el diagnóstico de insuficiencia cardiaca.

El daño miocárdico se puede detectar con la determinación de troponina I o T, especialmente si se cuenta con los test altamente sensibles. La elevación de estos marcadores indica un mayor riesgo para el paciente, sin embargo, el intervencionismo

por ahora solo ha demostrado mejorar el pronóstico en los pacientes con infarto agudo de miocardio[56].

Existe una serie de marcadores vasculares y endoteliales que se encuentran en fase de desarrollo, aunque aún está pendiente definir su verdadero rol clínico.

1.1.5 Electrocardiograma en la insuficiencia cardiaca

La interpretación correcta del electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo, constituye una herramienta fundamental en la evaluación del paciente con insuficiencia cardiaca, independientemente de si este acude por una revisión rutinaria o por descompensación.

La insuficiencia cardiaca es la manifestación clínica de las alteraciones mecánicas del corazón, y salvo en casos de bradicardia severa o taquimiocardiopatía, el sistema eléctrico no suele jugar un papel etiológico, de tal forma que no existen cambios electrocardiográficos específicos que se asocien a la insuficiencia cardiaca. No obstante, como resultado de la dilatación de cavidades y de otras manifestaciones que acompañan a esta enfermedad, se pueden observar múltiples alteraciones electrocardiográficas, por lo que es más bien raro que un paciente con insuficiencia cardiaca congestiva tenga un electrocardiograma completamente normal.

A continuación, se describen los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

La **taquicardia sinusal** es la manifestación más frecuente, especialmente si es de nueva aparición, el paciente no toma betabloqueantes, y/o se resuelve tras recibir tratamiento para la insuficiencia cardiaca.

Alteraciones de la onda P.

Las primeras series realizadas en cardiopatía estructural, describen que entre el 14 y 32% de los pacientes con cardiomiopatía dilatada que se encuentran en ritmo sinusal, pueden presentar ondas P anormales[101, 102]. Con el paso del tiempo, seguramente este porcentaje sea superior debido a la mayor sobrevida de los pacientes con esta enfermedad.

Los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes son los relacionados al crecimiento auricular izquierdo, como el ensanchamiento o melladura de la onda P en derivaciones de las extremidades o precordiales, la dispersión de la onda P y la acentuación del componente negativo de la onda P en V1. No obstante, estos datos también se pueden encontrar con frecuencia en los casos de crecimiento auricular izquierdo aislado e hipertensión de larga evolución, o en cualquier patología cardiaca que aumente el tamaño de la aurícula izquierda, aunque aún no se haya manifestado como insuficiencia cardiaca.

La sobrecarga auricular derecha se suele acompañar de datos electrocardiográficos de crecimiento biauricular, mientras que el crecimiento auricular derecho aislado es más bien raro.

Cabe destacar que las alteraciones de la onda P pueden llegar a tener un comportamiento dinámico, con variaciones en relación a las agudizaciones de la enfermedad y su respuesta al tratamiento dirigido a controlar la insuficiencia cardiaca[103-105]. Song et al, realizaron un estudio prospectivo en 21 pacientes con síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva que fueron tratados con diuréticos en el servicio de Urgencias, observando una correlación significativa entre el promedio de la duración de la onda P y la cantidad de líquido extraído de los pacientes, con una reducción significativa de la duración de la onda P tras el uso de diuréticos[103].

La presencia de crecimiento auricular o bloqueo intraauricular en los pacientes con insuficiencia cardiaca, representa un factor predisponente para el desarrollo de fibrilación auricular.

La **fibrilación auricular** es una manifestación de afectación auricular funcional y/o estructural[106] y suele ser mal tolerada en los pacientes con miocardiopatía dilatada, sobre todo cuando se presenta con frecuencias ventriculares altas. La decisión entre control de frecuencia y control de ritmo debe ser individualizada.

Extrasístoles ventriculares prematuras

Se sabe que las extrasístoles ventriculares prematuras pueden tener un efecto deletéreo en la función del ventrículo izquierdo, así como en la aparición de insuficiencia cardiaca congestiva y mortalidad en la población en general, al grado que su presencia se llega a equiparar con la de otros factores de riesgo como obesidad, diabetes, hipertensión o enfermedad coronaria. En la práctica clínica diaria, muchas veces es difícil saber hasta qué punto la presencia de extrasístoles ventriculares constituye la causa o efecto de una cardiomiopatía de base. Los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica suelen presentar enfermedad difusa y de predominio epicárdico, por lo que las extrasístoles pueden llegar a ser de múltiples focos. El proceso de fibrosis en esta enfermedad suele ser difuso y microscópico, con pobre acoplamiento intercelular, y mayor desorden o desalineación de los miocardiocitos[107, 108], lo que seguramente da lugar a los hallazgos frecuentemente observados en el electrocardiograma, como mayor ensanchamiento del QRS en ritmo sinusal y de las propias extrasístoles ventriculares[109-111], o a la presencia de electrogramas anchos y fragmentados durante la estimulación eléctrica programada[112].

Hipertrofia y sobrecarga ventricular izquierda

Otro hallazgo electrocardiográfico muy común en la miocardiopatía dilatada son las manifestaciones de hipertrofia ventricular izquierda. Sin embargo, en las series publicadas la frecuencia de este hallazgo se sitúa en alrededor del 30% de los casos, lo que no parece correlacionar con lo descrito en estudios de autopsias, donde prácticamente todos los pacientes tienen crecimiento ventricular izquierdo anatómico. Esta situación se debe a que en muchos pacientes la hipertrofia ventricular se ve enmascarada por la frecuente presencia de bloqueo de rama izquierda, o por fibrosis extensa que disminuye el voltaje de los complejos QRS, e incluso por la presencia de hipertrofia ventricular derecha que puede anular la amplitud de los vectores izquierdos.[113]

En términos generales, la manifestación electrocardiográfica del crecimiento ventricular izquierdo se caracteriza por aumento en la amplitud del complejo QRS, retraso de la conducción intraventricular que habitualmente se presenta como un retraso de la deflexión intrinsecoide en las derivaciones precordiales orientadas hacia el ventrículo izquierdo, aumento del ángulo QRS/T, y tendencia a la desviación izquierda del eje del QRS.

Cuando el patrón de sobrecarga ventricular izquierda, que implica depresión cóncava del ST e inversión asimétrica de la onda T en las derivaciones V5 y V6, se presenta en pacientes hipertensos con criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda, constituye un predictor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición, o muerte por insuficiencia cardiaca, independientemente de si se logra una corrección agresiva de las cifras de presión arterial[114]. Como era esperable, este patrón no sirve para identificar a pacientes con disfunción diastólica severa[115], por lo que solo se utiliza en sobrecarga sistólica.

En mujeres post-menopáusicas se ha demostrado que un ángulo de los vectores QRS/T amplio, la depresión del segmento ST en la derivación V5 y ondas T amplias en V1, son predictores de insuficiencia cardiaca congestiva[116].

Lesión o necrosis extensa

La presencia de **ondas Q patológicas** en dos o más derivaciones, suele indicar la existencia de uno o varios infartos de miocardio previos. No obstante, los pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática también se presentan ondas Q como resultado de la fibrosis extensa, estas se suelen localizar con mayor frecuencia en la cara inferior y derivaciones precordiales medias.[113]

La **elevación persistente del ST** asociada a ondas Q, sugiere la presencia de aneurisma ventricular. En casos con elevación persistente del ST asociada a bloqueo de rama izquierda y complejos QRS predominantemente positivos en V5 y V6, o en presencia de bloqueo de rama derecha y QRS predominantemente positivo de V1 a V3, se debe sospechar aneurisma ventricular y cardiomiopatía dilatada[117, 118].

Prolongación del intervalo QRS

La prolongación del intervalo QRS es una alteración electrocardiográfica frecuente en los pacientes con insuficiencia cardíaca, con una incidencia de entre el 14 y 47% dependiendo de la serie, y que en términos generales se ha establecido en torno a un 30%[119-131]. Se manifiesta en forma de bloqueo de rama o retraso inespecífico de la conducción intraventricular, y suele ser reflejo de necrosis miocárdica o fibrosis extensa.

En estos pacientes, la presencia de bloqueo de rama izquierda es más frecuente que el de rama derecha, con un 25 a 36% en comparación con el 4 a 6%[125, 132, 133].

La prolongación del QRS en la insuficiencia cardíaca es uno de los parámetros electrocardiográficos que en los últimos años ha tomado gran relevancia, ya que puede ser reflejo del grado de severidad de la enfermedad, representando un valor pronóstico que se correlaciona con el deterioro de la función sistólica y diastólica[134], y que incluso puede llegar a tener variaciones, con prolongaciones o acortamientos del mismo en relación a descompensación o mejoría del paciente[135], o llegar a ser predictor pronóstico independiente de mayor morbilidad y mortalidad tras el alta[136].

Aunque gran parte de los estudios han definido como una prolongación del QRS a valores ≥ 120 ms, algunos autores la sitúan en ≥ 150 ms, sin que se haya utilizado el mismo método para su medición, por lo que existe heterogeneidad entre las poblaciones respecto a criterios electrocardiográficos e incluso en cuando a las cifras de fracción de eyección. No obstante, la mayoría de los autores coinciden en que la prolongación del QRS tiene un comportamiento progresivo con el tiempo, y que es un indicador de mal pronóstico. Este hecho queda demostrado en trabajos como el de Xiao et al, donde se analizaron electrocardiogramas seriados en una población con miocardiopatía dilatada, y donde se vio que el tiempo entre haber alcanzado un QRS de 160ms y la muerte fue de $9,8 \pm 18$ meses. Los autores también identifican al intervalo PR prolongado y la desviación del eje del QRS a la derecha como marcadores de riesgo en esta población[137]. Además, se ha observado que la mortalidad incrementa progresivamente conforme existe un mayor retraso en la conducción, como se

demuestra en el trabajo de Shamim, donde el QRS < 0.12 s, QRS 0.12 a 0.16 s, y QRS > 0.16 s, se correspondió con una mortalidad a los 36 meses del 20%, 36% y 58% respectivamente[122].

Estudios más recientes y de mayor tamaño como el MUSTT, donde aproximadamente el 70% de los pacientes tenía insuficiencia cardiaca, han demostrado que la presencia de un retraso no específico de la conducción, definido como QRS \geq 0.11 s, pero sin morfología de bloqueo de rama izquierda o derecha, era predictor de parada cardiaca o arrítmica (OR 1.44, IC 1.11 a 1.88) y de mortalidad global (OR 1.47, IC 1.22 a 1.78). Además, se encontró que tener bloqueo de rama izquierda también aumenta el riesgo de arritmias (OR 1.49, IC 1.02 a 2.17) y muerte por todas las causas (OR 1.61, IC 1.26 a 2.08), mientras que el bloqueo de rama derecha no incremento la probabilidad de tener eventos adversos[138]. Otros trabajos han demostrado que la prolongación del QRS en cardiopatías severas con FEVI < 30% proporciona peor pronóstico, con mayores índices de mortalidad independientemente de si la etiología es isquémica o no[119, 120].

El bloqueo de rama izquierda con desviación del eje a la izquierda por encima de -30° es un marcador de disfunción sistólica ventricular izquierda severa, aunque no presenta una buena correlación con la fracción de eyección en el ecocardiograma[139]. Mientras que el bloqueo de rama izquierda con desviación del eje a la derecha sugiere cardiomiopatía dilatada con afectación biventricular[140].

Siempre que se detecte bloqueo de rama izquierda en un paciente con insuficiencia cardiaca, hay que considerar puede ser un buen respondedor a la terapia de resincronización cardiaca.

Además, la existencia de QRS ancho en pacientes con insuficiencia cardiaca, les predispone a desarrollar taquicardia ventricular por reentrada rama-rama. Esta taquicardia, aunque poco frecuente, se caracteriza por presentarse en pacientes con miocardiopatía dilatada y bloqueo de rama, generalmente izquierda. Horwich et al publicaron un estudio con 777 pacientes remitidos para estudio electrofisiológico, en los que se evaluó la inducibilidad de taquicardia ventricular. Los autores encontraron que en el grupo con un QRS \geq 120 ms se inducía con mayor frecuencia taquicardia ventricular monomórfica (49 vs 23%, $p < 0.0001$). En el análisis multivariado, la prolongación del QRS fue un factor de riesgo independiente para inducción de taquicardia ventricular. De hecho, por cada incremento de 1 ms en la duración del QRS, la probabilidad de inducción de taquicardia ventricular incrementó 2.4%. Aunque los autores no especifican el porcentaje de pacientes con insuficiencia cardiaca, el 41% de

los casos tenía antecedente de infarto y el promedio de la FEVI fue de $45\% \pm 16$. Esto sugiere que el retraso de la conducción intraventricular, independientemente de la presencia de infarto del miocardio, puede actuar como sustrato para la taquicardia ventricular reentrante [141].

Cuando se analiza la duración del QRS en pacientes portadores de desfibrilador automático implantable, se dispone por un lado los resultados del estudio MADIT II y SCD-Heft, donde no se llegó a identificar la prolongación del QRS como marcador pronóstico, mientras que trabajos más recientes como el de Bode-Schnurbus sugieren que, el complejos QRS ancho continúa siendo un marcador pronóstico importante, ya que incrementa la mortalidad cardíaca al doble respecto a los pacientes con QRS estrecho[126].

Entre los aspectos de utilidad clínica del electrocardiograma, están el saber que el efecto negativo que tiene el QRS ancho en los pacientes portadores de desfibrilador, puede llegar a ser paliado con la resincronización cardíaca[133], y que los pacientes portadores de desfibrilador automático implantable con cardiopatía avanzada y un QRS ≥ 200 ms, presentan umbrales de desfibrilación altos en el momento del implante del dispositivo, por lo que precisan dispositivos de alta energía[133].

También es importante tener presente las distintas situaciones que pueden modificar la duración del QRS (Tabla 3), con el objeto de mejorar la toma de decisiones.

Determinantes de la duración del QRS

FACTORES	Incremento del QRSd	Disminución del QRSd
Edad	+	
Mujer comparada con hombre		+
Niños comparados con adultos		+
Raza negra comparada con blanca		+
Con BICI, BCCI, RICI y RCCI	+	
Ejercicio en presencia de BICI, BCCI, RICI y RCCI (algunas veces)	+	
Hiperpotasemia	+	
Edema periférico (cambios aparentes reversibles)		+
Variaciones directas con la suma total de la amplitud del QRS en ECGs seriados	+	+
Relación inversa a la frecuencia cardiaca en ECGs seriados	+	+
Con distintas patologías en ausencia de insuficiencia cardiaca	+	
Con insuficiencia cardiaca	+	

Tabla 3. Listado de distintos factores que pueden influir en la duración del complejo QRS. BICI: bloqueo incompleto de conducción intraventricular, BCCI: bloqueo completo de conducción intraventricular, QRSd: duración del complejo QRS, RICI: retraso incompleto de la conducción intraventricular, RCCI: retraso completo de la conducción intraventricular. Traducido y modificado de Madias et al (2009). QRS duration: problems in its implementation in patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*, 32(7), 918-921.[142, 143]

Bajo voltaje

En la insuficiencia cardiaca, el bajo voltaje de los complejos QRS suele estar relacionado con la presencia de amplias zonas de necrosis en zonas opuestas que se anulan eléctricamente la una a la otra[144, 145]. No obstante, este hallazgo también se puede observar en algunos pacientes con cardiomiopatía dilatada no isquémica[146, 147], o en miocarditis aguda con dilatación cardiaca transitoria e insuficiencia cardiaca congestiva[148]. También se ha descrito la presencia de complejos de bajo voltaje en las derivaciones del plano frontal y alto voltaje en el plano horizontal, con un índice R/S <1 en V4[149].

Más recientemente, se han publicado trabajos donde se demuestra que existe una reducción de voltaje del complejo QRS asociado a un aumento de peso del paciente por edema de diversas etiologías, y que incluso esta disminución de la amplitud puede ser reversible cuando el edema se reduce tras la administración de tratamiento, principalmente diurético. Las variaciones de la amplitud relacionadas al edema, también se pueden observar en el resto de las ondas del electrocardiograma, es decir a la onda P y T, aunque es más útil y práctico realizar las mediciones seriadas en el complejo QRS debido a su mayor amplitud.

Las derivaciones idóneas para medir la amplitud de las ondas del electrocardiograma son DI y DII, puesto que las derivaciones precordiales se ven influenciadas por las propiedades eléctricas del tórax y su reproducibilidad en registros seriados es a veces compleja, dada la alta probabilidad de que se den variaciones en la posición del electrodo[150].

En los pacientes que cuentan con un dispositivo de estimulación ventricular ya sea temporal, permanente o biventricular, también es posible medir las variaciones del QRS, siempre y cuando dicha estimulación sea estable[151], puesto que ya se ha demostrado la presencia de variabilidad en la amplitud del QRS en relación al edema en este grupo de pacientes[152].

Prolongación del intervalo QT

En los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva también se puede observar una prolongación del intervalo QT corregido, que en algún trabajo se ha identificado como predictor de mortalidad tanto de forma súbita, como por fallo de bomba, e incluso para mortalidad global[153, 154].

También existe evidencia de que los pacientes diabéticos con insuficiencia cardiaca clínica y disfunción sistólica ventricular izquierda menor del 40%, muestran un incremento del intervalo QT corregido (QTc) y de la dispersión del mismo en comparación con el grupo de no diabéticos, y que además los diabéticos que presentan una dispersión del intervalo QTc > 65 ms tienen una presión arterial significativamente superior durante la noche[155].

El intervalo entre el pico y el final de la onda T, es un parámetro que recientemente ha tomado más relevancia para la medición de la dispersión de la repolarización. De hecho, existen estudios en pacientes con insuficiencia cardiaca, donde se ha observado que el aumento del intervalo pico-final de la onda T en la derivación V1, se correlaciona con un aumento en la incidencia de muerte súbita[156], o que es capaz de predecir la presencia de taquicardia ventricular y mortalidad global en pacientes portadores de desfibrilador y con FEVI ≤ 35%[157]. No obstante, su investigación aún es limitada y precisa de mayor estudio.

Fragmentación del complejo QRS

La fragmentación del QRS es otro hallazgo electrocardiográfico que se ha descrito como factor de mal pronóstico en los pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica e idiopática. En presencia de QRS estrecho, la fragmentación del QRS se define como diferentes patrones RSR' con o sin onda Q, incluyendo la existencia de una onda R adicional, onda S mellada, o más de una R' en dos derivaciones contiguas de un mismo territorio coronario, en ausencia de bloqueo de rama completo ya sea derecho o izquierdo, o de bloqueo incompleto de rama derecha. Cuando el QRS es ancho (≥ 120ms) y con morfología de bloqueo de rama, la fragmentación se define como más de 2 melladuras, es decir al menos una más de la típica melladura presente en el bloqueo de rama, múltiples melladuras de la onda R, o más de 2 melladuras en el nadir de la onda S, en 2 o más derivaciones contiguas del mismo territorio coronario[158].

Se ha descrito que la fragmentación del intervalo QRS tiene un valor predictivo para mortalidad de todas las causas y para el desarrollo de arritmias ventriculares en pacientes con cardiopatía isquémica[158] o miocardiopatía dilatada idiopática y disfunción ventricular izquierda < 40%[159]. La presencia de fragmentación del QRS se puede explicar por una despolarización anormal debido a la existencia de fibrosis en el tejido miocárdico, ya sea en zonas localizadas como en el caso del infarto en la cardiopatía isquémica, o de carácter difuso como en la miocardiopatía dilatada idiopática, dando lugar así a una activación no homogénea de los ventrículos.

Es importante mencionar que en términos generales, el electrocardiograma no ha sido estudiado de manera prospectiva con la finalidad de identificar los parámetros que pudiesen ser predictores del desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva, por lo que sería importante realizar estudios específicos con electrocardiogramas seriados en pacientes con factores de riesgo[139].

Algunos estudios de cohorte se han realizado en busca de una correlación entre el BNP y parámetros electrocardiográficos que contribuya a evaluar el pronóstico. El hallazgo de NT-pro-BNP elevado y criterios de crecimiento ventricular izquierdo, identifican fenotipos particularmente malignos de hipertrofia ventricular izquierda con alto riesgo para progresión a insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular[160]. Por otro lado, la presencia de pro-BNP elevado en personas sin cardiopatía conocida previamente y cambios electrocardiográficos patológicos como hipertrofia ventricular, ondas Q patológicas, cambios en el ST-T y bloqueos de rama, incrementa el riesgo de muerte cardiovascular y muerte de todas las causas[161]. Además, se ha encontrado que la prolongación del QRS en pacientes con insuficiencia cardíaca y BNP > 400 pg/ml, es un predictor univariado y multivariado para muerte de todas las causas, muerte cardíaca, y muerte por fallo de bomba[154].

1.1.3 Indicadores pronósticos en la insuficiencia cardiaca

Uno de los grandes retos en la población de pacientes con insuficiencia cardiaca, es identificar los factores que puedan determinar el pronóstico para reingreso hospitalario y mortalidad a corto y largo plazo.

La evaluación pronóstica individualizada a cada paciente es de gran importancia para el enfermo, sus familiares, y sobre todo para el clínico puesto que le permite decidir el tipo y momento adecuado en el que se deben administrar los diferentes tratamientos, especialmente si se trata de terapias avanzadas.

Actualmente se cuenta con una serie de biomarcadores que se utilizan como método diagnóstico y/o pronóstico en la insuficiencia cardiaca, y que en algunos casos incluso permiten guiar el tratamiento en la fase crónica para prevenir agudizaciones. Sin embargo, su aplicabilidad clínica a veces es limitada, por lo que la estratificación del riesgo en los pacientes con insuficiencia cardiaca continúa siendo un reto.

Los biomarcadores más utilizados son el BNP y NT-proBNP, ambos se liberan como respuesta al estrés miocárdico y reflejan el estado clínico de los pacientes con insuficiencia cardiaca, permitiendo dirigir el tratamiento especialmente en las agudizaciones. No obstante, a pesar de su utilidad diagnóstica, poco aportan en cuanto al pronóstico. En un metaanálisis de 17 modelos pronósticos que incluyó 249 variables, se identificó al BUN y sodio sérico como predictores de mayor potencia para mortalidad y hospitalización en pacientes con insuficiencia cardiaca, aunque su capacidad sigue siendo moderada[162].

En la Tabla 4 se expone el listado de los marcadores de pronóstico desfavorable en pacientes con insuficiencia cardiaca, publicado en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia aguda y crónica.

Marcadores de pronóstico desfavorable en pacientes con insuficiencia cardiaca

Datos demográficos	Edad avanzada, sexo masculino, estatus socioeconómico bajo
Gravedad de la insuficiencia cardiaca	Clase de la NYHA avanzada, mayor duración de la IC, consumo pico de oxígeno reducido, curva pronunciada de VE-VCO ₂ , respiración de Cheyne-Stokes, poca distancia recorrida en la prueba de 6 min de marcha, fuerza muscular disminuida, mala calidad de vida
Estado clínico	Frecuencia cardiaca alta en reposo, presión arterial baja, características clínicas de sobrecarga de fluidos (congestión pulmonar y edema periférico, dilatación venosa yugular, hepatomegalia), características clínicas de hipoperfusión periférica, pérdida de masa corporal, fragilidad
Remodelado miocárdico y gravedad de la disfunción cardiaca	FEVI baja, dilatación del VI, disfunción diastólica del VI grave, presión de llenado del VI alta, regurgitación mitral, estenosis aórtica, hipertrofia del VI, dilatación de la AI, disfunción del VD, hipertensión pulmonar, disincronía, zona amplia de hipocinesia o acinesia, QRS ancho, sospecha de inflamación o infiltración en RMC, isquemia inducible y mala calidad de las pruebas de imagen
Biomarcadores de activación neurohormonal	Baja concentración de sodio y alta de péptidos natriuréticos, alta actividad de renina plasmática, altas concentraciones de aldosterona y catecolaminas, endotelina-1, adrenomedulina y vasopresina
Otros biomarcadores	Marcadores de función renal, marcadores de inflamación, marcadores de estrés cardiaco, marcadores de daño cardiaco, marcadores metabólicos, marcadores de colágeno, marcadores de disfunción y/o daño orgánico
Pruebas genéticas	Ciertas mutaciones en miocardiopatías heredadas asociadas con riesgo alto de muerte súbita cardiaca o rápida progresión de la IC
Comorbilidades cardiovasculares	Fibrilación auricular, arritmia ventricular, enfermedad arterial coronaria no revascularizable, historia de ACV/AIT, enfermedad arterial periférica
Comorbilidades no cardiovasculares	Diabetes mellitus, anemia, déficit de hierro, EPOC, insuficiencia renal, disfunción hepática, apnea del sueño, disfunción cognitiva, depresión
Falta de adherencia	Falta de adherencia al tratamiento recomendado para la IC
Complicaciones clínicas	Hospitalización por IC, parada cardiaca abortada, DAI

Tabla 4. Variables pronósticas de la insuficiencia cardiaca. AI: aurícula izquierda; AIT: accidente isquémico transitorio; DAI: desfibrilador automático implantable; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: New York Heart Association; RMC: resonancia magnética cardiaca; VD: ventrículo derecho; VE-VCO₂: equivalente ventilatorio para el dióxido de carbono; VI: ventrículo izquierdo. Tomado de la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica. [163]

En el intento de lograr una mejor estratificación del riesgo, se han desarrollado escalas multivariantes que buscan establecer el pronóstico de los distintos grupos de pacientes con insuficiencia cardíaca, sin embargo, aunque han logrado ayudar a predecir la muerte, no son útiles para la predicción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Rahimi et al, realizan una revisión sistemática de 64 modelos pronósticos, a la vez que el grupo de Ouwerkerk publica un metaanálisis y estudio de regresión de 117 modelos pronósticos que incluye 249 variables diferentes. En ambos casos se concluye que los modelos de predicción de la mortalidad tienen una capacidad moderada, mientras que los modelos diseñados para predecir la combinación de muerte y hospitalización, o solamente hospitalización tienen una capacidad de discriminación aún menor[162, 164].

1.1.4 Tratamiento en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Los objetivos principales del tratamiento de la insuficiencia cardíaca son mejorar los signos y síntomas de la enfermedad, para aumentar la capacidad funcional y por lo tanto la calidad de vida de este grupo de pacientes.

Actualmente se toma en cuenta la utilidad de los fármacos en base a su capacidad para mejorar la capacidad funcional y prevenir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, sin un exceso de mortalidad[32].

La congestión tanto pulmonar como venosa, es la manifestación más común de la insuficiencia cardíaca, por lo que el control de los síntomas y signos se apoya en gran medida en el uso de diuréticos. Si bien no hay estudios aleatorizados que analicen el efecto de estos fármacos en la morbilidad, un metaanálisis de Cochrane muestra que los diuréticos de asa y las tiazidas parecen reducir el riesgo de los pacientes con insuficiencia cardíaca cónica para presentar muerte o empeoramiento de su insuficiencia cardíaca respecto a placebo, y cuando se comparan con un grupo activo control, parecen mejorar la capacidad de ejercicio[165]. No obstante, es importante tomar en cuenta que la administración de este tipo de fármacos se debe hacer de manera optimizada, con el objeto de evitar una diuresis excesiva que derive en un estado de hipovolemia y mayor deterioro del paciente. Por lo que el objetivo siempre debe ser alcanzar y mantener la euvolemia con la dosis de diurético más baja posible.

El tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca se debe basar en el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) en caso de intolerancia, así como de betabloqueantes hasta lograr una dosificación óptima, tras lo cual, si persisten los síntomas, se añadirá un antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM). A este nivel existe cierta controversia, puesto que hay quienes proponen agregar los ARM a los IECA, y dejar los betabloqueantes para los casos con síndrome clínico, sin necesidad de escalonarlos. Si el paciente continúa sintomático a pesar de la triple terapia IECA/ARA-II, betabloqueante y ARM, se debe avanzar a un tercer escalón de manejo más avanzado donde se incluye al inhibidor de neprilisina y receptor de la angiotensina (INRA), la terapia de resincronización (TRC) y/o Ivabradina según el caso. Por último, cuanto los síntomas continúan siendo resistentes a los tratamientos previos y no se logra la estabilidad clínica, se puede considerar la administración de digoxina, hidralazina y dinitrato de isosorbida (H-ISDN) o dispositivos de asistencia ventricular izquierda DAVI, e incluso trasplante cardíaco.[166]

En la Figura 2 se muestra el algoritmo de tratamiento para pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática y fracción de eyección reducida, propuesto la Sociedad Europea de Cardiología en la guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica.

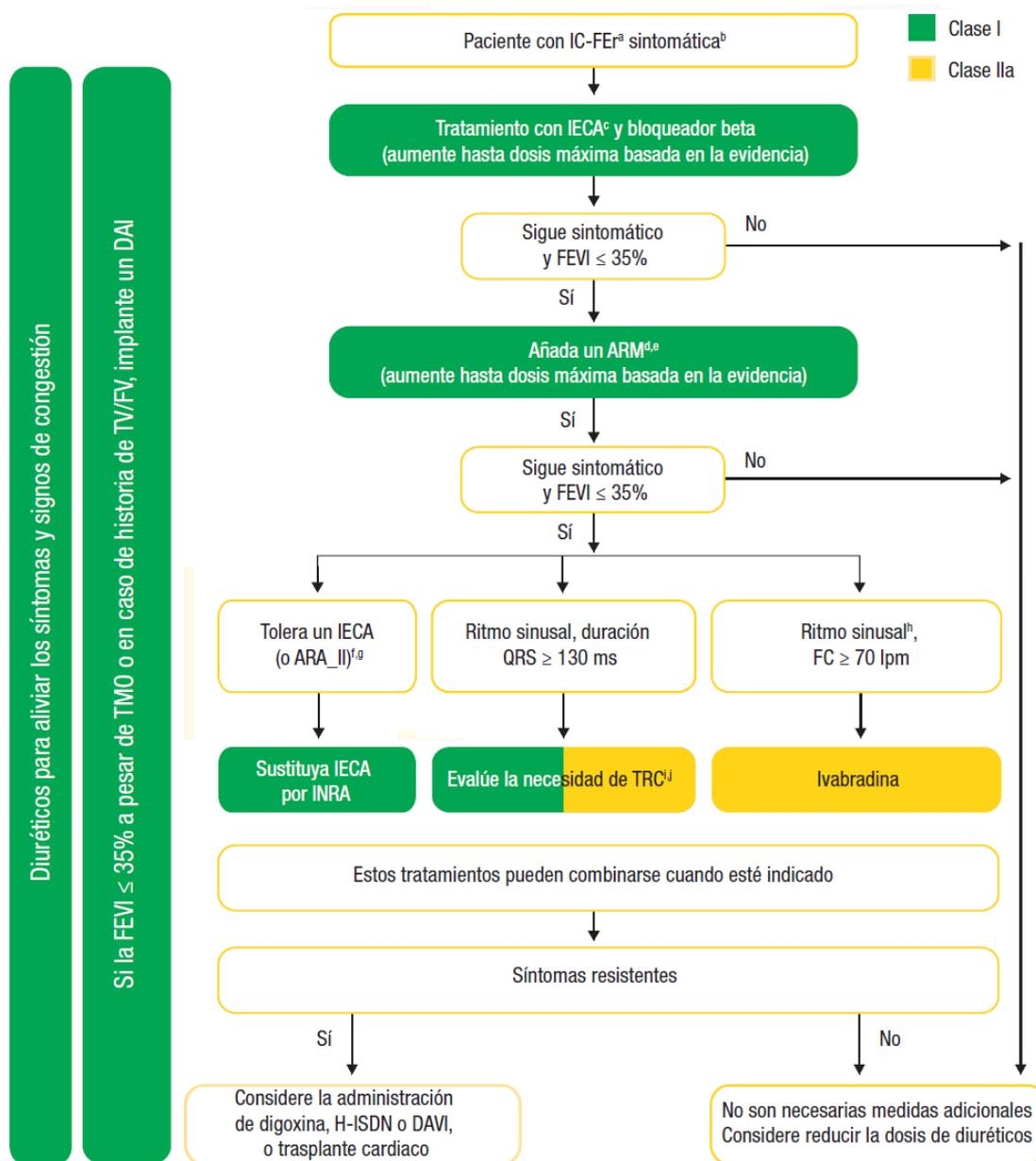


Figura 2: Algoritmo de tratamiento para pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática y fracción de eyección reducida. El color verde indica una recomendación de clase I; el amarillo indica una recomendación de clase IIa. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BNP: péptido natriurético de tipo B; BRI: bloqueo de rama izquierda; DAI: desfibrilador automático implantable; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV: fibrilación ventricular; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; FC: frecuencia cardiaca; H-ISDN: hidralazina y dinitrato de isosorbida; INRA: inhibidor de neprilisina y el receptor de la angiotensina; NT-proBNP: fracción N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: terapia de resincronización cardiaca; TV: taquicardia ventricular.

Continuación pie de Figura 2

^a IC-FE: FEVI < 40%.

^b Sintomático: NYHA II-IV.

^c En caso de intolerancia o contraindicación a IECA, utilice un ARA-II.

^d En caso de intolerancia o contraindicación a ARM, utilice un ARA-II.

^e Con ingreso hospitalario por IC en los últimos 6 meses o con péptidos natriuréticos elevados (BNP > 250 pg/ml o NT-proBNP > 500 pg/ml en varones y 750 pg/ml en mujeres).

^f Con péptidos natriuréticos plasmáticos elevados (BNP ≥ 150 pg/ml o NT-proBNP plasmático ≥ 600 pg/ml) u hospitalización por IC en los últimos 12 meses con BNP plasmático ≥ 100 pg/ml o NT-proBNP plasmático ≥ 400 pg/ml.

^g En dosis equivalentes a enalapril 10 mg/12 h.

^h Con un ingreso por IC en el año anterior.

ⁱ La TRC está recomendada si QRS ≥ 130 ms y BRI (en ritmo sinusal).

^j Se debe considerar la TRC si QRS ≥ 130 ms sin BRI (en ritmo sinusal) o en pacientes con FA siempre que se disponga de captura biventricular (decisión individualizada).

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Ha quedado ampliamente demostrado que los IECA reducen de manera significativa la tanto la mortalidad como la morbilidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular izquierda[167-169]. Por este motivo la recomendación de administrar alguno fármaco de este grupo es clase I, y la cantidad debe incrementarse hasta alcanzar una la dosis máxima tolerada con el objeto de conseguir una adecuada inhibición del SRAA.

Uno de los efectos positivos más destacados de los IECA, es su capacidad para estabilizar y prevenir la progresión del remodelado ventricular, y en algunos casos incluso para inducir un remodelado inverso[170]. Como se discute más adelante en el apartado de arritmias ventriculares en la insuficiencia cardiaca, el remodelado ventricular izquierdo y en general el de todo el miocardio, juega un papel importante en la génesis y mantenimiento de las arritmias cardiacas. Por lo que el uso de estos fármacos pudiese ser de utilidad incluso en la prevención de muerte súbita cardiaca, sin embargo, este aspecto es aún controversial por la discrepancia de resultados entre los diferentes estudios[169, 171-175].

Bloqueadores beta

En los pacientes con insuficiencia cardiaca estable sintomática y disfunción ventricular izquierda, los betabloqueantes han demostrado una reducción significativa de la morbimortalidad, independientemente el uso de IECA o diurético.

Este grupo de fármacos interfiere con los efectos lesivos de la activación nerviosa simpática mantenida del sistema nervioso central, especialmente cuando

actúan inhibiendo el receptor β_1 -adrenérgico, responsable de la mayor parte de los efectos adversos de la actividad simpática[176].

Existen varios estudios que han mostrado que gran parte del beneficio en la sobrevida con el uso de betabloqueantes en el paciente con insuficiencia cardiaca, se debe a la reducción significativa de los casos de muerte súbita[177-179].

Los 3 betabloqueantes que han demostrado reducir de forma eficaz el riesgo de muerte en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica son el bisoprolol, succinato de metoprolol y carvedilol. Su administración se debe realizar siempre en pacientes clínicamente estables, iniciando con dosis bajas e incrementando progresivamente hasta alcanzar la dosis máxima tolerada.

Antagonistas del receptor de mineralocorticoides/aldosterona

El mecanismo de acción de los ARM es bloquear los receptores que fijan la aldosterona y, con diferente grado de afinidad, bloquean también otros receptores de hormonas esteroideas como corticoides y andrógenos. Como resultado, además de inhibir la reabsorción de sodio en la nefrona distal, tiene un efecto de inhibición de los receptores de mineralocorticoides en muchos tejidos, reduciendo la promoción de fibrosis, inflamación y calcificación[43], y por lo tanto, cuentan con un efecto positivo en la remodelación ventricular, reduciendo el riesgo de muerte global y muerte súbita en los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada[180, 181].

En todos los casos con disfunción sistólica e insuficiencia cardiaca sintomática a pesar del uso de IECA y betabloqueante, así como aquellos con FEVI \leq 35%, se recomienda el uso de ARM (espironolactona o eplerenona) con un nivel de evidencia I A, para la reducción de muerte y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca[32].

En aquellos pacientes con función renal afectada o potasio sérico $>$ 5 mmol/L se deben tomar precauciones, realizando controles regulares acordes al estado clínico del paciente.

Diuréticos

La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada presentan datos de sobrecarga de volumen, con congestión pulmonar, edemas periféricos importantes o ascitis. La situación de sobrecarga de volumen, no es infrecuente en los pacientes con insuficiencia cardiaca, y condiciona un aumento de las

presiones de llenado, responsables de los síntomas y signos del paciente, por lo que los diuréticos siguen siendo parte fundamental del tratamiento. Su recomendación se basa en la reducción de signos y síntomas de congestión, aunque no existan ensayos controlados con distribución aleatoria que hayan estudiado sus efectos en la morbilidad y mortalidad[32]. No obstante, un metaanálisis realizado por Cochrane sugiere que el uso de diuréticos de asa y tiazidas, reducen el riesgo de muerte y empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, además de mejorar la capacidad de ejercicio[165].

La elección del régimen diurético está determinada por la magnitud y rapidez deseadas de eliminación de líquidos y de la función renal. Los diuréticos intravenosos siguen siendo la base del tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda. Sin embargo, el tratamiento con vasodilatadores intravenosos podría lograr una mejoría rápida en los casos de congestión pulmonar.

El grupo de diuréticos de asa produce una diuresis más intensa, con excreción de hasta el 25% del sodio filtrado e inicio de acción rápido, sobre todo si se utilizan por vía endovenosa. No obstante, en caso de edema resistente, se pueden combinar con tiazidas debido a su sinergismo, pero con especial cuidado de no producir deterioro renal, hipotensión o anomalías electrolíticas. De hecho, es importante considerar que los diuréticos pueden provocar activación neurohumoral, trastornos hidroelectrolíticos, empeoramiento de la función renal y una menor supervivencia en ciertos casos[170].

El objetivo del tratamiento diurético es alcanzar la euvolemia con la dosis más baja posible, pero con especial atención al estado de volumen, ya que los síntomas de congestión pueden remitir sin que se haya resuelto el aumento de presiones intracavitarias, llevando a los pacientes con facilidad a una nueva descompensación[182].

Por lo tanto, el uso de diuréticos debe ser individualizado a las necesidades de cada paciente, intentando mantenerlos el mayor tiempo posible en euvolemia y con presiones de llenado aceptables, para limitar los efectos deletéreos de la misma.

También es factible y de hecho recomendable, educar a los pacientes para que sean ellos mismos los que se ajusten la dosis de diurético, basados en la auto-monitorización de síntomas, signos y peso diario[32].

Ivabradina

La Ivabradina es inhibidor de la corriente I_f en el nodo sinoauricular, con un nivel de acción directamente relacionado a la frecuencia de apertura del canal, es decir a la

frecuencia cardiaca, por lo que alcanza su máxima eficacia con frecuencias cardiacas más altas.

El fármaco ha demostrado ser seguro para su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca y ritmo sinusal ≥ 70 lpm, aunque su uso está autorizado por la Agencia Europea del Medicamento solo con frecuencias cardiacas sinusales en reposo ≥ 75 lpm, debido a que es en este grupo en el que se observó el beneficio relativo a supervivencia[183].

La Ivabradina tiene una recomendación IIa B en combinación con betabloqueantes para reducción hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y mortalidad de causa cardiovascular, como se demostró en el estudio SHIFT[184], mientras que la recomendación para pacientes que no reciben betabloqueantes por cualquier motivo es IIa C[32].

Antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II

Los fármacos ARA-II se recomiendan solo como tratamiento alternativo para pacientes con insuficiencia cardiaca que no toleran los IECA debido a sus efectos secundarios, o en el grupo de pacientes sintomáticos que reciben ya un fármaco betabloqueante y no toleran los ARM, con lo cual, estos últimos deben estar bajo estricta supervisión[32].

Nuevos fármacos en la insuficiencia cardiaca relacionados con los péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos en general son hormonas de naturaleza proteica liberados en el corazón, riñón o endotelio, como respuesta a sobrecarga de volumen y/o aumento de presiones intracavitarias, presentando un papel fundamental en la homeostasis de fluidos corporales gracias a sus efectos vasodilatadores y diuréticos, efectos claramente beneficiosos en situaciones de insuficiencia cardiaca. En la actualidad se han identificado 6 grupos diferentes de péptidos natriuréticos: tipo A (ANP), tipo B (BNP), tipo C (CNP), tipo D (DNP), péptido natriurético ventricular (VNP), y péptido renal urodilatina. La posibilidad de aumentar la actividad de estos péptidos natriuréticos, mediante su administración exógena, o por inhibición de la endopeptidasa neutra o neprilisina, enzima encargada de su degradación, ha abierto un campo de investigación muy atractivo para el desarrollo de nuevos fármacos que mejoren el pronóstico en la insuficiencia cardiaca. A continuación, se describen los péptidos más relevantes que han sido estudiados o se encuentran en estudio:

Péptidos natriuréticos exógenos y análogos:

- **Carperitide:** recombinante humano del péptido natriurético auricular (PNA), utilizado por vía intravenosa y aprobado en Japón para su uso en los episodios de insuficiencia cardíaca agudizada. Estudios observacionales iniciales indican que su uso a dosis bajas produce mejoría sintomática de la disnea con baja tasa de efectos secundarios, y solo un 5% de hipotensión. Hasta la fecha existe solo un estudio aleatorizado, que incluyó 49 pacientes y demostró una reducción en mortalidad y hospitalizaciones a mediano plazo, sin empeoramiento de la función renal.[185] No está claro el mecanismo del beneficio a largo plazo, parece tener relación con la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este fármaco solo se ha aprobado y comercializado en Japón, ante la ausencia de estudios con una mayor cantidad de pacientes, que confirmen estos resultados.
- **Neseritide:** es un análogo recombinante del péptido natriurético tipo B (BNP) de uso intravenoso, que ha demostrado respuestas hemodinámicas favorables en varios estudios de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, dado que posee un potente efecto vasodilatador dosis dependiente, con mejoría de las presiones de llenado de ventrículo izquierdo, reducción de resistencia vascular pulmonar y aumento del gasto cardíaco[186, 187]. Como efecto adverso produce hipotensión arterial hasta en un 17% de los casos, y un metaanálisis de estudios aleatorizado con muestras pequeñas sugirió que este fármaco producía un deterioro de la función renal y un aumento de la mortalidad[187]. Por este motivo se realizó el estudio ASCEND-HF con 7141 pacientes, que finalmente desestimó el uso rutinario de neseritide en estos pacientes, al tener un efecto neutro en cuanto a mortalidad y producir un deterioro de la función renal, con mayor tendencia a la aparición de hipotensión sintomática, mientras que el beneficio fue muy discreto, mejorando solo la disnea percibida por el paciente[188]. Actualmente se está investigando su uso subcutáneo en pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática y disfunción sistólica o diastólica, donde se ha observado cierta protección cardio-renal con mejoría de la FEVI, Y de la respuesta renal a la sobrecarga de volumen[189, 190].
- **Ularitide:** es la forma sintética del péptido natriurético renal urodilatina, de administración intravenosa. En el humano se origina del procesamiento alternativo de pro-ANP en las células distales del túbulo renal, produciendo un aumento de la natriuresis, diuresis y vasodilatación arterial. Los estudios clínicos de fase IIa y IIb (SIRIUS I y SIRIUS II) realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, demostraron una mejoría a corto plazo de la disnea y de las presiones intracavitarias, sin deterioro de la función renal. Estos resultados motivaron el ensayo fase III TRUE-AHF (*Trial of Ularitide's Efficacy and safety in patients with Acute Heart Failure*),

donde a pesar de conseguir mejoría de parámetros fisiológicos, con reducción de la presión arterial y de los niveles de proBNP, el efecto en cuanto a mortalidad cardiovascular a medio plazo fue neutro[191].

- **Serelaxina:** Péptido recombinante de la relaxina-2 de administración intravenosa. Se trata de una hormona de la familia de la insulina, producida principalmente durante el embarazo y con importante efecto a nivel de los vasos sanguíneos, a través de la producción de óxido nítrico, por lo que induce vasodilatación y aumento del filtrado glomerular. Los estudios aleatorizados RELAX-AHF y RELAX-AHF-II, no han demostrado beneficio del uso de este fármaco en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda, debido a tasas de mortalidad global y cardiovascular a 6 meses, similares a placebo.[192, 193]
- **Cenderitide-NP (CD-NP):** es una fusión del péptido natriurético tipo D (DNP), que actúa sobre el receptor de la guanilciclasa-A (pGC-A), al igual que los péptidos natriuréticos A, B, D y péptido renal urodilatina, y se encuentra en varios tejidos, como corazón, riñón, cerebro, células adrenales, adipocitos y vasculatura arterial y venosa. Responsable de efectos hemodinámicos como regulador de la homeostasis de fluidos, natriuresis e hipotensión. Por otro lado, al igual que el péptido natriurético tipo C (CNP), actúa sobre el pGC-B que se encuentra en riñón, cerebro y musculatura vascular de predominio venoso, lo que le confiere un efecto hipotensor arterial sistémico menor al resto de péptidos natriuréticos. Es capaz de producir anti-remodelado al reducir la fibrosis, proliferación celular e hipertrofia, además tener un efecto reparador del endotelio. Actualmente en se encuentra en estudio fase II mediante infusión continua subcutánea, para tratamiento crónico de pacientes con insuficiencia cardiaca tras un episodio de agudización.[194]

Inhibición del receptor de la neprilisina

La neprilisina es una proteasa con capacidad para inactivar una serie de péptidos vasoactivos endógenos, como los natriuréticos que son de gran relevancia en la insuficiencia cardiaca, o como la angiotensina I y II, bradicininas, sustancia P, adrenomedulina, endotelina, péptido quimiotáctico, encefalinas y péptido betaamiloide, péptido relacionado con el gen de la calcitonina entre otros. Por lo tanto, la neprilisina tiene es una enzima con una gran diversidad de efectos fisiológicos, y su inhibición exclusiva da como resultado efectos muy positivos y otros perjudiciales para los pacientes con insuficiencia cardiaca.

A continuación, se describen los inhibidores de neprilisina más relevantes.

- **Omapatrilato:** este fármaco es un Inhibidor mixto que actúa sobre la neprilisina y la IECA, es de administración oral y larga duración. El estudio IMPRESS fue el trabajo inicial que incluyó 573 pacientes con insuficiencia cardiaca, NYHA II-IV y FEVI < 40%, aleatorizados a omapatrilato o lisinopril, donde se demostró mejoría en la clase funcional y un beneficio no significativo en el objetivo compuesto de mortalidad global y reingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca[195]. Con el objeto de aumentar el poder estadístico, se realizó el estudio OVERTURE, que incluyó 5770 pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional NYHA II-IV, aleatorizados a omapatrilato o enalapril, y que consiguió una reducción del 11% en el combinado de muerte global y hospitalización por insuficiencia cardiaca[196]. Sin embargo, el grupo de omapatrilato presentó un número alto de casos con angioedema, debido al exceso de bradiquinina endógena, lo que posteriormente se confirmó en un trabajo con hipertensión arterial que incluyó 25,302 pacientes (2.7% vs 0.68%), por lo que su comercialización se vio limitada[197].
- **Sacubitrilo/Valsartán:** para solventar el problema del exceso de bradiquinina endógena causante de angioedema, se desarrolló un fármaco con efecto inhibitorio exclusivo de neprilisina (sacubitrilo), en combinación con un ARA-II (valsartán) que inhibe al sistema renina-angiotensina, pero no la enzima de conversión que degrada la bradiquinina, evitando así su acumulación y por tanto el angioedema. De tal forma que sacubitrilo genera un aumento de péptidos natriuréticos circulantes con incremento de la diuresis, la natriuresis, la relajación del miocardio, disminuyendo el remodelado, puesto que los ANP y BNP inhiben también la secreción de renina y aldosterona, mientras que valsartán atenúa los efectos deletéreos de la activación del sistema renina-angiotensina, reduciendo la vasoconstricción, producción de mineralocorticoides y retención de líquido, además del potencial efecto sobre la fibrosis y el remodelado. Tras los estudios iniciales, que confirmaron la seguridad del fármaco al no tener mayor incidencia de angioedema, y su efectividad en la reducción de NT-proBNP, con mejoría de la clase funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca y FE conservada[198], se realizó el estudio PARADIGM-HF con 8,442 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca sintomática NYHA II-IV, objetivada por elevación de BNP o NT-proBNP y FEVI ≤ 40%, en el que se comparó sacubitrilo/valsartán con enalapril. El estudio se suspendió prematuramente por encontrar un beneficio claro del fármaco en el objetivo primario, con una reducción significativa de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, mortalidad cardiovascular y mortalidad global. Los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos, con incidencias equivalentes en cuanto a angioedemas y elevación de los niveles séricos de potasio y creatinina. Sacubitrilo/valsartán presentó mayor

incidencia de hipotensión, que no se tradujo en una mayor tasa de abandono de medicación por este motivo[199]. Sub-análisis posteriores de este estudio han demostrado su beneficio en cuanto mejoría en clase funcional, reducción de visitas a urgencias, necesidad de intensificación de tratamiento diurético, y uso de terapia inotrópica endovenosa, así como menor de incidencia de muerte súbita y muerte por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. No obstante, es importante mencionar que la población del estudio PARADIGM-HF es selecta, con media de edad de 64 años, buena clase funcional (en NYHA II el 70% de pacientes, solo 1% en NYHA IV), poca presencia del sexo femenino (78% de varones), y una alta tasa de abandonos (hasta un 20%), lo que genera dificultades para extrapolar los datos a la población general. Por otro lado, la neprilisina juega un papel muy importante en la homeostasis del péptido beta-amiloide en el cerebro, y su acumulación cerebral está relacionada con la demencia de Alzheimer. Por lo tanto, queda por resolver la seguridad de este fármaco a largo plazo. No obstante, a tenor los resultados, sacubitrilo/valsartán está indicado en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida con el perfil del estudio PARADIGM-HF, que persisten sintomáticos a pesar de tratamiento óptimo, incluyendo IECA, betabloqueantes y ARM, en sustitución de los IECA, con el objetivo de reducir el riesgo de muerte y hospitalización, con un nivel de recomendación IB[32].

1.1.5 Seguimiento y monitorización del paciente con insuficiencia cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca se ven beneficiados de un seguimiento clínico regular, así como de la monitorización de parámetros biomédicos, con el objetivo de garantizar la seguridad y la optimización del tratamiento médico, detectando de manera oportuna la aparición de complicaciones, o la presencia de progresión de la enfermedad que precise modificaciones del tratamiento.

El método de seguimiento depende de una gran diversidad de factores que influyen en el diseño e implementación de los modelos, lo que ocasiona que no exista un sistema único o ideal a seguir. Por lo tanto, cuando se construye y se implementa un método de seguimiento para pacientes con insuficiencia cardíaca, este debe estar adaptado a las necesidades y posibilidades de cada población, explotando las posibilidades de retroalimentación para una mejora continua.

Puesto que la insuficiencia cardíaca es la enfermedad con mayor índice de ingresos hospitalarios, y esto conlleva un peor pronóstico, se han realizado múltiples esfuerzos por intentar estimar el estatus de volumen y por lo tanto detectar el riesgo inminente de una exacerbación. Una de las variables clínicas más estudiadas con este fin, es el peso corporal y sus variaciones, sin embargo, este parámetro solo tiene una sensibilidad del 9% para detectar una nueva exacerbación de insuficiencia cardíaca[200].

En la fase de recuperación tras una descompensación de insuficiencia cardíaca, la reducción del péptido natriurético se asocia a buen pronóstico. No obstante, los estudios que han utilizado el péptido natriurético de manera rutinaria para monitorizar el estado clínico y ajustar el tratamiento, no arrojaron una evidencia de suficiente calidad como para sustentar su uso en el seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca[201-204]. Recientemente se ha publicado el estudio GUIDE-IT, financiado por el *National Heart, Lung, and Blood Institute*, con el objetivo de evaluar el papel del NT-proBNP en el seguimiento de pacientes con insuficiencia cardíaca de alto riesgo y disfunción sistólica. El trabajo dio por finalizado antes de terminar la inclusión, puesto que tras el análisis de 894 pacientes, se demostró claramente que no existen diferencias entre la monitorización guiada por el péptido natriurético y la atención clínica dirigida por las recomendaciones de las guías, abordando los puntos clave, para cualquiera de los siguientes eventos: mortalidad global y cardíaca, hospitalización de todas las causas o por insuficiencia cardíaca, y cualquier tipo de evento adverso[205]. Por lo tanto, la

utilización rutinaria del péptido natriurético para el seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca no es de utilidad en la actualidad.

La telemedicina por su parte, aunque es un sistema que parecía muy prometedor, ha obtenido resultados clínicos distintos en los diferentes estudios realizados, algunos de ellos la asocian a un beneficio, mientras que en varios de los estudios clínicos prospectivos de gran tamaño esto no se ha confirmado.

El estudio Tele-HF (*Telemonitoring to Improve Heart Failure Outcomes*) es uno de los más grandes de telemedicina realizados en insuficiencia cardiaca, con 1,653 pacientes a los que se hizo una monitorización telefónica automatizada diaria de síntomas y peso en pacientes que estuvieron hospitalizados recientemente por insuficiencia cardiaca. Sin embargo, en los resultados tras un seguimiento de 180 días, no se obtuvieron diferencias significativas con el grupo control de seguimiento habitual, para reingreso de cualquier causa, mortalidad global, hospitalización por insuficiencia cardiaca, número de días en el hospital y número de hospitalizaciones[206].

En el estudio TIM-HF se incluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca, NYHA II/III, FEVI $\leq 35\%$ y antecedente de ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca o necesidad de diurético intravenoso en los últimos 24 meses, en el caso de los pacientes con FEVI $\leq 25\%$ no era preciso tener el antecedente de descompensación. Se comparó un grupo de monitorización remota diaria mediante un dispositivo de transmisión de electrocardiograma, tensión arterial y peso, con otro de seguimiento habitual realizado por su médico[207]. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los grupos durante el seguimiento[208].

En el estudio INH se analizó el papel de un programa estructurado de manejo por vía telefónica en comparación con el seguimiento convencional, de pacientes que han ingresado por insuficiencia cardiaca descompensada. Los resultados fueron neutrales[209]. De la misma forma que el WISH con seguimiento remoto diario del peso en pacientes con insuficiencia cardiaca severa, no aportó beneficio[210], o el estudio THEAF con seguimiento telefónico y transferencia de constantes durante contacto visual por video, no encontró diferencias con el seguimiento habitual[211].

Uno de los últimos estudios publicados en este tema es el BEAT-HF (*Better Effectiveness After Transition-Heart Failure*), que aleatorizó 1,437 pacientes al grupo de telemedicina, realizando un seguimiento diario con llamadas telefónicas y monitorización de tensión arterial, frecuencia cardiaca, síntomas y peso. Nuevamente se confirma lo encontrado en estudios previos, ya que la única diferencia significativa

entre los grupos en el seguimiento a 180 días, fue el de una mejor calidad de vida en el grupo intervenido[212].

Por lo tanto, se puede concluir que los sistemas remotos de telemedicina no parecen tener un papel en la mejoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca, tanto para mortalidad como para reingreso hospitalario.

Recientemente, dos estrategias diferentes han demostrado ser eficaces para la mejoría de los resultados clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca, tanto con FEVI conservada como reducida. A continuación, se describen el sistema CardioMEMS™ y la estrategia IN-TIME, con aparente utilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca, pero seleccionados.

1.1.5.1 Dispositivos electrónicos implantables cardiacos

Los dispositivos electrónicos implantables cardiacos (DEIC) como marcapasos, desfibriladores y resincronizadores, cuentan con diferentes sistemas de monitorización de parámetros fisiológicos, que pueden ser de utilidad en el seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca. Entre los parámetros más potentes se encuentra la medición de impedancia torácica, la variabilidad de la frecuencia cardiaca y el nivel de actividad del paciente. Sin embargo, estas cuantificaciones por si solas parecen no tener la suficiente fuerza, por lo que ha sido necesario asociarlos a la trasmisión de otras medidas clínicas no invasivas como la medición diaria de presión arterial o del peso corporal, con la intención de mejorar su utilidad en el seguimiento.

La impedancia torácica disminuye conforme aumenta la cantidad de líquido pulmonar, y en algún estudio observacional pequeño se encontró que tiene una correlación inversa con la presión de enclavamiento pulmonar[213]. Sin embargo, cuando la monitorización de impedancia torácica se llevó a la práctica clínica en pacientes con insuficiencia cardiaca, los resultados fueron desalentadores debido a la presencia de una alta sensibilidad con muy bajo valor predictivo positivo. Aunque un poco mejor que con la monitorización del peso corporal, en términos generales, la caída de impedancia produjo una gran cantidad de falsos positivos, sin poder predecir los ingresos hospitalarios[214, 215].

En cuanto a la variabilidad de la frecuencia cardiaca, se sabe que es un marcador fisiológico del control autonómico cardiaco, y que refleja el equilibrio entre la actividad simpática y parasimpática. La variabilidad de la frecuencia cardiaca se define como la desviación estándar de la media de los intervalos auriculo auriculares en 5 minutos[216].

En la insuficiencia cardiaca, el aumento de la actividad simpática y el descenso de la actividad parasimpática condicionan una menor variabilidad de la frecuencia cardiaca, y se asocian a una peor evolución. Se ha observado que si esta variabilidad es <50 ms en un promedio de 4 semanas, en pacientes con insuficiencia cardiaca portadores de dispositivos de resincronización cardiaca, la mortalidad se triplica[217]. También se ha encontrado que, la variabilidad de la frecuencia cardiaca disminuye en los días previos a la hospitalización por insuficiencia cardiaca, y aumenta tras el ajuste de tratamiento. Sin embargo, la disminución de esta variabilidad tiene solo un 70% de sensibilidad para predecir el ingreso hospitalario, con 2.4 falsos positivos por paciente-año de seguimiento[217].

El estudio PARTNERS-HF (*The Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure*), es un trabajo prospectivo observacional y multicéntrico, en pacientes con dispositivos de resincronización cardiaca, donde se analizó el nivel de actividad del paciente, la duración de la fibrilación auricular, la frecuencia cardiaca durante fibrilación auricular, la impedancia torácica, la frecuencia cardiaca nocturna, la variabilidad de la frecuencia cardiaca, el porcentaje de estimulación en resincronización, y la presencia de terapias apropiadas del desfibrilador. La alteración de dos de estos parámetros, incrementó 5.5 veces el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca o de presentar síntomas en el siguiente mes[218]. Sin embargo, recientemente se han publicado los resultados a largo plazo del estudio REM-HF (*Remote management of heart failure using implantable electronic devices*), que incluyó 1,650 pacientes con insuficiencia cardiaca y DEIC, aleatorizados a seguimiento remoto activo y seguimiento convencional. El grupo de remoto activo incluyó un protocolo con seguimiento semanal, con los parámetros proporcionados por los dispositivos de las diferentes casas comerciales (porcentaje de estimulación ventricular en resincronización cardiaca, frecuencia cardiaca nocturna, impedancia torácica, nivel de actividad, carga de fibrilación auricular/taquicardia auricular, arritmias ventriculares, terapias del dispositivo, variabilidad de la frecuencia cardiaca, integridad del cable, programación del dispositivo), y un protocolo de actuación habitual según el caso. Tras un seguimiento medio de 2.8 años, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, ni cuando se hizo un análisis por subgrupos[219].

Por lo tanto, en la actualidad no se puede hacer una recomendación del uso rutinario del seguimiento remoto, como prevención de hospitalización o muerte para los pacientes con insuficiencia cardiaca y DEIC. Probablemente, el fracaso de los métodos de seguimiento remoto de la insuficiencia cardiaca con DEIC se deba al tipo de datos

recolectados, puesto que los signos, los síntomas y el cambio de peso, son pobres sustitutos de la medición de las presiones de llenado ventricular, y son incapaces de predecir de manera fiable las hospitalizaciones inminentes, mientras que por el contrario, el incremento de las presiones de llenado ventricular en los pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica o diastólica, sucede semanas antes de la hospitalización por insuficiencia cardiaca[220]. Por lo tanto, cabría esperar que un sistema de seguimiento para insuficiencia cardiaca con el objetivo de mantener las presiones de llenado ventricular normales en el día a día, a través de la monitorización ambulatoria de la presión arterial pulmonar o intracardiaca, puede ser efectivo para la prevención de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, y porque no, de mortalidad.

Otro estudio que parecía muy prometedor por el tipo de información proporcionada, es el COMPAS-HF (*Chronicle Offers Management to Patients with Advanced Signs and Symptoms of Heart Failure*), que utilizó un dispositivo similar a un sistema de marcapasos con un electrodo como sensor de presión del ventrículo derecho, capaz de medir la presión telediastólica de la arteria pulmonar, dP/dt del ventrículo derecho, nivel de actividad del paciente y temperatura. El trabajo incluyó 274 pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA III-IV aleatorizados a tratamiento guiado por la información proporcionada por el sistema o tratamiento convencional. Se obtuvo una reducción del 21% para eventos de insuficiencia cardiaca como hospitalización o uso intravenoso de diuréticos en urgencias, que no alcanzó la significancia probablemente por falta de poder estadístico, sin permitir mayores conclusiones[221]. En el análisis posterior, se vio que el subgrupo de pacientes con NYHA IV tuvieron incluso más eventos que el grupo control.

No obstante, Abraham et al resumen la serie de experiencias o aprendizajes del estudio COMPAS-HF en los siguientes puntos: 1) la variable que mayormente correlaciona con los eventos es la presión pulmonar diastólica, y está por lo general aumenta de manera progresiva más que abrupta; 2) la terapia guiada por presiones es efectiva, pero solo si se realizan modificaciones en el tratamiento como respuesta a la presión arterial pulmonar, independientemente de la presencia o no de síntomas o signos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca; 3) la ausencia de objetivos en cuanto a valores predeterminados de la presión arterial, hace que los médicos dejen a un número considerable de pacientes con presiones por encima de lo normal, lo que puede alterar los resultado, y que 4) los pacientes con NYHA IV no se benefician del manejo guiado por las cifras de presión arterial pulmonar[222].

1.1.5.2 Dispositivos de monitorización hemodinámica implantable

Hasta la fecha, el avance más significativo en cuanto a dispositivos de monitorización hemodinámica implantable, se ha realizado con el sistema CardioMEMS™. El dispositivo es un sensor inalámbrico de monitorización de la presión pulmonar y frecuencia cardiaca, que se implanta en una rama de la arteria pulmonar mediante cateterismo derecho, y no precisa cable ni batería, puesto que se comunica y alimenta mediante una antena externa. La presión ocasionada en la superficie del dispositivo condiciona su frecuencia de resonancia, permitiendo de esta manera registrar las variaciones de la presión pulmonar.

La efectividad del sistema CardioMEMS™ ha sido evaluada en el estudio CHAMPION (*CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients*), donde se incluyeron 550 pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA III, aleatorizados a un grupo en el que se utilizaron las mediciones diarias de la presión pulmonar para guiar el tratamiento, y otro de manejo convencional. En el grupo con monitorización se consideró que los pacientes estaban en un estado hipervolémico, y por lo tanto en riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca, si la presión sistólica pulmonar estaba por encima del rango de 15 a 30 mmHg, la diastólica pulmonar por encima de 8 a 20 mmHg, y de 10 a 25 mmHg para la presión arterial pulmonar media. En estos casos los pacientes se trataron con un protocolo específico de actuación y presiones objetivo, iniciando o intensificando el uso de diuréticos, nitratos y/o la aplicación de dietas más estrictas en cuanto a la ingesta de sal, así como una mayor restricción de líquidos. Con esta intervención, se demostró la seguridad del sistema y su capacidad de reducir significativamente el índice de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca a los 6 meses, así como una reducción del 37% en el riesgo relativo a 17 meses de seguimiento medio. Además, el porcentaje de complicaciones relacionadas al sistema fue del 1.4%, sin un solo fallo del sensor[223]. En publicaciones posteriores se ha visto que el beneficio del sistema CardioMEMS™ se mantiene a largo plazo, y que cuando en el grupo control se abre la información de monitorización para tratar a los pacientes con el mismo método, este reduce las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca un 48%[224]. Recientemente, se ha publicado una serie de pacientes en los que la implantación del dispositivo se realizó a través de la vena yugular interna, demostrando que este abordaje es seguro, con menor riesgo de complicaciones que la punción femoral y más cómodo para el paciente[225].

No obstante, a pesar del beneficio observado en cuanto a la reducción de hospitalizaciones, es importante mencionar que el sistema CardioMEMS™, por el momento no ha logrado reducir la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca

sintomática. Además, existe una serie de factores que pueden alterar la presión pulmonar impidiendo una adecuada valoración de las presiones de llenado ventricular izquierdo, como es el caso de enfermedad pulmonar o aumento de las resistencias vasculares pulmonares, situaciones nada infrecuentes en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Con el objetivo de evitar los problemas derivados de mediciones indirectas, se han desarrollado dispositivos para registrar la presión auricular izquierda, lo que permitiría una mejor y más estrecha evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, a pesar de su avanzado desarrollo, por ahora no han podido demostrar suficiente seguridad o efectividad[222, 226].

Aunque por el momento, las intervenciones guiadas por los dispositivos de monitorización hemodinámica implantable no han logrado reducir la mortalidad. Continúa siendo un área de especial interés, puesto que el aumento de la presión intraventricular parece predecir el riesgo arrítmico[11]. Por lo tanto, la monitorización remota de las presiones intraventriculares, podría ser de utilidad para dirigir medidas que prevengan eventos arrítmicos letales.

1.1.6 Tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda

En cuanto al tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan que se debe establecer un canal similar al que existe para el síndrome coronario agudo, donde exista una integración diagnóstica y terapéutica en los primeros 120 min desde que el paciente acude a urgencias. El objetivo de esto es evitar o minimizar el daño multiorgánico que se produce durante las agudizaciones, y que a su vez repercute en la progresión de la enfermedad. Sobre todo, tomando en cuenta que la mortalidad de la insuficiencia cardiaca aguda es similar a la del infarto agudo de miocardio.

Respecto al choque cardiogénico, es necesario realizar de manera inmediata un electrocardiograma y ecocardiografía a todos los pacientes que se encuentren en estado de choque o pre-choque (recomendación I C), y con el mismo grado de recomendación, se indica que los pacientes deben ser tratados en centros con Cardiología crítica permanente[32].

En relación al tratamiento de la insuficiencia cardiaca, la guía hace notar la falta de evidencia prospectiva en cuanto al momento de tratar, la necesidad de una mejor caracterización de los pacientes para evitar el fracaso de los diferentes tratamientos, mejorar la definición de resistencia a diuréticos y su tratamiento, establecer cuál es el papel de los nitratos en este grupo de pacientes, y conseguir estrategias que prevengan el reingreso hospitalario precoz.

1.2 Electrofisiología celular cardiaca normal.

Los miocardiocitos son células especializadas que se encargan de generar y conducir el impulso eléctrico que permite la contracción mecánica cardiaca. A esta propiedad se le llama automatismo, y no es más que la capacidad de las células cardiacas para presentar una despolarización espontánea e iniciar un impulso eléctrico en ausencia de estímulos externos[227]. El impulso eléctrico o potencial de acción, se propaga en el tejido gracias a las uniones gap formadas por canales iónicos que facilitan la comunicación intercelular.

El potencial de acción de las células cardiacas tiene variaciones según la especialización del tejido, y esto está relacionado con las diferencias en el tipo y número de canales iónicos presentes. Los canales iónicos son poros macromoleculares que expanden la bicapa lipídica de la membrana celular, con capacidad de transición conformacional para permitir el paso de iones concretos en respuesta a ligandos extracelulares e intracelulares, cambios de voltaje transmembrana, o por estrés mecánico. Su denominación se relaciona con el ion para el cual presentan mayor permeabilidad, aunque algunos de ellos pueden ser poco selectivos. El flujo iónico se encuentra determinado por las concentraciones de los estos y por la electrodifusión, es decir el gradiente eléctrico de membrana. De tal forma que, los cambios del potencial de membrana marcan el flujo a través de los canales regulados por voltaje, como es el caso de los canales rápidos de sodio (Na^+) o los canales de potasio (K^+) controlados por voltaje, que se activan con la despolarización de membrana y se desactivan con la repolarización. En conjunto, la actividad de los canales iónicos regulados por voltaje a lo largo del potencial de acción, se encuentra regulada por varios mecanismos dependientes de tiempo y voltaje, que representan potenciales objetivos de intervención, como el caso de los tratamientos con fármacos. El flujo de la corriente iónica depende en sí de la cantidad de canales, la probabilidad de que se abran y de la amplitud de corriente de cada canal.

La disponibilidad de canales iónicos obedece a la expresión génica de los mismos, sin embargo, tanto la expresión como la funcionalidad dichos canales, puede ser alterada por un gran número de procesos patológicos adquiridos o, por alteraciones genéticas intrínsecas, que predisponen a la presencia de arritmias cardiacas[228, 229].

En condiciones normales el nodo sinusal cumple la función de marcapasos del corazón, puesto que su potencial de reposo se encuentra aproximadamente a -60mV , es decir un poco menos negativo que las células musculares que se hallan a -90mV . Esta situación le permite alcanzar con anterioridad el umbral de despolarización. Se ha

demostrado que en las células marcapasos, la corriente I_f desempeña un papel fundamental en el inicio de la despolarización, puesto que da lugar a una corriente lenta de entrada de Na^+ , que aumenta al potencial de membrana hasta -40mV . En ese momento se activan las corrientes de calcio (Ca^{2+}) tipo T $I_{\text{Ca,T}}$ - y L $I_{\text{Ca,L}}$, predominantes durante la fase de ascenso del potencial de acción en las células marcapasos[230]. Posteriormente, se activan las corrientes de salida de K^+ responsables de la repolarización, y se inactivan las de Ca^{2+} hasta alcanzar el potencial de reposo. El sistema adrenérgico y colinérgico, a través de sus neurotransmisores, regula el ritmo cardíaco mediante la modulación de la corriente I_f , ya que las catecolaminas aumentan la probabilidad de apertura del canal, lo que aumenta la tasa de descargas de las células marcapasos, mientras que la acetilcolina tiene el efecto contrario[231, 232]. La modulación de la corriente I_f es un mecanismo importante por el que los neurotransmisores adrenérgicos y colinérgicos regulan el ritmo cardíaco en condiciones fisiológicas.[233]

Las uniones *gap* es otro grupo de canales que se encuentran en el espacio intercelular y que forman parte de los discos intercalados. Se trata de proteínas dodecaméricas que permiten la conexión directa entre los espacios intracelulares de células vecinas, y que en conjunto con los otros componentes de la unión intercelular como desmosomas y fascia adherens, establecen un acoplamiento bioquímico y eléctrico de baja resistencia, además de la transferencia mecánica de energía. Todos estos componentes dan lugar a que el corazón pueda funcionar como una unidad interconectada, ordenada y sincronizada, de comportamiento anisotrópico, favoreciendo la conducción eléctrica en el sentido longitudinal de la fibra miocárdica. La anisotropía determina el éxito de la propagación del potencial de acción, y esta a su vez depende de la relación entre la carga eléctrica que se genera y la carga que se consume durante el ciclo excitador[234]. Por lo tanto, las alteraciones en los discos intercalados o más específicamente en las uniones *gap*, alteran la conducción anisotrópica, lo que puede dar lugar a zonas de conducción lenta y puntos de bloqueo, y por lo tanto a fenómenos reentrantes.

Por otro lado, también existe un acoplamiento bioquímico entre las células del miocardio, que se da gracias a la difusión de segundos mensajeros a través de la unión intercelular, como el ATP, nucleótidos cíclicos, IP_3 , y el activado del canal de liberación del calcio del retículo sarcoplásmico[235], que permite respuestas coordinadas del sincitio miocárdico a estímulos fisiológicos.[43]

1.2.1 Potencial de acción de la célula miocárdica muscular.

El potencial de acción de la célula miocárdica muscular se divide en 5 fases, representadas en el esquema de la Figura 3, con sus corrientes iónicas más representativas.

La entrada de cargas eléctricas positivas a través de las uniones *gap*, constituye el estímulo eléctrico que hace que el potencial de membrana en reposo (-90mV) se acerque al umbral de despolarización (-65mV). En este punto se activan los canales rápidos de Na^+ dando lugar a una gran corriente de este ion, que genera la **despolarización** celular, es decir la **fase 0**. La frecuencia en la que se produce esta despolarización durante la fase 0 o de reposo, es decir, la velocidad máxima ($V_{\text{máx}}$) del cambio de voltaje en el tiempo, se da mediante la expresión $dV/dt_{\text{máx}}$ o $V_{\text{máx}}$, que es una aproximación a la frecuencia y magnitud de la entrada de Na^+ en la célula, y que determina la velocidad de conducción a del potencial de acción que se ha propagado. Esta $V_{\text{máx}}$ se mide en V/s, y se produce dentro de un rango de normalidad que varía según el tipo de célula miocárdica. En el caso de la célula del nodo sinusal la $V_{\text{máx}}$ es de 1-10 V/s, en el tejido muscular auricular o ventricular de 100-200V/s, mientras que para la rápida fibra Purkinje la $V_{\text{máx}}$ es de 500-700V/s[236]. Cuando la corriente de Na^+ se inactiva tras el equilibrio de este ion, la fase 0 presenta un pico final que se debe a la entrada de la corriente lenta de Ca^{2+} $I_{\text{Ca-L}}$, y es precisamente esta corriente de entrada la que activa la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, dando lugar al acoplamiento contracción excitación del miocardio.

La **fase 1** o de **repolarización precoz rápida**, corresponde a una corriente rápida y corta de salida de K^+ llamada I_{to} . Esta corriente presenta un gradiente de densidad y reactivación de epicardio a endocardio, que da lugar a diferencias regionales en la forma del potencial de acción y puede ocasionar dispersión de la repolarización transmural bajo ciertas condiciones como ritmos altos[237].

La **fase 2** del potencial de acción se caracteriza por una **meseta** que es producida por la competición que existe entre la corriente de salida del K^+ y el Cl^- y la corriente de entrada del Ca^{2+} que se realiza a través de los canales abiertos $I_{\text{Ca-L}}$. La activación de los canales de K^+ rectificadores tardíos y la inactivación de los canales de Ca^{2+} $I_{\text{Ca-L}}$ interrumpen la meseta para dar paso a la fase 3.[233]

En la **fase 3** de **repolarización rápida final**, se activan las corrientes repolarizadoras tardías de K^+ I_{KS} I_{KR} I_{KI} e $I_{\text{K,Arch}}$ que provocan un rápido movimiento de cargas positivas hacia fuera de la célula, devolviendo la negatividad al potencial de membrana.

La **fase 4** de **despolarización diastólica**, es la porción final de la despolarización que es completada por los canales de salida de K^+ I_{K1} responsables del mantenimiento del potencial de reposo.

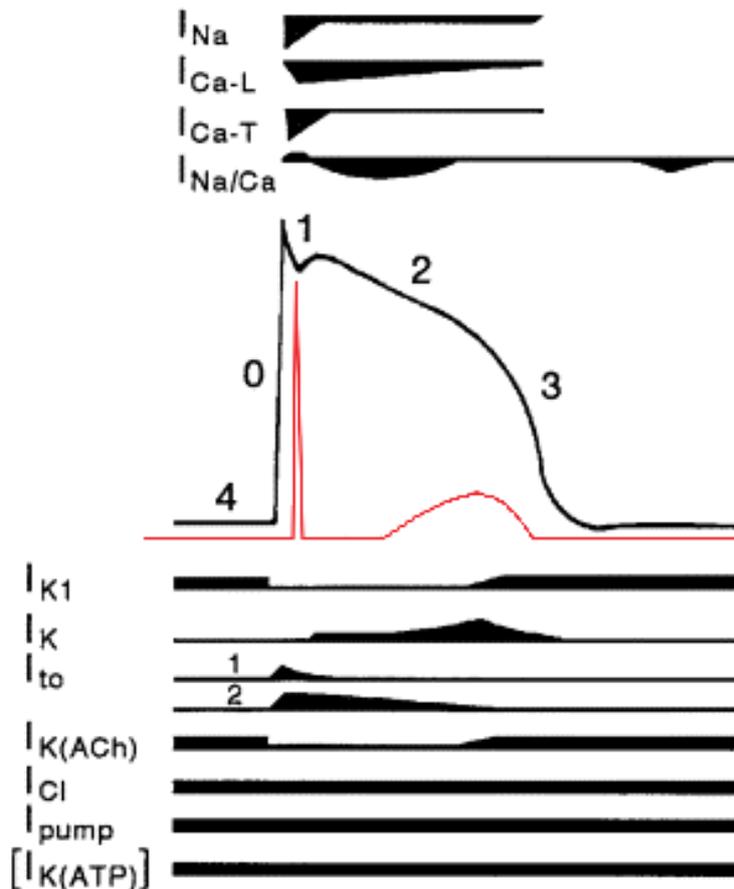


Figura 3. Potencial de acción de la célula miocárdica muscular con la ejemplificación de las corrientes y canales iónicos más representativos. La línea roja corresponde al equivalente electrocardiográfico del potencial de acción ventricular. Modificada de Branwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine, 10a edición[236]

Durante el potencial de acción existe un periodo refractario que se define como el intervalo de tiempo posterior a la despolarización, en el cual la célula no es excitable, y que es indispensable para la relajación miocárdica. El periodo refractario se debe a la falta de disponibilidad de la corriente de Na^+ despolarizante, y se divide en absoluto y relativo, ya que el miocardio solo es excitable mediante un estímulo superior a lo normal en el periodo refractario relativo.

En la Tabla 5 se expone un resumen de las corrientes iónicas a través de la membrana celular cardiaca que participan o contribuyen al potencial de acción.

Corrientes iónicas a través de la membrana celular cardiaca

CORRIENTE	SUBUNIDAD	PROPIEDADES FUNCIONALES
I_{Na}	Nav1.5, Nav1.1, Nav1.3, Nav1.6, Nav1.8 (subunidades α)	Corrientes reguladas por voltaje resistentes a TTX (Nav1.5, Nav1.8) y sensibles a TTX (Nav1.1, Nav1.3, Nav1.6); Nav1.5 es la principal isoforma cardiaca; las isoformas neuronales del canal de Na^+ contribuyen al marcapasos del nódulo sinoauricular y a la repolarización ventricular
I_{CaL}	Cav1.2 (subunidad α)	Corrientes de Ca^{2+} de tipo L (de larga duración y conductancia amplia) a través de canales regulados por voltaje bloqueados por antagonistas de tipo dihidropiridina (p. ej., nifedipino), fenilalquilaminas (p. ej., verapamilo), benzodiacepinas (p. ej., diltiacem) y varios iones divalentes (p. ej., Cd^{2+}); activadas por agonistas de tipo dihidropiridina (p. ej., Bay K 8644), responsables de la despolarización de la fase O y de la propagación en el tejido de los nódulos sinoauricular y AV, y que contribuyen a la meseta en las células auriculares, His-Purkinje y ventriculares; principal desencadenante de la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}); puede aparecer un componente no inactivador o «ventana» en las despolarizaciones precoces
I_{CaT}	Cav3.1/ α_{1G} (subunidad α)	Corrientes de Ca^{2+} de tipo T (corriente transitoria, conductancia mínima) a través de los canales regulados por voltaje bloqueados por mibefradil y efonidipina, pero insensibles a dihidropiridinas; contribuye a la corriente de entrada de la fase tardía de la despolarización de fase 4 en las células marcapasos y a la propagación del potencial de acción en las células nodulares AV; función incierta en la liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}
I_f	HCN4 (subunidad α)	Corriente «funny» activada por hiperpolarización dirigida por Na^+ y K^+ a las células de los nódulos sinoauricular y AV, y a las de His-Purkinje, que participa en la generación de la despolarización de fase 4; aumenta la frecuencia de inicio del impulso en las células del marcapasos
I_{K1}	Kir2.1 (subunidad α)	Corriente de entrada rectificadora de K^+ , bloqueada por Ba^{2+} en concentraciones micro molares y regulada por voltaje: responsable de mantener el potencial de membrana en reposo en las células auriculares, His-Purkinje y ventriculares; la actividad del canal es función tanto del potencial de membrana como de $[K^+]_o$; la rectificación de la corriente de entrada parece ser consecuencia del bloqueo interno inducido por la despolarización mediante Mg^{2+} y aminoácidos neutros o con carga positiva en el poro del canal citoplásmico
$I_{K,G}$ (I_{KAch} , I_{KAde})	Kir3.1/Kir3.4 (subunidad α)	Corriente rectificadora de la entrada rápida de K^+ activada por la estimulación de receptores muscarínicos (M_2) y purinérgicos (tipo 1) mediante transducción de la señal mediante la proteína (G) reguladora GTP; se expresa en las células de los nódulos sinoauriculares y AV y células auriculares, donde provoca la hiperpolarización y acortamiento del potencial de acción; la activación causa efectos cronótrpos y dromótrpos negativos

Introducción

I_{Ks}	KvLQTI (subunidad α)/minK (subunidad β)	Corriente de K^+ transportada por canales de K^+ regulados por voltaje (Kv; canal rectificador de K^+ diferido); desempeña una función importante en la determinación de la fase 3 del potencial de acción
I_{Kr}	hERG (subunidad α)/ MiRP1 (subunidad β)	Está compuesta por un componente rápido de corriente de K^+ rectificadora diferida (I_{Kr}). I_{Kr} se bloquea específicamente por dofetilide y sotalol de forma inversa al uso; la rectificación de entrada de I_{Kr} es consecuencia de la inactivación rápida inducida por la despolarización; tiene un importante papel en la duración del potencial de acción
I_{Kur}	SK2 (subunidad α)	Corriente de K^+ a través de canales Kv con cinética de activación ultrarrápida pero cinética de inactivación ultralenta; se expresa en los miocitos auriculares; determina la duración del potencial de acción
I_{KCa}	Kv1.5 (subunidad α)	Corriente de K^+ a través de canales de Ca^{2+} activados por conductancia; se bloquea específicamente por apamina y cloruro de decalinio; se expresa en los miocitos auriculares y ventriculares humanos; determina la duración del potencial de acción; regulada al alza en miocardiocitos con insuficiencia
I_{to} (I_{to1} , I_A)	Kv4.3 (subunidad α)/KChIP2 (subunidad β)	Corriente de salida transitoria del K^+ a través de canales regulados por el voltaje (Kv); exhibe la cinética de activación e inactivación rápidas y de la recuperación; bloqueado por 4-aminopiridina de una forma dependiente del uso inversa; contribuye a la evolución temporal de la repolarización en fase 1; las diferencias transparietales en las propiedades de I_{to} contribuyen a diferencias regionales en la repolarización temprana
$I_{Cl,Ca}$ (I_{to2})	¿?	Corriente de salida transitoria resistente a 4-aminopiridina transportada por iones Cl^- ; se activa por el aumento del calcio intracelular; se bloquea por derivados de estilbeno (SITS, DIDS); determina la evolución en el tiempo de la fase 1 de la repolarización; puede haber corrientes espontáneas y transitorias de entrada en caso de sobrecarga de Ca^{2+} ; correlación molecular incierta
$I_{Cl,AMPc}$	¿?	Corriente de cloro independiente del tiempo regulada por la vía AMPc/adenilato ciclasa; despolariza ligeramente el potencial de membrana y acorta significativamente la duración del potencial de acción; antagoniza la prolongación del potencial de acción asociada a la estimulación β -adrenérgica de $I_{Ca,L}$
$I_{Cl,swel}$ o $I_{Cl,vol}$	¿?	Corriente de salida rectificadora de Cl^- , corriente de Cl^- activada por la inflamación; inhibida por el ácido 9-antraceno carboxílico; la activación causa la despolarización de la membrana en reposo y acorta el potencial de acción
$I_{K,ATP}$	Kir6.2 (subunidad α)/SUR	Corriente de K^+ independiente del tiempo a través de canales activados por el descenso de la concentración intracelular de ATP; se inhibe por fármacos sulfonilurea, como glibenclamida; se activa por pinacidil, nicorandil o cromakalim; provoca el acortamiento de la duración del potencial de acción durante la isquemia o hipoxia del miocardio
$I_{Cl,swel}$	¿?	Rectificadores de entrada rápida, corriente de cationes activada por la inflamación; permeable a Na^+ y K^+ ($P_{Na}/P_K =$

		8); inhibida por Gd^{3+} ; despolariza el potencial de membrana en reposo y prolonga la repolarización terminal (fase 3)
$I_{Na/Ca}$	NCX1.1	Corriente transportada por el intercambiador de Na^+/Ca^{2+} ; provoca una corriente de salida neta de Na^+ y una corriente de entrada neta de Ca^{2+} (modo inverso) o una corriente de entrada neta de Na^+ y de salida neta de Ca^{2+} (3 Na^+ por 1 Ca^{2+}), dependiendo de la dirección del Na^+ del potencial de membrana y de las concentraciones intracelulares y extracelulares de Na^+ y Ca^{2+} ; la entrada de Ca^{2+} mediada por $I_{Na/Ca}$ desencadena la liberación de Ca^{2+} del RS; en caso de sobrecarga intracelular de Ca^{2+} actúa con la I_{ti} (corriente de entrada transitoria)
$I_{Na/K}$	Subunidad α / Subunidad β	Corriente de salida de Na^+ generada por Na^+ , K^+ -ATPasa (estequiometría: salen 3 Na^+ y entran 2 K^+); se inhibe por digital
I_{ti}	¿?	Corriente hacia dentro transitoria activada por ondas de Ca^{2+} ; I_{ti} refleja posiblemente 3 componentes dependientes del Ca^{2+} : I_{NCX} , I_{Cl} , I_{Ca} y una corriente mediada por TRPM4 (gen 4 miembro de canal de cationes del potencial transitorio del receptor)

Proteínas de intercambio iónico electroneutro

Ca^{2+} -ATPasa		Extruye el calcio citosólico
Na/H	Los miocitos cardíacos expresan la isoforma NHE1	Intercambia el H^+ intracelular por Na^+ extracelular; inhibida específicamente por los derivados benzoilguanidina HOE 694 y HOE 642; su inhibición provoca la acidificación del medio intracelular
$Cl^-HCO_3^-$		Intercambia HCO_3^- intracelular por Cl^- externo; inhibida por SITS
$Na^+-K^+-2Cl^-$		Cotransportador bloqueado por amilorida

Tabla 5. Resumen de las corrientes iónicas a través de la membrana celular cardiaca. DIDS: ácido 4,4'-diisotiocianatoestilbeno-2,2'-disulfónico; SITS: ácido 4-acetamido-4'-isotiocianatoestilbeno-2,2'-disulfónico; TTX: tetrodotoxina: Tomado de Branwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine, 10a edición[236]

1.3 Mecanismos de las arritmias

Los mecanismos que participan en la génesis de las arritmias cardiacas se dividen en trastornos de la formación del impulso, trastornos de la conducción del impulso, o la combinación de ambos (tabla 6).

Los trastornos de la formación del impulso, se pueden deber a alteraciones en el automatismo, ya sea como normal acelerado o automatismo anormal, o por actividad desencadenada en forma de pospotenciales tardíos o precoces. Mientras que, los trastornos de la conducción del impulso favorecen la presencia de mecanismos reentrantes, y las reentradas pueden ser de carácter anatómico o funcional.

Mecanismos de las arritmias cardiacas

TRASTORNOS DE LA FORMACIÓN DEL IMPULSO
<i>Automatismo</i>
Automatismo normal alterado
Automatismo anormal
<i>Actividad desencadenada</i>
Pospotenciales tardíos
Pospotenciales precoces
TRASTORNOS DE LA CONDUCCIÓN DEL IMPULSO
<i>Reentrada</i>
Reentrada anatómica
Reentrada funcional

Tabla 6: Mecanismos de las arritmias cardiacas.
Tomado de Gaztañaga et al. [233]

1.3.1 Automatismo

El automatismo normal solo se presenta en las células cardiacas especializadas como las de los nodos sinusal y auriculoventricular (AV), las fibras His-Purkinje, e incluso en algunos puntos auriculares[238]. Este automatismo se debe a que dichas células cuentan con un potencial de reposo menos negativo que el resto, lo que les confiere la propiedad de marcapasos del corazón, con una frecuencia de descarga más rápida y de características jerárquicas, generando la posibilidad de marcapasos subsidiarios que descargan a una frecuencia inferior conforme se avanza en el trayecto normal del sistema de conducción. De tal forma que, el nodo sinusal tiene frecuencias de descarga más rápidas, seguido de algunos puntos auriculares, el nodo AV, posteriormente el His y finalmente las fibras Purkinje. Las células con descarga más rápida, que en condiciones normales serían las sinusales, producen la despolarización del resto de células automáticas mediante frentes de activación que evitan que el resto del tejido automático llegue a sus propios umbrales de despolarización espontánea. A esta inhibición latente del resto de células automáticas se llama supresión por sobreestimulación (*overdrive suppression*), y es un fenómeno característico de automatismo normal.

La sobreestimulación de la célula marcapasos a una frecuencia más rápida que su frecuencia intrínseca, ocasiona una disminución de la pendiente de la fase 4, producida principalmente por una potenciación de la bomba Na/K. Cuando dicha sobreestimulación cesa, se produce un retorno gradual a la frecuencia de descarga intrínseca. El grado de supresión y tiempo de recuperación, son proporcionales a la frecuencia y duración de la sobreestimulación aplicada.[239]

La frecuencia de descarga automática está determinada por el potencial diastólico máximo, el umbral al que se inicia el potencial de acción y la pendiente de despolarización de la fase 4[236].

El sistema nervioso autónomo controla la actividad de marcapasos mediante el estímulo simpático o parasimpático, que a su vez puede estar influenciado por alteraciones metabólicas y sustancias endógenas o farmacológicas. La actividad simpática incrementa la frecuencia de descarga las células marcapasos por mediación de catecolaminas que amplían la permeabilidad de I_{Ca-L} , incrementando la corriente de entrada de Ca^{2+} . Otro mecanismo simpático es la potenciación de la corriente I_f que aumenta la pendiente de la repolarización de la fase 4. Por su parte, el sistema parasimpático reduce la frecuencia de descarga mediante la liberación de acetilcolina, dando lugar a la hiperpolarización celular por aumento de la conductancia de canales

de K^+ . [240] Además, el estímulo parasimpático también puede reducir la actividad de I_{Ca-L} e I_f , lo que disminuiría aún más la frecuencia cardíaca. [238]

El automatismo normal alterado depende de los factores externos que producen alteraciones en el sistema simpático y parasimpático, así como de la secreción de neuropéptidos y ciertas hormonas, de la sobrecarga y estrés auricular, alteraciones electrolíticas e incluso de variaciones en la temperatura, entre otras. [238]

Por otro lado, se encuentra el automatismo anormal, que solo se presenta en las células sin propiedades de marcapasos, es decir en las células miocárdicas auriculares o ventriculares. El automatismo anormal se debe a situaciones patológicas que dan lugar a una reducción en el potencial de reposo, permitiendo que se desencadenen despolarizaciones diastólicas espontáneas, capaces de originar el inicio de la propagación del impulso [241]. La frecuencia intrínseca de un foco automático anormal depende del potencial de membrana, cuanto más positivo sea este, más rápida será la frecuencia del automatismo. El automatismo anormal se presenta en casos de exceso de catecolaminas, K^+ extracelular elevado, PH intracelular bajo, y tiene la característica de ser menos sensible a la supresión por sobreestimulación. [233, 242]

Algunas células como las del sistema Purkinje pueden presentar los dos tipos de automatismo, normal cuando se encuentran con potenciales de reposo elevados y anormal cuando el potencial de membrana se reduce.

Para que una taquicardia ventricular automática tenga lugar, es preciso que la frecuencia de marcapasos de las células Purkinje o del miocardio ventricular, supere la del nodo sinusal, y por lo tanto la del resto de las células marcapasos. Este fenómeno focal se suele presentar bajo estímulo adrenérgico simpático, donde los focos ventriculares son más proclives a aumentar la ratio de despolarización diastólica que el propio nodo sinusal. [243]

1.3.2 Actividad desencadenada

La actividad desencadenada se define como el inicio de un impulso debido o causado por posdespolarizaciones. Las posdespolarizaciones son oscilaciones en el potencial de membrana que se producen tras la pendiente ascendente del potencial de acción, es decir, tras la despolarización, por lo tanto, son dependientes de la presencia de un potencial de acción que las desencadene. Cuando el potencial de acción alcanza cierto umbral, puede generar un nuevo potencial de acción antes de la finalización del mismo, que a su vez puede generar una nueva despolarización en cadena, perpetuando el mecanismo de manera sucesiva.

Las posdespolarizaciones o pospotenciales se dividen en precoces y tardías, en función de su relación temporal con el potencial de acción. De tal forma, que los precoces se producen durante las fases 2 y 3, mientras que los tardíos suceden al finalizar la repolarización, es decir en la fase 4, o cuando está por terminarse. [244]

La corriente I_{Ca-L} y la corriente de Na^+ rápida se han relacionado con la génesis de la actividad desencadenada por pospotenciales precoces y tardíos[245].

1.3.2.1 Actividad desencadenada por pospotenciales precoces

Los pospotenciales precoces son el resultado de un incremento en la duración del potencial de acción, ya sea por aumento en las corrientes de entrada o por disminución de las corrientes de salida, y se presentan como una desviación súbita hacia la despolarización durante la fase 2 o 3 del potencial de acción. La fase de meseta del potencial de acción se caracteriza por tener una alta resistencia de membrana y bajo flujo de corriente, lo que da lugar a que pequeños cambios en sus corrientes produzcan importantes cambios en su duración y perfil, facilitando la presencia de pospotenciales. Los pospotenciales precoces de la fase 2 se relacionan con la corriente I_{Ca-L} , mientras que los de la fase 3 parecen producirse a consecuencia de una corriente electrotónica durante la repolarización o de una I_{K1} baja.[246, 247].

Por lo tanto, una condición fundamental para el desarrollo de pospotenciales precoces es la prolongación de la duración del potencial de acción, situación que se manifiesta electrocardiográficamente como alargamiento del intervalo QT, y que generalmente se da a frecuencias cardiacas bajas, donde los pospotenciales son de mayor amplitud. De tal forma que, no se espera que este tipo de actividad desencadenada se presente tras extraestímulos, ya que estos producen una aceleración de la repolarización, reduciendo la amplitud de los pospotenciales.

Los pospotenciales precoces generalmente se presentan en tejidos cardíacos lesionados, con desbalance electrolítico, hipoxia, acidosis, efecto de catecolaminas o bajo el efecto de fármacos como los antiarrítmicos. La hipertrofia ventricular y la insuficiencia cardíaca también puede predisponer al desarrollo de pospotenciales precoces. En la Tabla 7 se presenta un listado de los agentes y manipulaciones que pueden conducir a pospotenciales precoces.

Causas de pospotenciales precoces

TRASTRONOS DE LA FORMACIÓN DEL IMPULSO
• Frecuencia lenta (bradicardia, bloqueo cardíaco completo, etc.)
• Distensión mecánica
• Hipopotasemia
• Hipoxia
• Acidosis
• Concentración de K ⁺ extracelular baja
• Concentración de Ca ²⁺ extracelular baja
• Concentración de magnesio (Mg ²⁺) extracelular baja
• Fármacos antiarrítmicos de clase IA (quinidina, disopiramida, procainamida)
• Fármacos antiarrítmicos de clase IB (flecainida, encainida, indecainida)
• Fármacos antiarrítmicos de clase III (amiodarona, sotalol, bretilio)
• Fenotiacinas
• Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos
• Eritromicina
• Antihistamínicos
• Cesio
• Amilorida
• Bario

Tabla 7. Agentes y manipulaciones que pueden conducir a pospotenciales precoces. Tomado de Gaztañaga et al. [233]

1.3.2.2 Actividad desencadenada por pospotenciales tardíos

Los pospotenciales tardíos se deben a oscilaciones del voltaje de la membrana celular durante la fase 4, y se ocasionan por un aumento del Ca²⁺ intracelular. Ciertas situaciones patológicas pueden inducir el aumento o sobrecarga del Ca²⁺ en el retículo sarcoplásmico. Esta acumulación del ion puede llegar a un punto crítico durante la repolarización, produciéndose una liberación espontánea de Ca²⁺ desde el retículo

sarcoplásmico hacia el citosol, en forma de oleada capaz de inducir una activación celular antes de haber alcanzado el umbral de despolarización.[238, 244]

Cuando la duración del ciclo cardíaco se reduce, al amplitud y frecuencia de los pospotenciales tardíos puede aumentar, por lo que la inducción de arritmias mediante este mecanismo se ve favorecida con el incremento de la frecuencia cardíaca, ya sea de manera espontánea o a través de la estimulación.[233]

El aumento en el Ca^{2+} intracelular capaz de inducir posdespolarizaciones tardías, se puede producir por diferentes factores, como la presencia de frecuencias cardíacas elevadas, estimulación prematura, inhibición con digital de la bomba Na/K, incremento de la corriente $I_{\text{Ca-L}}$ aumentada por catecolaminas, insuficiencia cardíaca, hipertrofia, o la existencia de fibras del Purkinje supervivientes a un infarto del miocardio.[244]

En la Figura 4 se ejemplifican las fases del potencial de acción en las que se presentan los pospotenciales precoces y tardíos.

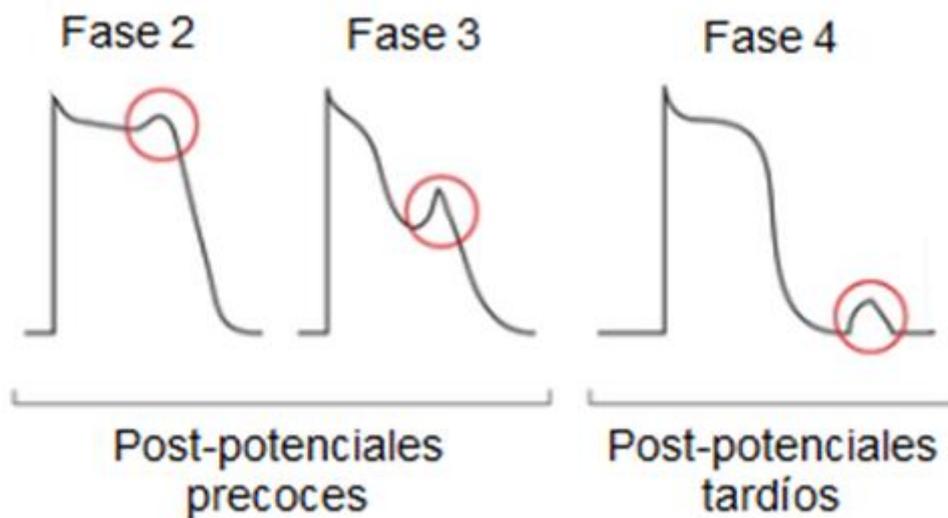


Figura 4. Representación gráfica de la actividad desencadenada por pospotenciales precoces y tardíos. A la izquierda los pospotenciales precoces que se presentan en la fase 2 y 3 del potencial de acción. A la derecha los pospotenciales tardíos que se producen en la fase 4 del potencial de acción. Modificado de Bongianino et al. [248]

1.3.3 Conducción lenta y reentrada

El retraso en la conducción cardíaca y la presencia de bloqueo, tienen su origen en una propagación deficiente del impulso. Para que la propagación se produzca de manera adecuada, y a una velocidad de conducción esperada, es preciso la intervención de ciertos factores como la eficacia de estimulación del impulso, que está en relación con la amplitud y frecuencia de la elevación de la fase 0, o la excitabilidad y la geometría del tejido[236]. En este contexto, las uniones *gap* desempeñan un papel fundamental para la velocidad, el patrón y la seguridad de la propagación, puesto que permiten la conducción anisotrópica de impulso, que se caracteriza por ser continua y a escala macroscópica.[249]

Cuando existe una frecuencia de activación alta o se da una excitación prematura, ya sea espontánea o inducida, se produce un acortamiento de la duración del potencial de acción, un acortamiento y recuperación incompleta del periodo refractario, y una disminución de la velocidad de conducción. La disminución en la velocidad de propagación, puede provocar que el frente de activación llegue a zonas de tejido no excitable por encontrarse en periodo refractario, dando lugar a un bloqueo en la conducción. Para que se produzca una reentrada, es necesaria la conjunción entre conducción lenta y bloqueo unidireccional, que permitan al frente de activación continuar su camino en el sentido contrario al punto de bloqueo, siguiendo la ruta del tejido excitable, al que ya le ha dado tiempo de recuperarse del periodo refractario gracias a la conducción lenta.

Las zonas de conducción lenta pueden actuar como vínculo que permite excitar zonas previamente despolarizadas, que ya se han recuperado. Por lo tanto, para que la reentrada tenga lugar, la longitud del circuito debe ser mayor a la duración del periodo refractario más prolongado dentro del circuito, es decir que tiene que existir un *gap* excitable. Para que se produzca una reentrada es necesario que exista un sustrato, un desencadenante, una zona de bloqueo de comportamiento unidireccional, un trayecto de conducción lenta y una masa crítica.

En la Figura 5 se ejemplifica el mecanismo reentrante mediante un diagrama y se muestra un ejemplo de circuito reentrante.

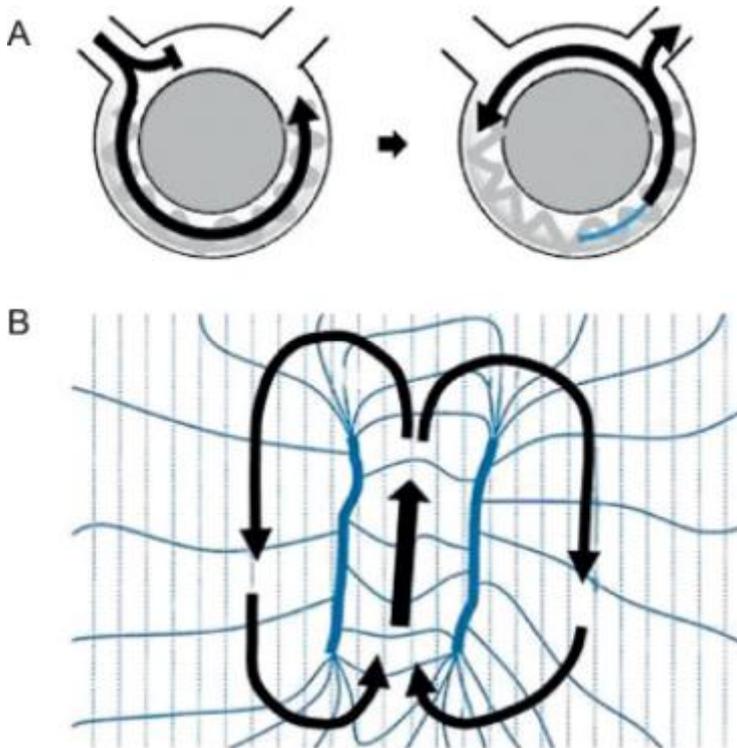


Figura 5. Ejemplo de un circuito reentrante. A. Diagrama del circuito reentrante que comienza con bloqueo unidireccional siguiendo la ruta del tejido excitable. La longitud del circuito debe ser mayor al periodo refractario más largo del circuito. B. Circuito en 8 debido a 2 zonas de bloqueo que obligan al frente de activación a girar en forma de 2 asas. Tomado de Benito et al. [250]

La conducción lenta y/o la presencia de periodos refractarios cortos que favorecen el desarrollo de reentradas, son fenómenos electrofisiológicos que se producen como consecuencia de patologías subyacentes. El circuito reentrante puede tener un componente anatómico con un obstáculo central, o puede ser funcional con un tamaño y forma que se encuentra determinada por las propiedades electrofisiológicas del tejido involucrado. En la tabla 8 se enumeran los tipos de reentrada.

Tipos de reentrada

REENTRADA
<i>Reentrada anatómica</i>
<i>Reentrada funcional</i>
Circuito guía o leading circuit
Reentrada anisotrópica
Reentrada “en ocho”
Reflejo
Reentrada de onda espiral (rotor)

Tabla 8. Tipos de reentrada. Tomado de Gaztañaga et al. [233]

Ambos tipos de reentrada, anatómica y funcional, pueden coexistir en el mismo contexto y compartir mecanismos comunes.[234]

Las reentradas anatómicas suelen ser macro circuitos, mientras que las funcionales, aunque pueden variar tamaño, son generalmente pequeñas e inestables.

1.3.3.1 Reentrada funcional

- **La reentrada de circuito guía** (*leading circle*) fue descrita por Allesie et al como un impulso que circula alrededor de un núcleo central. La parte central permanece en estado refractario debido a que se encuentra bombardeado constantemente de forma centrípeta por los impulsos de su alrededor, y el frente de activación impacta con su propia cola, por lo que se va activando a través de un tejido parcialmente refractario, lo que hace que su velocidad de conducción sea reducida. Este circuito sería el más pequeño por el que es posible que un impulso pueda seguir circulando, y no permite realizar maniobras de estimulación ya que no tiene intervalo excitable.[233, 251, 252]
- **La reentrada en espiral o rotor** es la representación bidimensional de la propagación rotatoria, y cuando se analiza en tres dimensiones tiene una forma de vórtice o voluta. El rotor se organiza alrededor de un núcleo que se mantiene inexcitable por la pronunciada curvatura de la espiral. Precisamente la curvatura es la que limita la propagación de la espiral, generando conducción lenta y bloqueo. La punta de la onda muestra trayectorias complejas que se irradian hacia el tejido circundante, generando diferentes dinámicas y patrones, ya sea estacionarios o migratorios que se desplazan continuamente.[251, 253]
- **La reentrada anisotrópica** se basa en la alteración de la distribución las fibras cardiacas y la orientación sus uniones *gap*, lo que favorece la heterogeneidad de la velocidad de conducción y repolarización del tejido anisotrópico, pudiendo dar lugar a zonas de conducción lenta, bloqueos y reentradas.[254]
- **La reentrada en 8** no es más que dos frentes de onda conjuntos que circulan en sentido contrario, horario y antihorario alrededor de dos zonas de bloqueo funcional o anatómico, y que comparten una vía central común donde se fusionan. (Figura 5)
- **El reflejo** es una re-entada muy particular en la que la conducción se encuentra muy alterada, y se produce en un segmento de tejido lineal donde el frente de activación se desplaza en ambas direcciones por la misma vía.[255]

1.3.3.2 Reentrada anatómica

La reentrada anatómica es el mecanismo clásico de reentrada que se basa en un obstáculo anatómico no excitable, rodeado de tejido activable que permite la existencia de un circuito a su alrededor, el cual se caracteriza por ser fijo y estable. Cuando el frente de activación colisiona con el obstáculo anatómico, continua su camino por una de las vías, cumpliendo así uno de los requisitos de la reentrada, el bloqueo unidireccional, la propagación prosigue hasta el punto de bloqueo inicial, donde se mantiene gracias a la recuperación del tejido en dicho punto, dando lugar al circuito reentrante.

El inicio y mantenimiento de la reentrada dependen de la velocidad de conducción y del periodo refractario de cada vía, lo que determina la longitud de onda. La longitud de onda es el producto de la velocidad de conducción por el periodo refractario. Esto representa la longitud que recorrerá la onda reentrante en el tiempo que tarda el tejido en volver a ser excitable. Es decir que, si la velocidad de conducción es de 50 cm/s y el periodo refractario 0.320 s, la longitud de onda sería 16 cm. Para que se produzca una reentrada, la longitud de onda debe ser más corta que la longitud del circuito, de tal forma que pueda existir un gap excitable que permita que la onda reentrante continúe propagándose por el circuito. Las condiciones que reduzcan la velocidad de conducción y/o acorten el periodo refractario, facilitarán la creación de circuitos reentrantes pequeños, y por lo tanto más estables. [256]

1.4 Arritmias ventriculares en la insuficiencia cardiaca

1.4.1 Magnitud el problema

La muerte súbita es una de los desafíos más importantes de la cardiología actual, debido al número de casos que existen y a su importante impacto social. En España, se calcula que un total de 30 mil personas muere de manera súbita cada año. De estos fallecimientos, en torno al 15% de los casos presentan algún tipo de miocardiopatía, siendo la dilatada una de las más frecuentes[14].

En la región de Murcia es difícil establecer estadísticas precisas, no obstante, se dispone de los registros informáticos del Instituto de Medicina Legal de Murcia, donde consta que, entre abril del 2009 y abril del 2017 se realizaron un total de 3569 autopsias, de las cuales 1540 fueron clasificadas como muertes naturales, que se definen como de causa no externa violenta. Del total de muertes naturales, el 12,8% (197) fueron debidas a muerte súbita, entre ellas casi el 20% se diagnosticó origen isquémico, siendo difícil precisar la proporción de pacientes con miocardiopatía dilatada o antecedente de insuficiencia cardiaca.

De manera general, se sabe que excepto los casos de muerte súbita en pacientes con cardiopatías genéticas, y los relacionados con un infarto agudo del miocardio, especialmente con elevación del ST, la mayoría de los pacientes que mueren súbitamente, sea cual sea su etiología, presentan un deterioro en la función ventricular con, a menudo, insuficiencia cardiaca y FEVI deprimida[257].

Para los pacientes con insuficiencia cardiaca, la muerte súbita sigue siendo una causa frecuente de deceso [2, 3, 229], representando entre el 30 y el 50% de los fallecimientos en el grupo con esta patología[15, 16], con un riesgo de 6 a 9 veces más de tener una muerte súbita en comparación con resto de la población[229].

Los estudios clínicos sugieren que la mitad de las muertes de los pacientes con insuficiencia cardiaca, son secundarias a haber presentado taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, mientras que el resto de los fallecimientos se ocasionan por bradiarritmias o disociación electromecánica[17-20]. Además, en poblaciones con insuficiencia cardiaca severa, se ha llegado a documentar arritmias ventriculares sostenidas y no sostenidas en hasta el 85% de los casos[21].

Los datos actuales de muerte súbita en la población con insuficiencia cardiaca continúan siendo preocupantes, ya que a pesar del amplio arsenal terapéutico con el que se cuenta, siguen existiendo limitaciones en la prevención de muerte súbita

arrítmica en este grupo, cuyos cambios fisiopatológicos les predispone para el desarrollo de arritmias ventriculares.

1.4.2 Mecanismos de las arritmias en la insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca es la vía final común de un amplio abanico de patologías, como cardiopatías congénitas, miocardiopatías, enfermedad isquémica, valvular, cardiopatía hipertensiva, entre otras. Por lo tanto, es esperable que las alteraciones electrofisiológicas en la insuficiencia cardiaca estén influenciadas por la etiología, que puede condicionar tanto la forma de inducción de arritmias ventriculares, como el mantenimiento de las mismas. Estos cambios electrofisiológicos son diversos, incluyendo el remodelado de canales iónicos, alteraciones en la dinámica del calcio, remodelado de la matriz extracelular, presencia de cicatrices, fibrosis, activación del sistema simpático y del SRAA, dilatación de cavidades y estrés parietal, además del estado adrenérgico y de hipoperfusión que suelen estar presentes en esta enfermedad. No obstante, todos los mecanismos pueden existir y coexistir en las diferentes formas de insuficiencia cardiaca. En la tabla 9 se presentan los tres mecanismos arritmogénicos conocidos que contribuyen a la presencia de arritmias ventriculares, y su peso específico en base a la etiología de la enfermedad cardiaca.

Enfermedad cardiaca estructural	Reentrada	Actividad desencadenada	Automatismo
Cardiomiopatía relacionada a infarto			
Enfermedad coronaria/Infarto del miocardio	++++	+	++
Cardiomiopatía no isquémica			
Cardiomiopatía dilatada	++++	+	++
Cardiomiopatía hipertrófica	++++	+	+
Cardiomiopatía arritmogénica del VD	++++	+	+
Insuficiencia cardiaca	++++	++	+

Tabla 9. Mecanismos de las taquicardias ventriculares en las diferentes patologías cardiacas estructurales. Se representan como frecuencia de aparición. +++++ = muy común, ++ = menos común y + = raro. Traducido de Howard Eisen, *Heart Failure A Comprehensive Guide to Pathophysiology and Clinical Care*, 1ª edición. [243]

El automatismo en las células del miocardio, se presenta cuando las propiedades de la membrana están alteradas por un entorno patológico, reduciendo el potencial de membrana hasta un grado en el que se presentan despolarizaciones espontáneas diastólicas. Para que suceda una taquicardia ventricular automática la frecuencia de despolarización del Purkinje o de las células ventriculares, tiene que ser superior a la del nodo sinusal, eludiendo así la supresión por estimulación que realiza en nodo. La causa más frecuente de activación de las células marcapasos latentes en el ventrículo, es el estímulo simpático. Por lo que generalmente es necesario una estimulación catecolaminérgica para el desarrollo de arritmias ventriculares automáticas.

La actividad desencadenada por pospotenciales tardíos se debe a una sobrecarga de calcio intracelular y liberaciones anormales de dicho ion por el retículo sarcoplásmico, tras la finalización del potencial de acción, dando lugar a despolarizaciones espontáneas que pueden ser sucesivas, desencadenando una arritmia ventricular. En la insuficiencia cardiaca el fenómeno de aumento del calcio intracelular se da por diferentes mecanismos, aumento de la frecuencia cardiaca, incremento de catecolaminas, hipertrofia e incluso por el uso de digitálicos que inhiben la bomba Na/K.

Por otro lado, se encuentran las despolarizaciones precoces por pospotenciales que se presentan justo tras el final de la despolarización, es decir en la repolarización temprana. Este fenómeno se asocia al hecho de que en la insuficiencia cardiaca existe una prolongación de la duración del potencial de acción, con un equilibrio alterado entre las corrientes de entrada y salida en la fase de meseta, lo que da lugar a una mayor vulnerabilidad para presentar asensos rápidos del potencial de acción. Las post-despolarizaciones precoces son más características de las fibras Purkinje que del resto de las células miocárdicas. No obstante, algunas situaciones factibles en la insuficiencia cardiaca, como la hipoxia, o la combinación de hipoxia y acidosis con o sin efecto catecolaminérgico, y el aumento del estrés parietal, pueden favorecer la presencia de pospotenciales precoces.[243]

En lo que respecta al mecanismo reentrante, este precisa de una zona de conducción lenta y de la existencia de bloqueo unidireccional al menos transitorio, lo que da lugar a la propagación del impulso en una dirección, dejando la otra dirección activable para cuando el frente de activación reentre en esta zona. La fibrosis miocárdica y la cicatrización de los corazones patológicos afectan las propiedades de conducción eléctrica del miocardio a través de diferentes mecanismos. Por un lado, se produce un incremento en la resistividad extracelular de los haces miocárdicos, dando lugar a una disminución en la velocidad de conducción, y generando puntos de bloqueo. Por otro,

la fibrosis también ocasiona una distorsión del tamaño y forma de dichos haces musculares, que se encuentran atrapados entre el tejido fibrótico o cicatricial, dando lugar a alteraciones en las propiedades de conducción. Los cambios en las conexiones intercelulares inducidos por la fibrosis también alteran la conducción, modificando la anisotropía, ya que en condiciones normales las uniones *gap* como la Conexina 43, que se encuentran en los discos intercalares al final del miocito, permiten una comunicación de baja resistencia[254, 258, 259], mientras que en la insuficiencia cardiaca esta propiedad se ve alterada por un remodelado de las uniones *gap*, dando lugar al enlentecimiento de la conducción y eventualmente bloqueo unidireccional que favorece la presencia de reentradas. En la insuficiencia cardiaca, las causas más importantes de conducción lenta y reentrada son la disfunción de conexinas y la fibrosis.

Como se menciona previamente, todos los mecanismos arritmogénicos clásicos se ven involucrados en el desarrollo de arritmias ventriculares en la insuficiencia cardiaca. La fibrosis y cicatrización ventricular en el infarto del miocardio, la hipertrofia patológica y la fibrosis de origen no isquémico o la displasia, predisponen a los pacientes afectados para presentar arritmias reentrantes. Por otro lado, la insuficiencia cardiaca se asocia a cambios en los canales de corrientes iónicas, que dan lugar a alteraciones en la despolarización o repolarización celular. Estos cambios se encuentran en parte relacionados a la activación neurohumoral y las alteraciones biomecánicas del síndrome de insuficiencia cardiaca.[243] En la tabla 10, se muestran los múltiples componentes del sustrato arritmogénico en la cardiopatía estructural, que predisponen al desarrollo de arritmias ventriculares en los pacientes con miocardiopatía e insuficiencia cardiaca.

Enfermedad cardiaca estructural	Fibrosis	Hipertrofia celular	Anisotropía alterada	Remodelado de las uniones gap	Factores neurales	Canales iónicos alterados
<i>Cardiomiopatía relacionada a infarto</i>						
Enfermedad coronaria o Infarto del miocardio	+++	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Cardiomiopatía no isquémica</i>						
Cardiomiopatía dilatada	+++	+++	¿? probable	+++	+++	¿?
Cardiomiopatía hipertrófica	+++	+	¿? Probable	+++	¿?	¿?
Cardiomiopatía arritmogénica del VD	+++	+++	¿? Probable	+++	¿?	¿?
<i>Insuficiencia cardiaca</i>	+++	++	¿? probable	+++	+++	+++

Tabla 10: Componentes del sustrato arritmogénico en la cardiopatía estructural. Común = +++, ¿? = desconocido. Traducido de Howard Eisen, *Heart Failure A Comprehensive Guide to Pathophysiology and Clinical Care*, 1ª edición. [243]

1.4.2.1 Fibrosis

La fibrosis es la causa más común de bloqueo anatómico y funcional que da lugar a la conducción lenta y la reentrada. Está presente tanto en la miocardiopatía isquémica como en la no isquémica, y su patrón o extensión varía de áreas parcheadas en algunas formas de miocardiopatías, hasta cicatrices fibrosas extensas en el infarto del miocardio. En la cardiopatía isquémica, la fibrosis reemplaza las zonas necróticas y se puede llegar a extender dentro de las zonas periféricas no infartadas. En este contexto el número de conexiones intercelulares se encuentran marcadamente reducidas, con afectación selectiva de las uniones *gap* laterales.[260, 261] Durante la fase de cicatrización, las zonas peri-infarto presentan una elevación en la producción del colágeno intersticial que irrumpe las uniones *gap* orientadas transversalmente, mejorando la anisotropía a través del aumento de la resistividad transversa, mientras que las uniones *gap* terminales al final del miocito, se ven menos afectadas. Esta redistribución o remodelación de las uniones *gap* en el tejido peri-cicatriz, da lugar a una anisotropía no uniforme que favorece la reentrada.[261]

En corazones envejecidos no isquémicos, se ha observado la presencia de desacoplamiento eléctrico de las conexiones intercelulares entre grupos pequeños de fibras musculares, lo cual se asocia a la presencia de septos de colágeno que separan dichos grupos celulares, dando lugar a una propagación más lenta y en zigzag que puede favorecer la presencia de reentradas.[260]

Los corazones infartados con cicatrices extensas, pueden presentar islotes y puentes de fibras intactas que se proyectan dentro de la zona de escara o que directamente la cruzan. A estas estructuras se les llama canales, y generalmente se encuentran unidos al tejido cardíaco normal peri-cicatriz.[262] En este entramado, la conducción se encuentra enlentecida con una propagación heterogénea o en forma de zigzag a través de los canales. De la misma forma, se puede observar la existencia de electrogramas fragmentados como resultado de los cambios súbitos del acoplamiento intercelular en el paso de mayor a menor resistencia.[263].

Los efectos de la fibrosis en la conducción miocárdica se suelen manifestar con electrogramas de baja amplitud, larga duración, fraccionados, y de activación retardada, característicos en la cartografía de sustrato para la ablación de taquicardia ventricular.[264] Además, se ha demostrado que el número de electrogramas fragmentados observados durante la cartografía de sustrato, se correlaciona con la posibilidad de inducción de taquicardia ventricular monomórfica sostenida en el momento del estudio electrofisiológico.[265] La presencia de electrogramas

fragmentados durante la cartografía endocárdica, también es más frecuente en los pacientes que se presentan con taquicardia ventricular sostenida relacionada a infarto o cardiopatía no isquémica, en comparación con los que tienen taquicardia ventricular no sostenida o parada cardíaca[266].

En la miocardiopatía dilatada no isquémica, la fibrosis suele estar presente en menor grado, y con un patrón de distribución difuso de predominio meso y epicárdico. No obstante, se cree que forma parte importante como sustrato de las arritmias ventriculares[267].

1.4.2.2 Isquemia

La isquemia aguda puede producir automatismo anormal o descargas focales por sobrecarga intracelular de Ca^{2+} y actividad desencadenada mediante posdespolarizaciones precoces o tardías.[250, 268] Además, tiene la capacidad de activar los canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}), produciendo un incremento en el potasio extracelular en el tejido miocárdico. Estos pequeños incrementos en el potasio extracelular pueden despolarizar el potencial de membrana en reposo de la célula cardíaca, incrementando la excitabilidad del tejido en las fases iniciales de la isquemia.[269] La mayor hiperpotasemia produce un incremento en la despolarización de reposo, disminución en la velocidad de conducción y la excitabilidad tisular, así como un acortamiento de la duración del potencial de acción, sin embargo, aumenta el periodo refractario efectivo debido a la refractariedad post-repolarización. Estas alteraciones producen un sustrato para la generación de una corriente de lesión que puede fluir entre las células isquémicas y las no isquémicas localizadas en los bordes del tejido lesionado, dando lugar al inicio de una taquicardia ventricular por automatismo focal anormal.[269-271]

1.4.2.3 Prolongación del potencial de acción

Independientemente de la etiología de la insuficiencia cardíaca, se ha demostrado de manera reiterada que en los corazones con insuficiencia cardíaca existe una prolongación del potencial de acción. Esta observación se ha realizado tanto en trabajos de miocitos aislados, como en preparaciones de ventrículos intactos.[272, 273]

El mecanismo iónico más observado mediante el cual se produce la prolongación del potencial de acción en la insuficiencia cardíaca, es la regulación a la baja de la

corriente transitoria de salida K^+ (I_{to}). No obstante también se ha descrito una disminución de otras corrientes de salida de potasio I_{K1} , I_{Kr} e I_{Ks} . [274-281]

Otro mecanismo que prolonga el potencial de acción en la insuficiencia cardiaca, es la corriente tardía de sodio, que se encuentra en altas densidades en los miocitos de animales y humanos con dicha enfermedad, y que favorece la entrada lenta de este ion tras la despolarización, prolongando de esta forma la fase de repolarización. [282]

Por otro lado, las variaciones anormales en el manejo o circulación del calcio forman parte de los mecanismos involucrados en la prolongación del potencial de acción y en la predisposición para el desarrollo de arritmias ventriculares en la insuficiencia cardíaca. Estos mecanismos se exponen en el siguiente apartado.

En términos generales, la reducción de la corriente de salida de K^+ a través sus diferentes canales, produce una prolongación del potencial de acción al disminuir la velocidad de la repolarización de la fase 3 y la despolarización de la membrana en reposo, haciendo que el miocardiocito insuficiente sea más susceptible a la inducción de las posdespolarizaciones tardías activadas por episodios de liberación del Ca^{2+} intracelular y, en consecuencia, desempeñando una función muy importante en la génesis de las arritmias ventriculares en el corazón insuficiente. [24, 236, 283]

Por otro lado, la prolongación del potencial de acción, puede producir una prolongación del intervalo QT como consecuencia de la reserva reducida de la repolarización, facilitando la dispersión de la repolarización, y por lo tanto la presencia de arritmias reentrantes.

En el apartado 1.6 se profundiza sobre el remodelado electrofisiológico de la insuficiencia cardiaca.

1.4.2.4 Metabolismo del calcio y actividad desencadenada:

Uno de los aspectos más importantes en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca son las alteraciones relacionadas con el metabolismo del calcio, puesto que este ion es pieza fundamental en el proceso del acoplamiento excitación contracción. En condiciones normales, el aumento de la frecuencia cardiaca mejora el rendimiento cardiaco a expensas del incremento transitorio de calcio intracelular. Sin embargo, en la insuficiencia cardiaca este mecanismo se encuentra atenuado como consecuencia del agotamiento del calcio del retículo sarcoplásmico. La deficiencia de calcio en el retículo sarcoplásmico se debe a tres defectos principales en el ciclo de dicho ion: aumento de la pérdida de calcio a través del receptor de rianodina, disminución de la concentración

y función de las proteínas SERCA2a (bomba de recaptura de calcio del retículo sarcoplásmico), y aumento en la expresión y función del intercambiador Na^+/Ca^+ (NCX) del sarcolema.[284]

Las alteraciones en el manejo del calcio intracelular, favorecen la prolongación del potencial de acción y la presencia de posdespolarizaciones tardías. Estas posdespolarizaciones se dan como consecuencia la liberación espontánea de calcio al interior de la célula por el retículo sarcoplásmico, debida principalmente a la fosforilación de los receptores de rianodina por la proteincinasa calcio-calmodulina dependiente[285, 286], donde el estímulo β -adrenérgico juega un papel importante[12, 287]. Por último, existe una regulación al alta del intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, que para compensar los niveles altos de calcio intracelular moviliza 3 iones de sodio al interior de la célula, intercambiándolos por uno de calcio, lo que genera una corriente de entrada de sodio que modifica el potencial de reposo. [288-291]. Todos estos fenómenos favorecen la presencia de actividad eléctrica desencadenada mediante posdespolarizaciones tardías que favorecen y perpetúan la excitación ventricular[23, 290, 292].

Como se mencionan en el apartado de mecanismo de las arritmias, las células Purkinje generalmente son fuente de posdespolarizaciones asociadas a actividad desencadenada, y esto se debe a que sufren un remodelado sustancial de sus corrientes de K^+ y Ca^{2+} , lo que da lugar a una prolongación del potencial de acción, haciéndolas más lábiles durante la repolarización y por lo tanto susceptibles a activarse en la insuficiencia cardiaca.[293]

La prolongación del potencial de acción asociado a una disminución en las corrientes repolarización y a un aumento de las corrientes de despolarización, da por resultado una repolarización temporalmente lábil, que puede predisponer a actividad desencadenada medida por posdespolarizaciones tardías y a reentradas funcionales. La existencia de uno de estos mecanismos no es excluyente del otro, puesto que las posdespolarizaciones pueden ser de tal magnitud que desencadenen un potencial de acción, capaz de iniciar una arritmia que se mantenga por mecanismo reentrante.[229]

1.4.2.5 Sistema neurohumoral.

El Sistema nervioso autonómico juega un importante papel regulador de la función cardiaca, ya que, en conjunto con los mediadores hormonales circulantes, regula el gasto cardiaco, tono vascular y volumen sanguíneo, garantizando así la circulación a medida de las necesidades corporales en cada circunstancia. En el contexto de estrés, como sería el caso de un gasto cardiaco bajo, el sistema neurohumoral intenta

compensar con taquicardización, vasoconstricción, aumento del volumen sanguíneo y de la contractilidad miocárdica. En el caso de la insuficiencia cardiaca, dicha respuesta es prolongada y termina siendo deletérea, provocando a la larga un remodelado con hipertrofia, dilatación y fibrosis, como resultado de una retroalimentación positiva que juega a la vez, un papel de causa y efecto. Estos efectos deletéreos del estímulo neurohumoral, aumentan la susceptibilidad del corazón para presentar eventos arrítmicos, debido al remodelado tanto anatómico como electrofisiológico, desde un punto de vista agudo como crónico.

Se sabe que la activación de los sistemas adrenérgico y del SRAA contribuyen de manera significativa a la progresión de la insuficiencia cardiaca. Y la inhibición de estas vías, ha mostrado una reducción de la mortalidad global y de la presencia de muerte súbita en estudios clínicos aleatorizados.[169, 177, 178, 181, 294-296]

La insuficiencia cardiaca se asocia a un aumento de la actividad simpática y una disminución de la actividad parasimpática.[297, 298] Esta activación neurohumoral seguramente influye en el sustrato y desencadenantes de las arritmias ventriculares en la insuficiencia cardiaca. De hecho, en piezas de autopsias y biopsias ventriculares, se ha observado una asociación entre la presencia de un aumento en la densidad y la heterogeneidad espacial de la inervación simpática, y el antecedente de arritmias ventriculares en cardiomiopatías.[299] Además, existen trabajos que han evaluado la captación de 123-metaiodobenzilguanidina por gammagrafía, demostrando una asociación entre un índice corazón/mediastino < 1.6 y la presencia de muerte súbita cardiaca, lo que sugiere que la disfunción autonómica incrementa la mortalidad[267].

En el ventrículo normal la estimulación simpática tiene como efecto acortar la duración del potencial de acción y reducir la dispersión de la repolarización. Ambos factores se asocian a una disminución del potencial para desarrollar arritmias ventriculares.[300] Sin embargo, en la insuficiencia cardiaca la estimulación simpática es un estímulo potente para la generación de arritmias, quizá debido a un aumento en la dispersión de la repolarización.

Como se menciona en apartados previos, el estímulo beta adrenérgico tiene efectos importantes en el manejo del calcio.[229] Los niveles altos de estimulación simpática incrementan la presencia de despolarizaciones diastólicas espontáneas de los marcapasos ventriculares latentes, por encima del nodo sinusal, lo que puede dar lugar al desarrollo de arritmias automáticas. El aumento de la frecuencia cardiaca intrínseca debido al estímulo simpático, favorece también la presencia de actividad desencadenada. Más aún, las catecolaminas pueden alterar las propiedades de

conducción y de la refractariedad, favoreciendo así el bloqueo funcional y facilitando la reentrada.

El SRAA tiene numerosos efectos a nivel cardiovascular, y en los pacientes con insuficiencia cardiaca, actúa incrementando la propensión al desarrollo de arritmias ventriculares. De hecho, en esta enfermedad, los dos mayores efectores del SRAA, la angiotensina II y la aldosterona, se encuentran elevados, y tienen importantes efectos en las células del miocardio.[229] La angiotensina II puede promover de manera indirecta la génesis de arritmias mediante la pérdida de potasio y magnesio a través de la orina, lo que produce una prolongación de la repolarización. Además, también puede potenciar los efectos del sistema nervioso simpático. La vasoconstricción producida por el SRAA altera las condiciones de la carga, a través del incremento de estrés parietal y mediante factores mecánicos. La angiotensina II y la aldosterona promueven la generación de fibrosis en el miocardio, mediante la actividad de miofibroblastos.[301] Por su parte, la angiotensina II también ha demostrado tener influencia en las uniones gap de las células cardiacas[302], posiblemente relacionado a una fosforilación anormal de la Conexina 43[303], lo que da lugar a una anisotropía no uniforme que favorece la reentrada. La angiotensina II también puede inhibir un número de las corrientes de K^+ en el miocardio, que incluyen la corriente transitoria de salida de K^+ (I_{to}), y las corrientes rectificadoras tardías de K^+ (I_{Kr})[304-307].

1.4.2.6 Trastornos electrolíticos

La hiperpotasemia es una alteración electrolítica frecuente en los pacientes con insuficiencia cardiaca, puesto que la mayoría de ellos se encuentran en tratamiento con IECA, ARA-II o antagonistas de aldosterona. Estos fármacos pueden producir una elevación de los niveles séricos de potasio, sobre todo cuando existe deterioro de la función renal. La hiperpotasemia disminuye el umbral de despolarización, la velocidad de activación del potencial de acción de la célula miocárdica, la velocidad de conducción y la duración del potencial de acción, facilitando la presencia de arritmias ventriculares letales.

Tampoco es rara la presencia de hipocalemia en los pacientes con insuficiencia cardiaca, puesto que en ocasiones reciben dosis elevadas de diuréticos, o simplemente como consecuencia del aumento en una actividad del SRAA. La hipocalemia aumenta la actividad de las células Purkinje, acortando la fase de meseta y el tiempo de repolarización, lo que da como resultado posdespolarizaciones tempranas que pueden desencadenar taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular[308].

La hipomagnesemia es otra alteración relativamente frecuente en los pacientes con insuficiencia cardiaca, y también puede desencadenar arritmias ventriculares espontáneas, aunque de manera ocasional[308].

1.4.2.7 Factores mecánicos e Interacción mecanoeléctrica.

El aumento de las presiones intracavitarias en la insuficiencia cardiaca, es una anomalía que participa como causa y efecto en la evolución de la enfermedad, y que se va haciendo más manifiesta conforme avanza el padecimiento, siendo capaz incluso de producir agudizaciones y aparentemente favorecer la presencia de arritmias, con el consecuente aumento del riesgo de mortalidad global y muerte súbita.

En la insuficiencia cardiaca el miocardio se encuentra sometido a situaciones de dilatación y estrés, principalmente en los episodios agudos, pero también de manera sostenida en la enfermedad crónica. Dicho estrés parietal parece influenciar directamente en la fisiopatología de la enfermedad, y se encuentra potencialmente asociado al remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardiaca[4-8, 22-25].

En condiciones normales, el estrés parietal miocárdico agudo magnifica el acortamiento frecuencia dependiente de la refractariedad tisular, sin influenciar la velocidad de conducción transversal o longitudinal.[9] Mientras que en la miocardiopatía dilatada, la respuesta al estrés parietal puede alterar de manera importante el comportamiento electrofisiológico de las células.

En un modelo de experimentación animal con corazón de perro, se encontró que la miocardiopatía dilatada producía una prolongación significativa de la refractariedad y la repolarización, alteraciones que se hicieron aún más notorias cuando se produjo una sobrecarga de volumen, y que posteriormente no se lograron revertir a pesar de la reducción de la carga mediante normalización de la presión arterial con un vasodilatador intravenoso.[309]

Además, estudios en humanos han demostrado una correlación directa entre el volumen telediastólico ventricular izquierdo y la prevalencia de arritmias ventriculares.[310] De hecho, las situaciones que frecuentemente se asocian a incrementos agudos de las presiones intraventriculares, como el deterioro progresivo de la insuficiencia cardiaca y sus correspondientes agudizaciones, o situaciones de taquimiocardiopatía entre otras, pueden por si mismas favorecer la presencia de arritmias[9, 10].

Recientemente se ha publicado un trabajo en pacientes con insuficiencia cardiaca, que resalta el importante rol pro-arrítmico que tienen los incrementos agudos de las presiones intraventriculares, demostrando que el riesgo de presentar taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, es el doble en días que el sujeto presenta incrementos agudos de las presiones intraventriculares, comparado con sus propios promedios habituales [11].

Incluso, se ha observado la reversión significativa de la prolongación del QT, típicamente presente en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, mediante la descarga mecánica del ventrículo izquierdo con un dispositivo de asistencia ventricular.[311]

A nivel histológico, se ha demostrado que el estrés parietal en corazones sanos, produce una reducción en la Conexina 43, así como su redistribución lateral en el sarcolema, dando lugar a una reducción en la velocidad de conducción en sentido transversal, situación que predispone al fenómeno reentrante.[4] Esta situación podría ser más manifiesta en corazones con insuficiencia cardiaca, donde las uniones gap se encuentran de por sí alteradas debido al efecto de remodelado.

En el apartado 1.5 se expone de manera más amplia el efecto que tiene el estiramiento por sobrecarga en la génesis de las arritmias cardiacas y el papel de la respuesta mecanoeléctrica a distintos niveles.

1.4.3 Arritmias ventriculares y etiología de la insuficiencia cardiaca

El pronóstico y manejo de las arritmias ventriculares varía de acuerdo a la etiología de la cardiopatía de base y de las características clínicas de la arritmia. Aunque existe una cierta predisposición de los pacientes a desarrollar algún tipo de arritmia de acuerdo al tipo de miocardiopatía, en general, todos los mecanismos en la arritmogénesis pueden existir en las distintas formas de insuficiencia cardiaca. Por ejemplo, la taquicardia ventricular monomórfica por mecanismo reentrante es muy común en la miocardiopatía isquémica con infarto, sin embargo, estos pacientes también pueden presentar taquicardias por actividad desencadenada, de zonas más clásicamente asociadas a taquicardia ventricular idiopática como el tracto de salida, los fascículos, y las cúspides coronarias. De manera similar, ciertas miocardiopatías pueden tener predisposición al desarrollo de arritmias originadas en ciertas áreas anatómicas, como es el caso de los tractos de salida y entrada del ventrículo derecho en la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. No obstante, estos pacientes también pueden presentar arritmias ventriculares originadas en otras zonas del miocardio ventricular, tanto derecho como izquierdo.

1.4.3.1 Miocardiopatía isquémica.

La taquicardia ventricular monomórfica sostenida es una arritmia que por lo general se produce en el contexto de la existencia de una cicatriz post-infarto, ya sea en la fase subaguda o tras haber transcurrido un tiempo prolongado después del episodio isquémico agudo.

En el grupo de pacientes con infarto existe una serie de factores determinantes para el posterior desarrollo de arritmias ventriculares, como son la magnitud de la necrosis miocárdica con su consecuente fibrosis, y el grado de disfunción ventricular.

La incidencia de taquicardia ventricular sostenida tras un infarto se estableció inicialmente entre el 3 y 5%, sin embargo, tras las nuevas terapias de reperfusión aguda que reducen el tamaño de la escara, esta cifra ha disminuido al 1%[312].

Aunque la mayoría de las taquicardias ventriculares asociadas a infarto se sostienen mediante mecanismo reentrante, la activación focal por automatismo anormal o actividad desencadenada de las zonas periféricas isquémicas, pueden funcionar como desencadenante, especialmente durante los episodios agudos de isquemia. La reentrada es el mecanismo de base en el 95% de las taquicardias ventriculares que se presentan en el contexto de un infarto ya cicatrizado o en fase de cicatrización[312].

El electrocardiograma de 12 derivaciones durante taquicardia ventricular es de gran importancia para la localización del origen de la misma, ya sea en el contexto de infarto previo o sin este. En el caso de los pacientes con infarto previo, la taquicardia se suele originar a nivel subendocárdico, en la zona donde se encuentra la cicatriz. Esto da como resultado que el QRS en taquicardia tenga un patrón qR o QR sobre las áreas del infarto, como reflejo de la activación terminal del subepicardio, mientras que el patrón QS se da en el contexto de grandes infartos transmurales. De hecho, en los casos con infartos transmurales extensos el patrón QS representa potenciales cavitarios, por lo que resulta de poco valor en la localización de la taquicardia. En ausencia de infarto previo, como en el caso de la miocardiopatía no isquémica, un complejo QRS con patrón QS durante taquicardia sugiere origen epicárdico.[243, 312]

Antiguamente, se postulaba que la posible causa de la reentrada ventricular en el contexto de infarto previo se asentaba en múltiples alteraciones anatómicas. Actualmente se acepta que la reentrada por infarto utiliza como vía a las fibras miocárdicas que han sobrevivido dentro de la escara, y que se encuentran separadas por tejido conectivo, fibrosis y zonas de acoplamiento intercelular desordenado[313]. Esta hipótesis se ha confirmado con el hecho de que, en los pacientes con taquicardia ventricular se puede realizar el mapeo de zonas fijas de conducción lenta en ritmo sinusal, y que la ablación de dichas zonas puede eliminar la taquicardia ventricular de manera efectiva[312]. Los desencadenantes capaces de ocasionar una taquicardia ventricular en este contexto de necrosis, se encuentran acentuados en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada, donde el tono autonómico está aumentado y la probabilidad de desequilibrio hidroelectrolítico e isquemia aguda aumentan[250, 312].

1.4.3.2 Miocardiopatía dilatada

A pesar de que se han descubierto múltiples mecanismos posibles en la fisiopatología de las arritmias ventriculares en la miocardiopatía dilatada, aún no se conoce del todo las bases y mecanismos exactos que participan en desencadenar y mantener dichas arritmias.[312].

La presencia de extrasístoles ventriculares constituye un hallazgo muy frecuente en este grupo de pacientes, y en ocasiones pueden ser el primer dato clínico de afectación miocárdica, estando presentes incluso antes de desarrollar datos de disfunción ventricular izquierda, como consecuencia de procesos de inflamación tisular o miocarditis que posteriormente derivan en fibrosis.

El sustrato para la reentrada en este grupo de pacientes, se puede deber a la presencia de anomalías miocárdicas extensas, fibrosis y pérdida del acoplamiento intercelular. Los niveles altos de fibrosis tanto en endocardio como epicardio, dan lugar a un aumento de la irregularidad anisotrópica tisular, especialmente en la activación y repolarización de epicardio a endocardio, disminuyendo de esta forma la uniformidad en la propagación del impulso[314].

En la miocardiopatía dilatada, la mayoría de las cicatrices endocárdicas tienden a encontrarse en la zona adyacente al anillo valvular, mientras que, las cicatrices epicárdicas suelen tener mayor extensión[315]. Estas cicatrices epicárdicas pueden facilitar la presencia de reentradas debido al desarrollo de bloqueos de conducción en líneas paralelas a la orientación de las fibras epicárdicas, entre el epicardio y el endocardio[314].

El mecanismo focal también puede contribuir a la génesis de arritmias ventriculares en la miocardiopatía dilatada. De hecho, se ha encontrado que la taquicardia ventricular espontánea o inducida en estos pacientes, se origina en el subendocardio mediante actividad desencadenada por posdespolarizaciones precoces y tardías, y sin evidencia de reentrada[316]. También se ha observado que los pacientes con miocardiopatía dilatada presentan una distribución no homogénea de las fibras simpáticas. Las regiones con fibrosis densa muestran una denervación similar a la observada en cicatrices por infarto del miocardio, mientras que otras regiones del tejido presentan un incremento en la inervación simpática[317]. Por lo tanto, se ha propuesto que la hipersensibilidad por denervación puede dar lugar a un incremento regional en la sensibilidad a catecolaminas. De hecho, en pacientes con insuficiencia cardíaca severa que precisan trasplante, se observa un incremento regional de la inervación simpática alrededor del miocardio enfermo y de sus vasos sanguíneos, y este hallazgo es aún más notorio en aquellos que han tenido historia de taquicardia ventricular[299]. Por otro lado, también se ha encontrado que hasta el 50% de los pacientes con miocardiopatía dilatada tienen anticuerpos contra los receptores adrenérgicos beta-1, los cuales suelen ejercer actividad simpaticomimética en correlación con la densidad de los mismos y de sus receptores[318]. Algunos autores han descrito que la detección de estos anticuerpos se relaciona con la presencia de una mayor proporción de arritmias ventriculares en los pacientes con insuficiencia cardíaca[318, 319].

Es importante resaltar que los pacientes con miocardiopatía dilatada son diez veces más propensos al desarrollo de parada cardíaca por taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular, que a presentar una taquicardia ventricular

monomórfica sostenida bien tolerada, y que incluso estas cifras pueden estar infra estimadas puesto que solo toman en cuenta a los supervivientes de parada cardiaca[312]. Además, se sabe que la gran mayoría de las fibrilaciones ventriculares detectadas que presentan los pacientes portadores de desfibrilador, han sido directamente desencadenadas por una extrasístole ventricular[320].

1.4.3.3 Cardiomiopatía hipertrófica

La cardiomiopatía hipertrófica es una entidad con múltiples variantes y diferentes manifestaciones clínicas en dependencia con el sitio y grado de hipertrofia. Las consecuencias hemodinámicas de la hipertrofia miocárdica en estos pacientes, incluyen la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, insuficiencia mitral, disfunción diastólica, e isquemia miocárdica.

Los pacientes con cardiomiopatía hipertrófica tienen un riesgo elevado para el desarrollo de arritmias ventriculares, y al igual que en las otras etiologías de insuficiencia cardiaca, se cree que la fibrosis potencialmente relacionada a daño isquémico juega un importante papel en el sustrato arritmogénico en la hipertrofia[321]. En estos pacientes es común encontrar imágenes con realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética cardiaca, lo que seguramente refleja fibrosis y depósitos de colágeno[322-324]. La extensión de realce tardío con gadolinio en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica, al igual que en otros tipos de miocardiopatía, se ha correlacionado con el riesgo de muerte súbita, de manera similar que la presencia de extrasístoles ventriculares prematuras o taquicardia ventricular no sostenida en la monitorización ambulatoria[325].

Otro factor que contribuye a la génesis de las arritmias ventriculares en los pacientes hipertróficos, es la presencia de corrientes iónicas activadas por el aumento del estrés parietal que pueden ocasionar posdespolarizaciones tempranas o tardías, dependiendo del momento en que se aplica el estrés[308].

Aunque en la miocardiopatía hipertrófica se pueden presentar taquicardias ventriculares monomórficas sostenidas, en realidad lo más frecuente es la parada cardiaca por taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular[312].

1.4.3.4 Cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

La cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho se caracteriza por remplazar las fibras del miocardio ventricular con tejido fibroadiposo, fenómeno que

generalmente se produce en la zona los tractos de entrada y salida, así como en ápex del ventrículo derecho.

En los estadios iniciales de esta patología la cicatriz miocárdica resultante produce anomalías de la contractilidad regional, que con el tiempo suele ir progresando hasta involucrar la pared libre del ventrículo derecho, dando lugar a una afectación global con importante dilatación de la cavidad[326]. En algunos casos también se puede observar afectación del ventrículo izquierdo[327].

Los pacientes con cardiomiopatía arritmogénica tiene una tendencia a desarrollar taquicardias ventriculares monomórficas sostenidas o no sostenidas, y es precisamente en las áreas de fibrosis miocárdica donde se encuentran los focos de origen de dichas taquicardias.

Al igual que lo observado en la cardiomiopatía dilatada, en esta enfermedad el patrón de la fibrosis y las escaras suelen ser de mayor magnitud en el epicardio que en el endocardio. Para los individuos con marcada fibrosis, el mecanismo más común de las taquicardias es la macro-reentrada, con circuitos que utilizan las zonas de la cicatriz epicárdica, mientras que en los pacientes que se encuentran en etapas iniciales, lo habitual es que las taquicardias ventriculares se deban a actividad desencadenada o automática en el miocardio enfermo, generalmente asociada a estímulos adrenérgicos. Por lo tanto, en esta última situación es donde se presentan con mayor frecuencia los casos de taquicardia ventricular y muerte súbita inducida por el ejercicio[328].

En los pacientes con cardiomiopatía arritmogénica se considera que el ejercicio incrementa el riesgo a presentar una muerte súbita, debido por un lado a un potencial efecto catecolaminérgico que puede aumentar la actividad automática o desencadenada, y por el otro, a la existencia de un mayor estrés parietal del ventrículo derecho[329]. Los modelos animales con esta patología sugieren que el ejercicio de moderada a alta intensidad incrementa la dilatación del ventrículo derecho y empeora las manifestaciones de la enfermedad[330]. Además, se ha encontrado que en pacientes diagnosticados de cardiomiopatía arritmogénica, la perfusión de isoproterenol incrementa la frecuencia de inducción de arritmias ventriculares cuando se comparan con un grupo control[331]. Estos hallazgos indican una relación entre las catecolaminas y el desarrollo de taquicardia ventricular en pacientes con dicha enfermedad.

Por otro lado, se ha descrito la asociación de incrementos graduales en los índices de frecuencia sinusal y el acortamiento de los intervalos de acoplamiento previo al inicio de las taquicardias ventriculares, lo que sugiere que el aumento del tono simpático puede jugar un papel importante en el inicio de estas taquicardias[332].

1.4.4 Arritmias ventriculares y riesgo de muerte súbita

1.4.4.1 Despolarizaciones ventriculares prematuras

Las arritmias ventriculares en los pacientes con insuficiencia cardiaca oscilan desde despolarizaciones ventriculares prematuras hasta la fibrilación ventricular con muerte súbita.

Las despolarizaciones ventriculares prematuras se producen en 70 a 95% de los pacientes con insuficiencia cardiaca[333-335], y el significado de las mismas varía de acuerdo a la etiología de la miocardiopatía.

En los pacientes con infarto previo, las despolarizaciones ventriculares prematuras se han asociado a un mayor riesgo de muerte. Sin embargo, en los pacientes con miocardiopatía dilatada de origen no isquémico, el efecto de las mismas ha sido motivo de discusión debido a que los resultados de series antiguas no han sido uniformes en cuanto a pronóstico[336]. En los últimos años existe una tendencia a reconocer el efecto negativo de las extrasístoles ventriculares, incluso en la población sin cardiopatía estructural previa.

Dukes et al publican recientemente un trabajo realizado en una cohorte de 1,139 participantes sanos a los que se les realizó monitorización electrocardiográfica ambulatoria de 24 h para identificar la densidad de extrasístoles ventriculares. Los autores dividen a los pacientes en según los cuartiles de acuerdo a la densidad de extrasístoles y les realizan un seguimiento con la FEVI. El 27% de los participantes desarrolló un episodio de insuficiencia cardiaca congestiva en 13,7 años de seguimiento medio. En el trabajo se demuestra una asociación entre la densidad de extrasístoles ventriculares y la disminución de la FEVI, así como el incremento en la incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva y mortalidad. Además, establecen un nivel de riesgo para el incidente de insuficiencia cardiaca atribuible a la densidad de extrasístoles ventriculares cuando estas se encuentran por encima del 8% del total de latidos, y observan que la carga de extrasístoles ventriculares $\geq 0.7\%$ tiene una $>90\%$ para predecir la incidencia de insuficiencia cardiaca a 15 años[337].

El tratamiento de las extrasístoles ventriculares continúa siendo tema de debate independientemente de la etiología de la insuficiencia cardiaca. Por un lado están los estudios clásicos aleatorizados, en los que se utilizó fármacos antiarrítmicos para la supresión de las extrasístoles ventriculares, y que han arrojado resultados desalentadores en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares, demostrando además un aumento en la mortalidad de los pacientes con cardiopatía estructural debido

a su conocido efecto proarrítmico[338-341]. Esta situación, ha llevado a una percepción más o menos generalizada de que no se debe intentar tratar las extrasístoles ventriculares, al menos no con el objetivo de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. Por otro lado, también se sabe que el uso de betabloqueantes puede lograr suprimir las despolarizaciones ventriculares prematuras, y que además este grupo de fármacos ya está de por sí indicado en la mayoría de las formas de insuficiencia cardiaca independientemente de la etiología y de la presencia arritmias ventriculares.

Cuando las despolarizaciones ventriculares prematuras se presentan en una densidad alta, pueden llegar a producir deterioro en la función ventricular izquierda o persistencia de síntomas a pesar del tratamiento con betabloqueantes. En estas circunstancias, el tratamiento con fármacos antiarrítmicos y la ablación con catéter suelen ser necesarias, llegando a mejorar la función ventricular izquierda con frecuente desaparición de síntomas[342, 343]. Actualmente, la ablación con catéteres representa una aportación beneficiosa sin el riesgo del uso de fármacos antiarrítmicos. [344, 345]. No obstante, es necesario establecer herramientas más precisas en la clasificación y estratificación de los pacientes, para poder identificar a los grupos de mayor riesgo que se puedan ver más beneficiados con la terapia de ablación. En este sentido, las modalidades de diagnóstico avanzado como la resonancia magnética y el mapeo electroanatómico de voltaje tridimensional, prometen tener un papel importante en la detección precoz de miocardiopatías. Esta última técnica al parecer es más sensible en la detección de focos patológicos cuando se compara con la resonancia magnética[346], y tiene el beneficio añadido de poder eliminar el sustrato de las extrasístoles ventriculares mediante la ablación. No obstante, lejos de que una técnica excluya a la otra, suelen ser más bien complementarias. Es importante considerar que los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica y enfermedad difusa, se ven menos beneficiados de la ablación con catéteres que aquellos con enfermedad incipiente y/o sin disfunción ventricular, precisamente debido a la presencia de zonas patologías difusas y de predominio epicárdico.

Campos et al evaluaron el papel que puede tener el mapeo electroanatómico de voltaje para identificar la reversibilidad de la disfunción sistólica ventricular izquierda, utilizando señales unipolares en pacientes con cardiomiopatía no isquémica. Los autores observan que aquellos sujetos con amplias zonas confluentes de bajo voltaje unipolar tienen menor posibilidad de mejoría de la FEVI, sin que necesariamente hayan presentado manifestaciones de escara macroscópica, definida como bajo voltaje bipolar o realce tardío con gadolinio en la resonancia magnética[347]. Estos hallazgos sugieren que en la miocardiopatía dilatada no isquémica, el proceso de fibrosis es más difuso y

microscópico, con pobre acoplamiento intercelular, y mayor desorden o desalineación de los miocardiocitos[107, 108]. Todo ello seguramente da lugar a los hallazgos frecuentemente observados en el electrocardiograma, como mayor ensanchamiento del QRS en ritmo sinusal y de las propias extrasístoles ventriculares[109-111], o a la presencia de electrogramas anchos y fragmentados durante la estimulación eléctrica programada[112].

En caso de que sea necesario utilizar fármacos antiarrítmicos, la amiodarona es un fármaco que se puede utilizar con seguridad en la insuficiencia cardíaca, aunque su utilización rutinaria para suprimir arritmias ventriculares no ha demostrado beneficio en cuanto a la supervivencia de estos pacientes[348, 349].

1.4.4.2 Taquicardias ventriculares no sostenidas

Respecto a las taquicardias ventriculares no sostenidas, se sabe que son frecuentes en los pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que entre el 50 y el 80% de ellos presentan este tipo de arritmias cuando se realiza monitorización ambulatoria[334, 350, 351].

El significado de las taquicardias ventriculares no sostenidas en la insuficiencia cardíaca es similar al de las despolarizaciones ventriculares prematuras, existiendo matices según la etiología. Por ejemplo, en los pacientes con cardiomiopatía relacionada a infarto y con cardiomiopatía hipertrófica, estas arritmias se han asociado a un aumento de la mortalidad[352-356]. Sin embargo, en otras formas de insuficiencia cardíaca como la miocardiopatía dilatada idiopática o la de origen valvular, la presencia de taquicardia ventricular no sostenida no ha demostrado ser un marcador pronóstico de manera reproducible[334, 351, 357, 358].

Los fármacos antiarrítmicos como tratamiento para suprimir la presencia de taquicardia ventricular no sostenida, tampoco han demostrado tener algún efecto en la reducción del riesgo de muerte súbita. No obstante, la presencia de estas arritmias ventriculares, puede ser una indicación para realizar un estudio electrofisiológico, con la finalidad de estratificar mejor a los pacientes con insuficiencia cardíaca, con la esperanza de determinar que pacientes se pueden beneficiar con un implante de desfibrilador automático[359, 360].

Al igual que en las despolarizaciones ventriculares prematuras, la presencia de taquicardia ventricular no sostenida muy frecuente, aunque de manera ocasional, puede

producir taquimiocardiopatía, precisando el uso de fármacos antiarrítmicos y ablación con la intención de recuperar la fracción de eyección ventricular izquierda.

1.4.4.3 Taquicardia ventricular sostenida

La taquicardia ventricular sostenida en los pacientes con insuficiencia cardiaca se presenta con menor frecuencia que las extrasístoles ventriculares o la taquicardia ventricular no sostenida. La mayoría de los estudios publican incidencias en torno al 5% en los casos con insuficiencia cardiaca y miocardiopatía.[334, 350, 351]. No obstante, aunque este tipo de arritmia ventricular no es muy frecuente, es importante saber que la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular son la causa de la mayoría de las muertes súbitas en los pacientes con insuficiencia cardiaca[3]. También se debe considerar que todos los tipos de arritmias ventriculares, entre las cuales se incluyen contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular no sostenida y sostenida, han sido asociadas a un incremento de la mortalidad en la mayoría de los grupos de pacientes con insuficiencia cardiaca, aunque el riesgo específico de muerte súbita no se ve afectado. Incluso, cuando la mortalidad total va incrementando en el grupo de insuficiencia cardiaca, el porcentaje de pacientes que mueren de manera súbita se mantiene estable entre los grupos. Lo que nos sugiere que la presencia de arritmias ventriculares puede ser un indicador de progresión de la enfermedad.

De todas formas, aproximadamente la mitad de las muertes de los pacientes con insuficiencia cardiaca suceden de manera súbita, independientemente de la densidad de ectopias ventriculares. De hecho, cuanto mayor es la severidad de la insuficiencia cardiaca en un paciente, mayor será su probabilidad de morir súbitamente, independientemente de su historia de arritmias ventriculares.[243]

1.4.5 Tratamiento de las arritmias ventriculares en la insuficiencia cardiaca

1.4.5.1 Efecto del tratamiento farmacológico para insuficiencia cardiaca

En la insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica, existe varios grupos de medicamentos que han demostrado una reducción de la mortalidad.

Actualmente el tratamiento estándar en este grupo de pacientes incluye betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, antagonistas de aldosterona, y más recientemente sacubitrilo/valsartán.

De hecho, el tratamiento inicial que se debe dar a un paciente con arritmias ventriculares e insuficiencia cardiaca, es la corrección de alteraciones hidroelectrolíticas, especialmente si se trata de una disminución de potasio o magnesio, retirar los agentes que puedan producir arritmias y optimizar su tratamiento estándar, incluyendo el uso de sacubitrilo/valsartán.

En el apartado de tratamiento de la insuficiencia cardiaca (1.1.6) se ahonda más en este tema.

Fármacos betabloqueantes

Los fármacos betabloqueantes han demostrado en diversos estudios y de manera amplia, que producen un efecto benéfico en cuando a la sobrevida de los pacientes con insuficiencia cardiaca, y especialmente reduciendo en el número de muertes súbitas cardiacas[177-179].

Como se menciona en apartados previos, la insuficiencia cardiaca se caracteriza por un mayor tono adrenérgico, debido al aumento en la actividad simpática y a la reducción de la actividad parasimpática[297, 298]. De hecho, los incrementos en la frecuencia cardiaca sinusal en este grupo de pacientes, se asocian a un aumento en el riesgo de muerte súbita, seguramente asociado al exceso de actividad simpática[229]. Esto puede estar en relación con el hallazgo de que la frecuencia cardiaca alta aumenta la probabilidad de presentar arritmias por actividad desencadenada.

Aunque la reducción de la frecuencia cardiaca se ha asociado a un beneficio en la sobrevida de los pacientes con insuficiencia cardiaca, también se ha demostrado que los betabloqueantes mejoran la sobrevida respecto al placebo, independientemente del grado de disminución de la frecuencia cardiaca o de la frecuencia cardiaca basal de los pacientes, lo que sugiere que la reducción de la frecuencia cardiaca, no es el único

mecanismo responsable de los efectos benéficos de la terapia con betabloqueantes[177].

Fármacos que actúan a nivel del sistema renina angiotensina aldosterona

Los IECA y los ARA-II han demostrado reducir todas las causas de mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, sus efectos en cuanto a la muerte súbita cardiaca no son del todo claros.

Varios estudios de gran tamaño han encontrado que el beneficio de estos fármacos en cuanto a sobrevida, se debe principalmente al enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, con poca o ninguna reducción en la frecuencia de muerte súbita[169, 171, 172]. Sin embargo, existen otros trabajos también de importancia, en los que se ha demostrado que tanto los IECA como los ARA-II se asocian a una reducción significativa de la muerte súbita[173-175].

Los trabajos experimentales con corazón de perro y ratón, han demostrado que tanto los IECA como los ARA-II previenen el desacoplamiento de los miocitos, mejorando así la conductancia de las uniones gap, a través de la modulación de la Conexina 43, lo que podría dar como resultado una disminución en el riesgo de presentar arritmias reentrantes sostenidas[4, 303].

Respecto a los antagonistas de aldosterona, se puede decir que existe menos controversia en relación a su efecto en la muerte súbita, ya que tanto la espironolactona como eplerenona han demostrado una reducción significativa de la mortalidad global y de la muerte súbita en los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada[180, 181].

Además, la espironolactona también ha mostrado reducciones significativas en la frecuencia de despolarizaciones ventriculares prematuras y de taquicardia ventricular no sostenida en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica[361].

El mecanismo mediante el cual la regulación del SRAA disminuye del riesgo de muerte súbita no es del todo comprendido. Sin embargo, hay que mencionar que entre los posibles efectos, se encuentra el remodelado inverso del sustrato arritmogénico, sobre todo mediante la disminución de la fibrosis, pero también a través de la disminución de algunos efectos que tiene la angiotensina II y la aldosterona en las propiedades activas de la membrana celular[229].

Por otro lado, estos fármacos también tienen un efecto protector a través del mantenimiento de niveles altos de potasio, con lo que disminuyen el riesgo de arritmias ventriculares debidas a la prolongación de la duración del potencial de acción.

1.4.5.2 Tratamiento de las arritmias ventriculares

Una de las grandes preocupaciones en los pacientes con insuficiencia cardiaca son las arritmias ventriculares, debido al riesgo que tienen a manifestarse en forma de arritmias malignas que desencadene una muerte súbita. No obstante, aunque estos pacientes representan un grupo de alto riesgo para muerte súbita cardiaca, solo una minoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan una arritmia ventricular mortal. Tomando en cuenta esto, los fármacos antiarrítmicos y desfibriladores implantables que sirven para prevenir o abortar la muerte súbita cardiaca, pueden beneficiar a algunos pacientes, aunque la mayoría de los casos catalogados como de alto riesgo nunca habrán necesitado verdaderamente este tipo de intervenciones[243, 362].

Es importante recalcar que las intervenciones que sirven para prevenir o abortar la muerte súbita cardiaca, también conllevan su riesgo. Múltiples estudios aleatorizados y de adecuado tamaño maestral, han demostrado que los fármacos antiarrítmicos tienen importantes y frecuentes efectos proarrítmicos[338, 363]. Por su parte, los desfibriladores automáticos implantables implican un riesgo en cuanto a complicaciones infecciosas, terapias o descargas inapropiadas, así como disfunción del dispositivo[364], e incluso se cree que pueden tener un efectos proarrítmicos[365]. Es necesario continuar adelante con los esfuerzos por lograr una mejor estratificación del riesgo en los pacientes con insuficiencia cardiaca, puesto que la muerte súbita cardiaca sigue siendo un motivo de preocupación en este grupo.

Tratamiento antiarrítmico

El papel de del tratamiento antiarrítmicos en los pacientes con insuficiencia cardiaca es limitado. Con la publicación del estudio CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), el uso de los fármacos antiarrítmicos para la supresión de arritmias ventriculares en insuficiencia cardiaca se vino abajo, puesto que demostró que estos fármacos tenían efectos proarrítmicos significativos[338]. Posteriormente grandes estudios aleatorizados confirmarían este hallazgo, sugiriendo incluso que los fármacos antiarrítmicos producen más daño que beneficio en los pacientes con cardiopatía estructural.

Más allá de los efectos proarrítmicos de estos fármacos, también está el hecho de que tiene un efecto inotrópico negativo, por lo que además pueden producir insuficiencia cardiaca en los pacientes con disfunción sistólica[366]. Incluso, cuando existe un gasto cardiaco bajo asociado a diferentes grados de insuficiencia renal, se puede producir una disminución en la eliminación de los fármacos, generando el riesgo de toxicidad.

Algunos de los fármacos antiarrítmicos, especialmente los de clase I y clase III, cuentan con un fuerte efecto proarrítmico. De hecho, la insuficiencia cardiaca es un factor de riesgo para desarrollar taquicardia ventricular helicoidal en los pacientes que reciben fármacos clase III como ibutilide, sotalol y dofetilide. Mientras que la amiodarona generalmente es considerada como menos proarrítmica que otros antiarrítmicos, y suele ser el medicamento preferido para el tratamiento de las arritmias ventriculares en los pacientes con insuficiencia cardiaca. No obstante, los estudios con amiodarona han mostrado resultados mixtos en cuanto a mortalidad y muerte súbita cardiaca[13, 360, 367-371].

Respecto al uso de amiodarona, las guías de insuficiencia cardiaca de la sociedad europea de cardiología del 2016, mencionan que aunque los primeros estudios mostraron una reducción en la mortalidad, los más recientes tras la introducción de betabloqueantes en el tratamiento habitual de los pacientes con insuficiencia cardiaca, no han demostrado que la amiodarona reduzca la mortalidad, por lo que este fármaco no se recomienda para prevención primaria de muerte súbita cardiaca en los pacientes con disfunción sistólica[32]. En cuanto a prevención secundaria, la amiodarona se puede utilizar en combinación con betabloqueantes, con la intención de suprimir las arritmias ventriculares sintomáticas, aunque esta puede afectar el pronóstico de manera adversa, especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca más severa[13, 32, 370]. Por lo tanto, se recomienda un manejo individualizado de este tipo de pacientes, contemplando las opciones de tratamiento disponibles.

Ablación con catéteres de radiofrecuencia

La ablación con radiofrecuencia puede ser un tratamiento efectivo para la taquicardia ventricular, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica e infarto previo. En estos casos las zonas de escara del borde endocárdico son sitios en los que frecuentemente se encuentran los circuitos reentrantes y donde la ablación suele ser propicia, siendo necesario el uso de catéteres con sensor de contacto para una mejor

estimación del tamaño de las escaras, reduciendo del margen de error por falta de contacto[372].

En la miocardiopatía dilatada no isquémica, el tratamiento de las arritmias ventriculares mediante ablación con catéter es más complejo, puesto que estos pacientes generalmente presentan una enfermedad miocárdica difusa, que da lugar a múltiples circuitos reentrantes tanto en endocardio como en epicardio[315]. Este sustrato más complejo hace que la ablación con catéteres sea menos efectiva en los pacientes con miocardiopatía dilatada. Por lo que se suele utilizar como tratamiento alternativo para aquellos casos en que no desean implantarse un desfibrilador, o que no se consideren candidatos para implante de desfibrilador.

Otra indicación importante de la ablación con radiofrecuencia en la miocardiopatía dilatada, es el manejo conjunto con implante de desfibrilador en pacientes con arritmias ventriculares frecuentes, con la finalidad de evitar múltiples choques.

También se ha descrito que en pacientes con historia de infarto a los que se les ha implantado un desfibrilador por prevención secundaria de muerte súbita, la ablación con catéteres puede ser efectiva de manera preventiva, reduciendo la incidencia de descargas[373].

Para los pacientes que presentan una taquicardia por reentrada rama-rama, la ablación con catéteres es el tratamiento de primera línea, puesto que las posibilidades de erradicar la arritmia son bastante altas. De hecho, las guías ESC del 2015 para el manejo de arritmias ventriculares y prevención de muerte súbita, hacen una recomendación IC para la realización de estudio electrofisiológico y ablación en pacientes con taquicardia ventricular por reentrada rama-rama[374].

Tratamiento quirúrgico

La ablación quirúrgica guiada por cartografía, es un tratamiento que ha demostrado efectividad en pacientes con taquicardia ventricular reentrante asociada a infarto del miocardio[375, 376], mientras que en pacientes con miocardiopatía difusa suele ser de poca utilidad.

Con el advenimiento de la ablación con catéteres que cuenta con tasas de éxito elevadas, y del uso de desfibriladores implantables, la ablación quirúrgica de taquicardia ventricular ha entrado casi en desuso, siendo muy pocos los casos que se someten a este procedimiento. No obstante, cuando se selecciona apropiadamente a los pacientes

y se realiza en centros con experiencia, la ablación quirúrgica alcanza excelentes porcentajes de éxito, que superan el 90% de casos libres de taquicardia ventricular, dentro de los cuales más de la mitad no precisó tratamiento antiarrítmico coadyuvante[377].

La ablación quirúrgica de taquicardia ventricular puede ser especialmente efectiva en pacientes cuya arritmia se asocia a un discreto aneurisma circunscrito.

Aunque los desfibriladores implantables tienen la capacidad de tratar los episodios de taquicardia ventricular con estimulación o descargas, y previenen de manera efectiva la muerte, no evitan los episodios subsecuentes de taquicardia ventricular. Por lo que, la cirugía puede ofrecer la curación de pacientes seleccionados, con efectividades incluso superiores a la ablación con catéteres, debido a la cantidad de tejido dañado al que se puede acceder quirúrgicamente[377].

Los avances en las técnicas de revascularización, el tratamiento médico y la reducción del tiempo de apertura de la arteria coronaria relacionada al infarto, han disminuido considerablemente la cantidad de pacientes que presentan grandes aneurismas y taquicardia ventricular monomórfica sostenida. Debido a este motivo, se ha dado una reducción importante del número de cirujanos y electrofisiólogos con experiencia en las técnicas quirúrgicas de ablación de taquicardia ventricular por enfermedad coronaria, lo que ha impedido que dicha técnica continúe su refinamiento y desarrollo. No obstante, dado su alto porcentaje de éxito en pacientes con insuficiencia cardíaca por cardiopatía isquémica con aneurisma relacionado a infarto, probablemente la ablación quirúrgica de taquicardia ventricular no entre en obsolescencia[377].

Desfibriladores automáticos implantables

La terapia con desfibrilador automático implantable ha demostrado ser efectiva en la prevención de muerte súbita por arritmias ventriculares, y se utiliza principalmente en pacientes con miocardiopatía e insuficiencia cardíaca.

Las guías de tratamiento de insuficiencia cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología publicadas en el 2016, hacen una recomendación IA para el implante de desfibrilador como prevención primaria de muerte súbita y de mortalidad global, en pacientes con miocardiopatía dilatada de origen isquémico, FEVI \leq 35% a pesar de tratamiento médico óptimo durante al menos 3 meses, clase NYHA II o III y expectativa de vida superior a un año, mientras que al mismo perfil de paciente, pero con miocardiopatía dilatada no isquémica, se le da una recomendación IB[32].

Es importante mencionar que hasta el momento, los estudios aleatorizados realizados con el implante de desfibrilador como prevención primaria en miocardiopatía dilatada no isquémica, han mostrado una tendencia a reducir la mortalidad global sin lograr diferencias significativas, mientras que, como era de esperarse, el desfibrilador reduce de manera significativa la muerte de origen arrítmico [13, 378, 379]. Solo tras la realización de meta-análisis se logra demostrar una reducción significativa de la mortalidad global, sin embargo, incluso en estos trabajos se menciona que las diferencias que existen entre los grupos respecto a tratamiento como el uso de betabloqueantes, pueden condicionar resultados más favorables en los pacientes a los que se les implantó un desfibrilador[380].

En cuanto a prevención secundaria, las guías de tratamiento de insuficiencia cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología publicadas en el 2016, hacen una recomendación IA de implante de desfibrilador para reducción del riesgo de muerte súbita y mortalidad de todas las causas, en pacientes que se han recuperado de una arritmia ventricular causante de inestabilidad hemodinámica, y que tengan una expectativa de vida superior a un año en buen estado funcional[32]. Por su parte, las guías para el manejo de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de muerte súbita cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología publicadas en 2015, dan el mismo nivel de recomendación (IA), para implante de desfibrilador en el mismo perfil de paciente, haciendo la especificación que debe ser en ausencia de causas reversibles o en las 48 h siguientes a un infarto de miocardio, y que el paciente esté recibiendo una terapia médica óptima crónica (IECA, betabloqueantes e inhibidores de aldosterona). Mientras que para los pacientes con taquicardia ventricular sostenida y estabilidad hemodinámica con FEVI conservada, la recomendación de implante de desfibrilador es IIa C (Tabla 12).

Recomendaciones para el uso de desfibrilador automático implantable en pacientes con insuficiencia cardiaca

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<p><i>Prevención secundaria</i> Se recomienda implantar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por todas las causas de los pacientes que se han recuperado de una arritmia ventricular causante de inestabilidad hemodinámica y tienen una esperanza de vida > 1 año en buen estado funcional</p>	I	A
<p><i>Prevención primaria</i> Se recomienda implantar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por todas las causas de los pacientes con IC sintomática (NYHA II-III) y FEVI ≤ 35% pese a recibir TMO ≥ 3 meses, siempre que su esperanza de vida sea significativamente > 1 año en buen estado funcional, y que además tengan:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cardiopatía isquémica (excepto si han sufrido un IM en los últimos 40 días; véase a continuación) - Miocardiopatía dilatada 	I	A
No se recomienda implantar un DAI durante los primeros 40 días tras el IM, ya que esta terapia en ese periodo no mejora el pronóstico	III	A
No se recomienda el tratamiento con DAI para pacientes en NYHA IV con síntomas graves y refractarios a tratamiento farmacológico, excepto si son candidatos a TRC, dispositivo de apoyo ventricular o trasplante cardiaco	III	C
Antes de la sustitución del generador, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente por un cardiólogo con experiencia, ya que los objetivos del tratamiento y las necesidades del paciente podrían haber cambiado	IIa	B
Se puede considerar el uso de un DAI portátil durante un tiempo corto o como tratamiento puente hasta el implante de un dispositivo para pacientes con IC y riesgo de muerte súbita	IIb	C

DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IM: infarto de miocardio; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: terapia de resincronización cardiaca.

Tabla 11. Recomendaciones para implante de desfibriladores de la Sociedad Europea de Cardiología en las guías de diagnóstico y tratamiento de insuficiencia cardiaca 2016[32] a Clase de recomendación, b Nivel de evidencia, c Referencias que respaldan las recomendaciones.

DAI para la prevención secundaria de la muerte súbita cardíaca y la taquicardia ventricular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda implantar DAI a pacientes con FV documentada o TV hemodinámicamente no tolerada en ausencia de causas reversibles o en las 48 h siguientes a un infarto de miocardio que están recibiendo terapia médica óptima crónica y tienen una esperanza razonable de supervivencia con buen estado funcional > 1 año	I	A	151-154
Se debe considerar la implantación de DAI a pacientes con TV sostenida recurrente (no en las 48 h siguientes a un infarto de miocardio) que están recibiendo terapia médica óptima crónica y tienen FEVI normal y una esperanza razonable de supervivencia con buen estado funcional > 1 año	IIa	C	Este panel de expertos
Para pacientes con FV/TV e indicación de DAI, se puede considerar la amiodarona cuando no se disponga de DAI, este esté contraindicado por razones médicas concurrentes o el paciente lo rechace	IIb	C	155,156

DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV: fibrilación ventricular; MSC: muerte súbita cardíaca; TV: taquicardia ventricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Tabla 12. Recomendaciones para implante de desfibriladores de la Sociedad Europea de Cardiología en las guías de manejo de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de muerte súbita cardíaca[374].

La indicación de implante de desfibrilador como prevención secundaria en los pacientes con insuficiencia cardíaca, se ha expandido rápidamente en los últimos 15 años. Esta situación se debe a que los resultados de los estudios se han implementado rápidamente en las guías de manejo y por ende en la práctica clínica diaria. Sin embargo, es importante recordar que el implante de este tipo de dispositivos conlleva una serie de riesgos entre los que se encuentra la infección, terapias o descargas inapropiadas, disfunción del dispositivo, complicaciones del procedimiento, e incluso un potencial efecto proarrítmico[364, 365]. Además, no todos los pacientes que cumplen

criterios para prevención secundaria presentarán una recurrencia arrítmica como causa de muerte. Por lo que se hace necesario desarrollar una mejor estratificación del riesgo, así como una reevaluación de las fortalezas y limitaciones de la evidencia que soporta el implante de desfibriladores[379].

Las indicaciones de las guías respecto a prevención secundaria, están basadas en los tres estudios aleatorizados realizados [*Antiarrhythmic drugs Versus Implantable Defibrillator* (AVID)[381], *Canadian Implantable Defibrillator Study* (CIDS)[382], y *Cardiac Arrest Study Hamburg* (CASH)[383]] en pacientes con parada cardíaca o arritmias ventriculares con compromiso hemodinámico o síncope, donde se comparó el implante de desfibrilador con fármacos antiarrítmicos, predominantemente amiodarona. Los resultados fueron consistentes, sin embargo, solo uno de ellos, el de mayor tamaño muestral (AVID), demostró una reducción de la mortalidad global, mientras que en el CIDS y CASH redujeron solo la muerte arrítmica, probablemente debido a que los fármacos antiarrítmicos utilizados tienen un efecto negativo en la sobrevida, como se menciona previamente en el apartado de tratamiento antiarrítmico. Por otro lado, parece relevante que en el estudio AVID los pacientes con desfibrilador recibieron betabloqueantes en una mayor proporción que el grupo de amiodarona, 38.1% vs 16% al alta hospitalaria y 11% al año de seguimiento, seguramente debido a bradicardia. De manera similar, en el estudio CIDS los pacientes del brazo con desfibrilador recibieron con mayor frecuencia betabloqueantes, aunque de manera menos pronunciada que en el AVID[382]. Esta situación puede haber condicionado mejores resultados para el grupo de desfibrilador, debido al conocido efecto positivo que tienen los betabloqueantes respecto a la sobrevida de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, en el brazo de implante de desfibrilador del estudio AVID, la proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III fue menor que en el grupo con antiarrítmicos (7 vs 12%)[381].

El meta-análisis resultante de la inclusión del total de pacientes de los tres estudios, llega a la conclusión de que el desfibrilador como prevención secundaria reduce la mortalidad global de manera significativa, confirmando así la tendencia que se observó en los estudios de manera individual, y proporcionando soporte a las recomendaciones actuales de las guías. Según los resultados, se logra una prolongación de vida de 4.4 meses y el efecto protector del desfibrilador parece estar presente hasta los primeros 4 años tras el implante. No obstante, cuando se realiza el análisis en relación a la función ventricular, los pacientes con FEVI > 35% a los que se les implantó un desfibrilador, no presentan diferencias significativas respecto al grupo de amiodarona[384]. De hecho, ya en el análisis del estudio AVID, se demostró

claramente que el beneficio del desfibrilador se restringía a los pacientes con FEVI entre 20 y 34%[381]. Por lo que las recomendaciones de las guías toman en cuenta la FEVI como estratificación del riesgo.

Por último, en las guías se menciona que el implante de desfibrilador como prevención secundaria es moderadamente coste efectivo, y su aceptación se ha generalizado por algunos años, no existiendo evidencia que sugiera realizar un cambio en las indicaciones. Aunque si se reconoce una serie de vacíos de evidencia científica, mencionando que ha pasado ya más de una década desde la publicación de los estudios aleatorizados en prevención primaria para pacientes con disfunción sistólica, y que tomando en cuenta que tanto el tratamiento médico como el perfil de pacientes actualmente ha cambiado, puesto que los enfermos son más añosos y con mayor comorbilidad, se hace necesario realizar nuevos estudios aleatorizados que evalúen a la población actual. Sin embargo, respecto a prevención secundaria, no se hace ninguna mención en cuanto a la falta de evidencia y, por lo tanto, respecto a la necesidad de nuevos estudios[374].

La publicación posterior de trabajos en los que se analiza diferentes subgrupos, como el caso de pacientes mayores, donde el beneficio del implante de desfibriladores se ve atenuado o nulificado por la edad o la comorbilidad[385, 386], hace que cada vez sea más imprescindible realizar una mejor estratificación del riesgo en los pacientes que pueden ser candidatos a implante de desfibrilador, con la intención de lograr el mayor beneficio a la medida de cada enfermo.

Dispositivos de asistencia ventricular izquierda y trasplante cardiaco

La taquicardia ventricular sostenida en pacientes con enfermedad cardiaca avanzada es una situación grave y potencialmente letal, sobre todo cuando esta se asocia a compromiso hemodinámico.

Los sistemas de asistencia circulatoria percutánea se pueden utilizar cuando un paciente presenta taquicardias ventriculares refractarias a tratamiento antiarrítmico, con una frecuencia e inestabilidad hemodinámica que dificulta la realización del procedimiento de ablación, ya que proporcionan soporte hemodinámico durante el procedimiento, permitiendo así realizar maniobras de encarrilamiento de la taquicardia, así como un mapeo más prolongado del sustrato y ablaciones más completas, que en su conjunto contribuyen a una mayor efectividad de la intervención[387, 388]. Desafortunadamente, es difícil alcanzar una curación mantenida o duradera de la taquicardia ventricular sostenida en los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.

Para los pacientes con muy alta carga de arritmias ventriculares, los dispositivos de asistencia ventricular pueden proporcionar un soporte circulatorio al ventrículo insuficiente, incluso cuando la duración de las taquicardias es prolongada. Por este motivo, la asistencia ventricular de implantación quirúrgica, se ha utilizado para estabilizar a los pacientes en tormenta arrítmica y cardiomiopatía avanzada[389, 390]. Dicha intervención previene episodios subsecuentes de taquicardia ventricular mediante la descarga de trabajo del ventrículo izquierdo, cumpliendo también el papel de puente para trasplante cardiaco[391].

Se han publicado casos de pacientes a los que se les ha implantado un dispositivo de asistencia ventricular y posteriormente presentan taquicardia ventricular. En esta situación el dispositivo sirve para también para dar soporte hemodinámico a un potencial mapeo y ablación exitosa[392, 393].

En aquellos casos en los que se presentan taquicardias ventriculares recurrentes sintomáticas, refractarias a tratamiento médico, implante de desfibrilador, ablación con catéteres y cirugía de taquicardia ventricular, se debe considerar evaluar la posibilidad de trasplante cardiaco[394].

Modulación del sistema nervioso autonómico

Como se describe previamente, la insuficiencia cardiaca se asocia a una disfunción del sistema nervioso autonómico, que predispone a estos pacientes para el desarrollo de arritmias ventriculares. Para el manejo de dichas arritmias, además utilizar medicamentos que regulan el sistema autonómico, también se tiene la opción de hacer intervenciones quirúrgicas e implantar dispositivos que actúan a este nivel.

La simpatectomía cardiaca izquierda es un procedimiento quirúrgico establecido para el tratamiento de pacientes con síndrome de QT largo y arritmias ventriculares refractarias, así como de canalopatías arritmogénicas. Recientemente se ha demostrado su efectividad en pacientes con cardiomiopatía[395-397]. La técnica consiste en reseca la mitad inferior del ganglio estrellado izquierdo y los ganglios torácicos 2 a 4, con el objetivo de disminuir el aporte adrenérgico al miocardio ventricular izquierdo. El resultado es una adecuada denervación sin un síndrome de Horner significativo, puesto que la mayor parte de la inervación simpática del ojo proviene de la parte superior del ganglio estrellado. Estudios recientes han demostrado que la simpatectomía cardiaca izquierda puede tener resultados beneficiosos en los pacientes con insuficiencia cardiaca, independientemente de su efecto en las arritmias ventriculares[398]. La simpatectomía percutánea del ganglio estrellado y el bloqueo o

ablación simpática torácica, también han sido utilizadas en las taquicardias ventriculares refractarias, con el beneficio de ser menos invasivas[399-401].

La estimulación del nervio vago es un procedimiento que también ha demostrado tener efecto protector en el tratamiento de las arritmias ventriculares. Incluso, existen estudios preclínicos que sugieren que este tratamiento puede tener un efecto positivo en la mejoría de la insuficiencia cardiaca[402, 403]. Varios trabajos en animales han demostrado que la estimulación del nervio vago reduce la incidencia de arritmias ventriculares en cardiomiopatía e insuficiencia cardiaca[404, 405]. Además, se han publicado estudios recientes en humanos, que sugieren que la estimulación del nervio vago es segura y factible para pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, y que puede mejorar la calidad de vida, e incluso la función ventricular izquierda[406]. Sin embargo, los estudios multicéntricos aleatorizados que han evaluado esta técnica [*Increase of Vagal Tone in Heart Failure* (INOVATE-HF) y *NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure* (NECTAR-HF)], no lograron demostrar una reducción tanto en hospitalizaciones como en mortalidad por insuficiencia cardiaca[45, 46].

1.5 Aumento de las presiones intraventriculares y su efecto electrofisiológico. Retroalimentación mecanoeléctrica.

El aumento de la presión en las cavidades cardiacas es una condición relativamente frecuente en las distintas cardiopatías estructurales primarias o secundarias, aunque también se puede presentar en ausencia de cardiopatía, por descompensaciones agudas que el corazón es incapaz de subsanar, o en individuos con corazones sanos bajo situaciones de estrés[407, 408].

La elevación de las presiones intracavitarias suele producir una serie de reacciones que tienen efecto a distintos niveles, y cuyas manifestaciones dependen de la cavidad involucrada y del tiempo durante el cual la presión permanece aumentada. La insuficiencia cardiaca es una de las expresiones clínicas más frecuentes del aumento de la presión intraventricular, constituyendo causa y efecto de una serie de mecanismos compensadores que finalmente se convierten en deletéreos, con la consecuente progresión de la enfermedad y el desarrollo de un mayor riesgo arrítmico. No obstante, más allá de la insuficiencia cardiaca, existen otro tipo de alteraciones que se pueden dar en corazones sanos o patológicos, en las que las presiones de las cavidades se encuentran elevadas de manera aguda, o crónica con posibilidad de agudizaciones, dando lugar a trastornos en el comportamiento eléctrico del corazón, que pueden producir desde extrasístoles aisladas, hasta remodelado eléctrico y tisular, afectando tanto a los ventrículos como las aurículas.

En esta sección nos enfocaremos en los efectos electrofisiológicos del aumento de la presión intraventricular izquierda.

Se sabe que la elevación de la presión intraventricular izquierda originada por el incremento en la precarga o la poscarga, así como por la disminución de la distensibilidad[220], produce un aumento del estrés parietal con riesgo de desequilibrio de la poscarga, hipoperfusión subendocárdica episódica, aumento del consumo de oxígeno, incompetencia mitral funcional, mayor sobrecarga hemodinámica, empeoramiento de los mecanismos de activación compensatorios, activación de expresión génica por mala adaptación, y activación inadecuada de vías de transducción de señales por mala adaptación, derivando en un remodelado anatómico y eléctrico del ventrículo izquierdo. Las causas e interacciones de esta cascada de eventos desencadenados por el aumento de la presión intraventricular, son de carácter complejo, y sus mecanismos continúan siendo objeto de investigación.

Desde hace años, se ha detectado la asociación entre el aumento de la presión y una mayor predisposición a la presencia de arritmias. De hecho, existen trabajos en

los que se ha observado un incremento del riesgo arrítmico tras el aumento de la presión intracavitaria. En las aurículas por ejemplo, las presiones elevadas pueden aumentar la carga de despolarizaciones y favorecer la presencia de fibrilación auricular[409-412], mientras que en el ventrículo, se ha descrito un aumento en la inducción de arritmias tanto en corazones aislados[413], como en modelos animales[414], e incluso en pacientes portadores de desfibrilador[11].

Por su parte, estudios en humanos han demostrado una correlación directa entre el volumen telediastólico ventricular izquierdo y la prevalencia de arritmias ventriculares en pacientes con disfunción ventricular izquierda.[310] Asimismo, las situaciones que frecuentemente se asocian a incrementos agudos de las presiones intraventriculares, como el deterioro progresivo de la insuficiencia cardíaca y sus correspondientes agudizaciones, o situaciones de taquimiocardiopatía entre otras, pueden por si mismas favorecer la presencia de arritmias[9, 10].

Además, recientemente se ha publicado un estudio en pacientes con insuficiencia cardíaca, que resalta el importante rol pro-arrítmico que tienen los incrementos agudos de las presiones intraventriculares, demostrando que el riesgo de presentar taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, es el doble en días que el sujeto presenta incrementos agudos de las presiones intraventriculares, comparado con sus propios promedios habituales [11]. Los resultados parecen confirmar datos observados en otro estudio, donde se demostró que la caída de la impedancia torácica como medición indirecta de sobrecarga de volumen, se asocia con la presencia de arritmias ventriculares malignas[415].

Estos importantes hallazgos nos llevan a la búsqueda de los mecanismos mediante los cuales la presión intraventricular elevada puede producir un aumento del riesgo arrítmico, a sabiendas de que se trata de un factor más en el complejo entramado de la arritmogénesis cardíaca, que pudiera actuar de manera independiente tanto de corazones “sanos” como patológicos.

El corazón es un órgano dinámico que se caracteriza por tener la capacidad de modificar sus propiedades eléctricas, mecánicas, metabólicas y estructurales, ajustándose a las demandas y al entorno mecánico. En este contexto cabe resaltar, que el aumento de la presión intraventricular izquierda implica un estímulo mecánico de estiramiento del miocardio, cuyos efectos pueden ser de carácter inmediato, como la respuesta mediada por canales mecanosensibles de acción rápida, agudos como el edema agudo pulmonar, o crónicos con manifestaciones a largo plazo como la hipertrofia y dilatación miocárdica.

El efecto de los estímulos mecánicos agudos y cónicos en el corazón, ha sido motivo de estudio a lo largo de años, con un amplio abanico que va desde la comunicación de casos de muerte súbita por impacto precordial en el siglo XIX[416, 417], hasta la investigación de alteraciones a nivel génico inducidas por estímulos mecánicos[418].

El entorno mecánico tiene la capacidad de influenciar en las propiedades electrofisiológicas de la célula miocárdica, y este hecho que se ha demostrado en diferentes situaciones con estudios de estrés mecánico cardiaco. El fenómeno mediante el cual los diferentes factores del entorno mecánico influyen en el comportamiento eléctrico tisular, se le llama retroalimentación mecanoeléctrica[419, 420]. Dicho termino fue acuñado en 1967 por Kaufmann y Theophile tras el estudio de la respuesta de las fibras Purkinje al estiramiento[421].

Se cree que la retroalimentación mecanoeléctrica juega un importante papel en la fisiopatología de las arritmias cardíacas, especialmente en situaciones patológicas.

En el *flutter* auricular por ejemplo, se ha demostrado una correlación estrecha entre la presión auricular y la longitud de ciclo del circuito, con variaciones del intervalo auricular en relación a la activación ventricular que condiciona un aumento de la presión intraauricular[422].

En la insuficiencia cardíaca el miocardio se encuentra sometido a situaciones de dilatación y estrés, principalmente en los episodios agudos, pero también de manera sostenida en la enfermedad crónica. Dicho estrés parietal parece influenciar directamente en la fisiopatología de la enfermedad, y se encuentra potencialmente asociado al remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardíaca[4-8, 22-25].

Incluso se ha llegado a publicar la observación de una reversión significativa de la prolongación del QT, típicamente observada en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, mediante la descarga mecánica del ventrículo izquierdo con un dispositivo de asistencia ventricular.[311] Lo que confirma el importante efecto que puede tener el estiramiento por incremento de presiones intraventriculares, en las propiedades electrofisiológicas del tejido cardíaco.

Recientemente, Sutherland publica una exquisita discusión sobre los hallazgos de un trabajo experimental realizado por su grupo, en el que se observa una asociación entre la deformación mecánica post-sistólica regional (septo basal y apical) del ventrículo izquierdo como resultado del aumento agudo de la presión sistólica, y la inducción de posdespolarizaciones provenientes de esa zona, capaces de producir

extrasístoles y salvas ventriculares, que de presentarse en condiciones de sustrato arrítmico, podrían ser capaces de inducir una arritmia ventricular letal[423].

1.5.1 Efecto del aumento de la presión intraventricular en la electrofisiología tisular

El grueso de los trabajos realizados sobre el aumento de la presión intraventricular y su estímulo mecánico, se han enfocado en el estudio de sus efectos a mediano y largo plazo, con el objetivo de buscar estrategias que permitan prevenir o tratar el conocido efecto deletéreo de los mismos, especialmente en cuanto a remodelado anatómico y fibrosis se refiere.

Sin embargo, para entender el proceso mediante el cual los cambios mecánicos pueden dar lugar a la presencia de arritmias, también es importante considerar la secuencia de excitación-contracción y la retroalimentación mecanoeléctrica que acopla la actividad eléctrica y la función mecánica en el tejido cardíaco. Estas interacciones juegan un importante papel en la regulación eléctrica de la función cardíaca, ante la presencia de cambios del entorno mecánico.

Durante la contracción normal del corazón, los procesos mecanosensibles constituyen un componente implícito de la actividad cardíaca, mientras que en condiciones patológicas o durante perturbaciones mecánicas, los mecanismos activados por estiramiento pueden alterar ambos procesos y contribuir a los cambios electrofisiológicos locales y globales[424].

La retroalimentación mecanoeléctrica puede tener efectos a muy corto plazo o casi instantáneos en la respuesta electrofisiológica, mientras que simultáneamente va generando respuestas a mediano plazo como la modulación de la contractilidad, o a largo plazo como los cambios en la expresión génica con remodelado celular y tisular.

Se han realizado estudios que buscan o intentar aclarar el posible efecto electrofisiológico que produce el estímulo mecánico del estiramiento por aumento de la presión intraventricular. La mayoría de ellos llevados a cabo a nivel celular o con técnicas de estiramiento en tejido miocárdico aislado, mientras que una menor proporción ha sido realizada con modelos de corazones enteros aislados.

En términos generales, los estudios con tejido aislado ha encontrado que el estiramiento mecánico miocárdico produce una disminución en la duración del potencial de acción y por lo tanto una reducción del periodo refractario efectivo, con inducción de posdespolarizaciones asociadas al flujo anormal del calcio intracelular[424, 425].

Por su parte, los escasos trabajos de laboratorio realizados con corazones aislados, han demostrado que la respuesta electrofisiológica al estiramiento cardíaco es compleja y en general se encuentra determinada por la magnitud y velocidad de

deformación, así como por el momento en el que se realiza el estímulo mecánico respecto a la dinámica del potencial de acción. La mayoría de los resultados de este tipo de trabajos son de difícil interpretación, y en algunos casos llegan a ser discordantes. A continuación, se describe aquellos de mayor relevancia.

En 1989, Calkins et al publican un trabajo realizado con corazones aislados de perro sin cardiopatía, a los que se les produjo un aumento del volumen telediastólico ventricular izquierdo mediante inflado con balón, observando un ligero aumento en el tiempo de activación y una disminución del periodo refractario efectivo. No obstante, los autores concluyen que, en este modelo animal, las alteraciones en la carga del volumen ventricular izquierdo produjeron mínimas modificaciones electrofisiológicas de poca importancia arritmogénica y fisiológica, lo que atribuyen al hecho de que se trataba de corazones sanos, sin alteraciones patológicas[426]. Dos años después, el mismo grupo encuentra que la sobrecarga ventricular izquierda por oclusión aórtica transitoria, en un modelo de perro *in-vivo*, produce una leve disminución en la duración del potencial de acción, con escasa inducción de ectopia ventricular, mayormente asociada a la sobrecarga aguda[427].

En la misma época, Hansen et al publican un trabajo con corazones de perro aislados, en el que se observó que el estiramiento ventricular izquierdo por sobrecarga de volumen, es capaz de desencadenar contracciones ventriculares prematuras y en ocasiones dupletes o salvas de taquicardia ventricular[428].

Pocos años después, Zabel et al realizan un estudio en corazones de conejo sin cardiopatía, perfundidos con sistema Langendorff, a los que se les incrementó la presión intraventricular mediante el inflado de un balón intracavitario, llegando a una media telediastólica de 34 mmHg. Los datos fueron recogidos durante estimulación, con la información obtenida de 5-6 electrodos epicárdicos distribuidos en ambos ventrículos y uno endocárdico en ventrículo derecho. El trabajo demuestra que, el aumento de la presión intraventricular produce una reducción significativa de la duración del potencial de acción y el periodo refractario efectivo, con aumento en la dispersión de la repolarización y de los tiempos de activación entre los electrodos. Sin embargo, aunque estos parámetros sugieren un sustrato arritmogénico, no se realiza el análisis de la inducibilidad arrítmica, aunque si se menciona el desencadenamiento de extrasístoles ventriculares, dupletes y ocasionales salvas de taquicardia ventricular, sin mayores especificaciones[10].

En otro trabajo en corazón de conejo donde el ventrículo derecho y las capas endocárdicas del ventrículo izquierdo fueron destruidas mediante congelación, con la

finalidad de estudiar el epicardio en un espesor de 1mm a través de 248 electrodos, se encontró que el aumento de presión intraventricular con inflado de balón, producía una disminución del periodo refractario efectivo, sobre todo con frecuencias de estimulación altas, sin modificar la velocidad de conducción transversal o longitudinal. La ausencia de disminución en la velocidad de conducción en este estudio, talvez se puede atribuir a una mayor rigidez de la pared ventricular inducida por la crioablación[9].

En 2003 Sung et al publican un trabajo realizado ya con mapeo óptico en corazón de conejo aislado sin cardiopatía, en el que se evalúa los efectos electrofisiológicos del aumento de la presión intraventricular izquierda, llevada a 30mmHg mediante el inflado de un balón intracavitario. Los resultados obtenidos fueron, un incremento en los tiempos de activación, con la correspondiente disminución significativa en la velocidad de conducción en superficie, disminución de la duración del potencial de acción, pero sin cambios en la dispersión de la repolarización[429]. No obstante, es importante mencionar que este estudio utilizó butanediona monoxima como desacoplador mecánico para estabilizar el corazón durante la filmación, fármaco que posteriormente ha demostrado tener efectos electrofisiológicos importantes que pueden alterar los resultados[430-432].

También se ha observado que el estrés parietal inducido por el aumento de las presiones intraventriculares, disminuye el umbral de fibrilación ventricular, así como su intervalo fibrilatorio, con un aumento en la dispersión, incrementando la heterogeneidad regional, y la complejidad de la fibrilación ventricular[433, 434]. Dichos cambios pueden favorecer el mantenimiento de las arritmias reentrantes

Por otro lado, un trabajo realizado en un modelo de perros con miocardiopatía dilatada, donde esta enfermedad estructural produjo una prolongación significativa de la refractariedad y de la repolarización, encontró que dichas alteraciones electrofisiológicas se hicieron aún más notorias cuando se produjo una sobrecarga de volumen, y que posteriormente no se lograron revertir a pesar de la reducción de la carga mediante normalización de la presión arterial con un vasodilatador intravenoso[309]. El mecanismo mediante el cual la sobrecarga de volumen produce una mayor prolongación en la duración del potencial de acción y de la refractariedad, no queda claro en este modelo.

Por su parte, Narayan et al han demostrado que el estiramiento ventricular izquierdo por sobrecarga de volumen en el corazón de perro, incrementa la alternancia de la onda T y disminuye la frecuencia cardiaca en la que aparece dicha alternancia[435], lo que sugiere que el aumento de volumen pudiera facilitar la

inestabilidad eléctrica, puesto que en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica, la alternancia eléctrica ha demostrado aumentar el riesgo de muerte súbita.

En humanos, la evidencia es aún más reducida y por lo general ha sido obtenida con mediciones de parámetros indirectos. A nivel auricular se ha descrito una disminución en la velocidad de conducción asociada al estiramiento auricular[412, 436, 437]. En el ventrículo, la oclusión transitoria de la aorta durante cirugía cardiaca puede producir una disminución de la duración del potencial de acción, o inducir extrasístoles ventriculares cuyo origen se encuentra en las zonas de activación más tardía durante estimulación[438]. De la misma forma, la obstrucción aguda del tracto de salida del ventrículo derecho por valvuloplastia pulmonar, ha demostrado producir una reducción del potencial de acción e inducir extrasístoles[439]. También se ha publicado el aumento de la dispersión del intervalo QT, asociado al estiramiento ventricular tras disociación AV en portadores de marcapasos[440]. O una disminución de la dispersión de la repolarización en electrocardiograma, tras la reducción aguda de la presión intraventricular izquierda por valvuloplastia o angioplastia de pacientes con estenosis valvular aórtica o coartación aórtica severa[441]. Por otro lado, se ha observado que los pacientes respondedores a la resincronización cardiaca, en los que se logra una reducción >15% del volumen telesistólico ventricular izquierdo a los 6 meses, presentan una disminución de la duración del potencial de acción local, mientras que los no respondedores mantienen una duración prolongada del potencial de acción, propia de la insuficiencia cardiaca.[442] Este hallazgo, seguramente se deba más a una mejoría en el remodelado del tejido miocárdico, que a la mera reducción de la presión intraventricular, sobre todo porque se trata de una evaluación a largo plazo, sin relación con los cambios agudos.

Por lo tanto, aunque en el terreno clínico se ha detectado que el aumento de las presiones intraventriculares favorece la presencia de arritmias, los resultados de los estudios experimentales realizados con corazones de modelos animales, y observacionales en humanos, arrojan resultados que lejos de ser homogéneos, en ocasiones pueden llegar a resultar completamente discordantes, en cuanto al efecto electrofisiológico del estiramiento parietal agudo se refiere.

1.5.2 Mecanismos de retroalimentación mecanoeléctrica

En el corazón, la actividad eléctrica y la función mecánica se encuentran profundamente entrelazadas. Bajo condiciones normales, la activación eléctrica y la repolarización miocárdica garantizan una contracción y relajación cardíaca óptimas. Y este, es precisamente el mejor ejemplo de acoplamiento mecano-eléctrico.

La retroalimentación mecanoeléctrica, mecanismo mediante el cual la deformación mecánica del corazón induce cambios en la electrofisiología cardíaca, ha sido objeto de estudio desde hace más de 50 años. Sin embargo, el conocimiento que se tiene en la actualidad de los mecanismos de retroalimentación mecanoeléctrica, ha sido obtenido casi exclusivamente de estudios animales, trabajos *in vitro*, e incluso de desarrollos teóricos basados en modelos *in silico*.

En términos generales, se sabe que la retroalimentación mecanoeléctrica puede exacerbar el sustrato arritmogénico, siendo capaz de inducir potenciales desencadenantes arrítmicos, de especial importancia en el contexto de patología estructural. Sin embargo, a pesar de las investigaciones realizadas en distintos niveles[423, 427, 443-448], todavía no se conoce el verdadero papel y los mecanismos exactos mediante los cuales el estímulo o los estímulos mecánicos inducen o favorecen en el desarrollo de arritmias.

En pacientes con cardiopatía estructural o anomalías funcionales, la deformación mecánica del tejido cardíaco puede provocar un nivel anormal de estiramiento cardíaco, de manera aguda o crónica. El estiramiento miocárdico tiene la capacidad de modular la dinámica electrofisiológica.

A nivel miocárdico, los mecanismos de retroalimentación mecanoeléctrica puede producir flujos catiónicos transmembrana a través de canales activados por estiramiento, que modulan el potencial de membrana celular[449]. La modificación del potencial de membrana altera la morfología y duración del potencial de acción auricular y ventricular, favoreciendo la presencia de despolarizaciones activadas por estiramiento. Como consecuencia, el riesgo de presentar arritmias ventriculares se puede ver incrementado. [410]

Actualmente, se conocen mecanismos subyacentes a los efectos del estiramiento ventricular, que funcionan como sensores mecánicos con potencial relevancia en la respuesta de retroalimentación mecanoeléctrica aguda. Entre el diverso grupo de sensores mecánicos de acción rápida se encuentran enzimas como las quinasas mecanosensibles, elementos estructurales de moléculas como las proteínas de unión transmembrana o del citoesqueleto, dominios de membrana como las

caveolas, ensamblajes complejos como el entramado de filamentos contráctiles y los discos Z, y de particular interés, los mecanismos de movimiento iónico solventados por los canales activados mecánicamente[7].

1.5.3 Canales mecanosensibles

La activación de canales sensibles a estrés parietal, es uno de los mecanismos de mayor interés involucrados en el fenómeno de retroalimentación mecanoeléctrica.

Este tipo de canales pueden funcionar como sensores o efectores de la respuesta mecanoeléctrica, y cuentan con una capacidad de activación rápida que les permite actuar en milisegundos. Se encuentran embebidos en la membrana celular y convierten el estímulo mecánico en señales eléctricas y bioquímicas a través de la tensión de membrana en plano, la curvatura o grosor de membrana, y de interacciones entre proteínas y matriz. Sus efectos a nivel celular son múltiples, afectando a una amplia variedad de procesos celulares.[7]

Los canales mecanosensibles se describen por primera vez en músculo esquelético de pollo por Guharay y Sachs en 1984[450]. Cuatro años más tarde Craelius et al, publican el primer registro de estos canales en miocardio de mamífero[451]. Desde entonces, se han identificado ya las corrientes activadas por estrés de todas las células, y la actividad de canales únicos en un amplio rango de células cardíacas, incluyendo los miocitos auriculares, fetales y ventriculares del adulto, al igual que de células cardíacas no miocíticas. Actualmente se conoce un número creciente de canales mecanosensibles, de los cuales la mayoría se expresan y actúan en el corazón.[7]

La posibilidad de que el bloqueo selectivo de canales mecanosensibles pudiera tener un efecto positivo en el tratamiento y prevención de ciertas alteraciones del ritmo cardíaco inducidas mecánicamente, he hecho que en los últimos años se intensifique su estudio.

En este sentido, Peyronnet et al[7] realizan una revisión completa de los canales mecanosensibles en el corazón, destacando el papel de los mismos en el mantenimiento de las arritmias ventriculares. Con este fin los clasifican en canales activados mecánicamente (CAM) y canales modulados mecánicamente (CMM), los primeros son de exclusiva activación mecánica, mientras que los segundos tienen activaciones mixtas o se activan por otras vías y el estímulo mecánico potencia su efecto.

Todos los **canales activados por voltaje** como el de **potasio, calcio y sodio son CMM**, y su modulación mecánica consiste en la reorganización conformacional de la proteína del canal mediante el aumento de la tensión de membrana inducido por el estiramiento. No obstante, aún no se conocen los cambios conformacionales precisos en la mayoría de este tipo de canales iónicos.

Otra variedad de **CMM** son los **activados por ligandos**, de los cuales el más destacado es el canal sarcolémico K_{ATP} . Este canal de **K⁺ inactivado por ATP** (adenosín trifosfato) se descubrió en los miocitos cardiacos a principios de los 80s y se encuentra ampliamente expresado en los cardiomiocitos auriculares y ventriculares. En condiciones metabólicas normales, los canales K_{ATP} se encuentran inactivos. Sin embargo, cuando los niveles de ATP disminuyen, las posibilidades de apertura bajo el efecto del estiramiento aumentan. Se cree que estos canales se activan por la tensión de la bicapa local, que a su vez está influenciada por el citoesqueleto. [452] En situaciones de isquemia donde el ATP es deficitario, los canales K_{ATP} pueden tener un efecto protector. Además, también están presentes y activos en los fibroblastos, lo que sugiere su posible efecto de pre/post-acondicionamiento en otras células cardiacas a parte de los miocardiocitos. Al igual que en otros tipos de canales de K^+ , la apertura de los K_{ATP} favorece la re/hiperpolarización, sin embargo, aunque esto pudiese tener un efecto benéfico previniendo al activación de las células en reposo, también ocasiona un acortamiento en la duración del potencial de acción y por lo tanto de su periodo refractario, favoreciendo el sustrato para génesis de arritmias reentrantes.[7]

Existe un tipo de **canales activados por volumen**, que inicialmente se consideraron CAM y ahora se sabe que su respuesta al aumento de volumen es bastante lenta, con tiempos que van desde segundos a minutos, por lo que existen dudas razonables para pensar que este tipo de canales sean realmente modulados por el estímulo mecánico, y seguramente carezcan de efecto sobre la retroalimentación mecanoeléctrica aguda del latido a latido.[453]

Los CAM junto con los sistemas de fototransducción, representan uno de los sensores más rápidos del sistema biológico, sin embargo, a pesar de su efecto inmediato, también contribuyen a diferentes mecanismos en un amplio rango de escalas de tiempo, que van desde los milisegundos como la activación mecánica durante un latido, hasta la evolución en años como la ontogenia, cardiopatías crónicas o el envejecimiento, pasando por cambios en segundos por las variaciones de la precarga con la respiración, o variaciones circadianas por la actividad física.[7]

El prototipo de los CAM es el **canal activado por estiramiento (CAE)**, ya que su probabilidad de apertura incrementa en respuesta directa a la deformación de la membrana. De hecho, existe evidencia de que las fuerzas de la bicapa lipídica son un estímulo suficiente para activar los CAE. No obstante, solo una pequeña parte de los canales ha sido evaluada en este sentido debido a las dificultades técnicas que existen para purificar y producir canales funcionales reconstituidos en bicapas lipídicas puras,

además de que muchos de los CAE requieren proteínas de unión y del citoesqueleto, al igual que posibles factores solubles o mensajeros para su activación. Para entender la activación mecánica de los CAE, es necesario conocer su estructura. Por el momento, se ha logrado identificar la estructura en resolución atómica de algunos de ellos, como MscL, MscS, TRAAK, Piezo 1, y Big K⁺. [7]

La mayoría de los CAE descritos hasta ahora han sido obtenidos del sarcolema, puesto que la membrana celular es la parte más accesible de la célula, sin embargo, existe otro tipo de CAE no sarcolémicos o internos, como los del retículo sarcoplásmico y de otros organelos.

Entre los **CAE internos** se encuentran los relacionados al manejo del calcio en las células cardiacas, como en el caso de los relacionados a la liberación Ca²⁺ por el retículo sarcoplásmico ante la estimulación mecánica aguda. Esta liberación de Ca²⁺ producida por el estiramiento puede afectar el intercambio de membrana de Na⁺/Ca²⁺ y desencadenar latidos ectópicos, particularmente en células enfermas ya sobrecargadas de Ca²⁺. También existen los canales K_{ATP} mitocondriales que contribuyen al pre y post-condicionamiento isquémico, manteniendo la producción de ATP durante los episodios de hipoxia, y cuya respuesta al estímulo mecánico aún está en fase de estudio, y pendiente de aclarar si pertenecen más bien al grupo de los CMM [454]. Por último, es esperable que la membrana nuclear cuente también con canales sensibles al estímulo mecánico, puesto que es susceptible de deformaciones con la aplicación de fuerzas mecánicas [455, 456].

Así mismo, se debe considerar que el resto de las células cardiacas no miocárdicas, como fibroblastos, células endoteliales e intersticiales, también poseen canales sensibles al estímulo mecánico, y por lo tanto participan en la retroalimentación mecanoeléctrica con potencial influencia en la génesis de arritmias cardiacas.

Con la finalidad de facilitar la comprensión y estudio de los diferentes **CAE**, Peyronnet et al, dividen estos canales **de acuerdo a su selectividad iónica**, clasificándolos en **selectivos de potasio (CAE_K)** y **no selectivos de cationes (CAE_{NS})**.

Los CAE_K producen una corriente rectificadora de salida que en condiciones normales ayuda a la repolarización y a la estabilidad diastólica, mientras que, en situaciones de estrés parietal puede acortar el potencial de acción reduciendo el periodo refractario hasta el grado de ser pro-arrítmicos. Entre los CAE_K encontrados en el corazón se encuentran el K_{ATP}, TREK-1, TRAAK y BK. [7, 418]

Los CAE_{NS} se encuentran aún en fase de investigación y pendiente de determinar su verdadero papel en la respuesta al estrés parietal.

El conocimiento que se tiene de los CAE respecto a su participación en enfermedades cardíacas crónicas es limitado, sin embargo, estos canales han sido implicados en el desarrollo de hipertrofia en la insuficiencia cardíaca.[457] No obstante, es difícil identificar con precisión la cadena de eventos causales que llevan a la hipertrofia en las enfermedades crónicas. Lo que sí parece más claro o menos complejo, es la proyección de la actividad de los CAE a niveles celular y tisular, durante la inducción de cambios agudos en la electrofisiología miocárdica por estiramiento.

Como se menciona previamente, los CAE_K tienden a hiperpolarizar el potencial de membrana en reposo ya que su potencial reverso es más negativo que el de reposo, mientras que los CAE_{NS} que tienen un potencial reverso de entre 0 y -20 mV, pueden despolarizar la membrana en reposo si existe un flujo de corriente de suficiente magnitud. De manera interesante, todos los cambios que se han reportado en el potencial de reposo de los miocardiocitos inducidos por estiramiento, involucran a la repolarización, incluyendo aquellos que desencadenan un potencial de acción[446]. Por lo tanto, la despolarización de una membrana en reposo se puede explicar por la acción de los CAE_{NS}, pero no por los CAE_K, ya que estos últimos normalmente no determinan los patrones de la respuesta electrofisiológica aguda a la estimulación mecánica diastólica[7].

Durante el potencial de acción la situación se vuelve más compleja, ya que el momento en el que se produce el estímulo mecánico requiere un análisis aún más detallado. Cuando la célula miocárdica se despolariza, los SAC_K continúan teniendo un efecto re o hiperpolarizante, mientras que los SAC_{NS} lo harán solo mientras el potencial de membrana se encuentre por encima de su potencial reverso, es decir por encima de 0 a -20mV. Como consecuencia, la activación de los SAC_{NS} acortará la duración del potencial de acción durante la porción inicial de la repolarización, pero en caso de que continuasen activos durante la fase tardía de repolarización, podrían dar lugar a una prolongación del potencial de acción, e incluso a posdespolarizaciones. En la Figura 6 se ejemplifica el efecto que puede tener el estiramiento en el potencial de acción mediante su acción sobre los SAC_K y SAC_{NS}. De hecho, se ha publicado que el estiramiento es capaz de inducir un comportamiento de posdespolarizaciones precoces y tardías[447]. Además, estas despolarizaciones se suelen presentar si el estímulo mecánico del estiramiento se realiza al final de la repolarización[458].

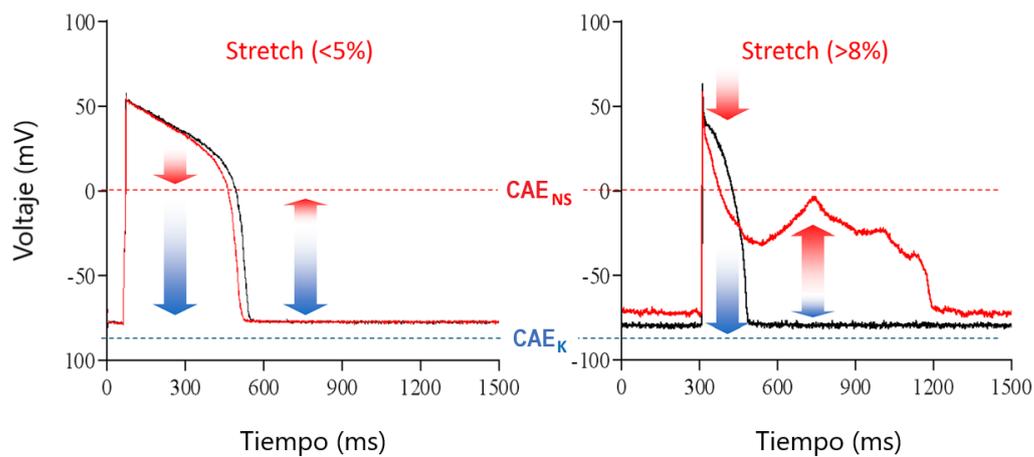


Figura 6. Efecto del estiramiento sobre el potencial de acción (PA) de la célula miocárdica. En la imagen de la izquierda se representa el PA miocárdico en condiciones normales de estiramiento moderado, mientras que en la derecha se puede observar los efectos que tiene el estiramiento anormalmente elevado sobre el PA miocárdico. Los PA obtenidos bajo estiramiento se muestran en rojo y los controles en negro. Las flechas rojas indican la posible contribución de los CAE_{NS} (canal activado por estiramiento no selectivo de cationes) en el PA y las azules el potencial efecto de los CAE_K (canal activado por estiramiento selectivo de potasio). Traducido de Khol et al [459]

La dependencia de tiempo de los efectos del estiramiento en la electrofisiología celular, afecta también la proyección desde el nivel celular al tejido miocárdico y del órgano en su conjunto, puesto que tanto la activación eléctrica como la repolarización se caracterizan por un comportamiento en forma de onda a lo largo del corazón. Lo que significa que el electrocardiograma ofrece una referencia de caracterización de los eventos locales inherentemente limitada al tiempo.

1.5.4 Relevancia clínica de los canales activados por estiramiento

Una de las pocas cosas que se sabe con total certeza respecto a los CAE, es que su activación sustenta el incremento de la frecuencia de descarga espontánea del nodo sinusal inducido por estiramiento, independientemente del estímulo neuronal.[460]

Es posible que en condiciones de normalidad el papel de los CAE esté relacionado a la autorregulación del comportamiento contráctil, mediante mecanismos inducidos por estiramiento como los ajustes del flujo de Ca^{2+} trans-sarcolema, conservación del Ca^{2+} intracelular a través del influjo de Na^+ , y/o la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico.[7] Cualquiera de estos mecanismos puede contribuir a los ajustes agudos y mantenidos de la contractilidad para la adaptación del corazón a su entorno mecánico, mientras que los efectos electrofisiológicos pudieran ser más bien secundarios.

No obstante, sí que se ha demostrado la participación de los CAE en escenarios clínicos relevantes, que van desde la génesis de las arritmias, hasta el mantenimiento y terminación de las mismas.

Como se ha mencionado previamente, el **estiramiento agudo** del miocardio en reposo puede producir una despolarización o ectopia inducida mecánicamente, y esta situación se puede observar con frecuencia durante la manipulación con catéteres en el corazón, o en obstrucciones mecánicas al flujo de salida ventricular. Cuando este tipo de ectopias se presentan en el contexto de una patología preexistente, pueden dar lugar a taquiarritmias sostenidas. En modelos de corazones contundidos aislados, se ha llegado a confirmar mediante cartografía óptica, la participación de los CAE_{NS} en la génesis de ectopias ventriculares que incluso pueden producir fibrilación ventricular (FV).

Por otro lado, existe también una **contribución mecánica al mantenimiento de las taquicardias crónicas** auriculares y ventriculares. Los mecanismos de este fenómeno van desde la activación de los CAE que alteran la duración del potencial de acción, enlentecen la velocidad de conducción o incrementan la dispersión de la repolarización, hasta cambios en la expresión de canales iónicos modulados mecánicamente, alteraciones en la fosforilación de conexinas, o remodelado de la arquitectura, composición e inervación tisular.[7]

El estudio de la contribución mecánica al mantenimiento de las taquicardias resulta complejo debido a la multiplicidad de mecanismos que participan en la respuesta mecanoeléctrica, por lo que este campo aún no se ha desarrollado como se quisiera, especialmente en lo que respecta a las arritmias ventriculares.

El trabajo de Waxman et al[461], es uno de los ejemplos en los que se demuestra el efecto mecánico en la génesis y mantenimiento de las arritmias. Los autores, utilizan la reducción de la sobrecarga de volumen ventricular mediante maniobra de Valsalva para revertir pacientes con taquicardia a ritmo sinusal. Además, este efecto también ha sido confirmado en corazones trasplantados y por lo tanto denervados, donde se observa que el estiramiento puede ser arritmogénico, independientemente del estímulo del sistema nervioso autónomo.[462]

En estudios experimentales más recientes, se ha observado que el estrés mecánico probablemente juegue un papel importante en la arritmogénesis de zona peri-isquémica, puesto que la restricción mecánica que limita el estiramiento del segmento isquémico durante la contracción mecánica del miocardio sano circundante, ha sido capaz de prevenir la presencia o inducción de arritmias. Este fenómeno se ha demostrado en todos los estudios animales. También se ha observado que dicha intervención es capaz de retrasar la acumulación de K^+ extracelular, lo que sugiere una modulación mecánica de los flujos iónicos transmembrana con la probable participación de los canales K_{ATP} [7].

Otro ejemplo de la respuesta eléctrica del corazón ante estímulos mecánicos, es uso del golpe precordial como primer auxilio en la asistolia e incluso en taquicardia o fibrilación ventricular, con la intención de recuperar el latido cardiaco o terminar una arritmia mortal. Se piensa que los canales involucrados en esta maniobra podrían ser los CAE_{NS} , capaces de desencadenar una activación ectópica en tejido excitable, o cerrar gaps excitables el tejido con frentes de activación reentrantes. No obstante, esta última situación parece poco factible en la clínica, dada la dificultad para acceder a todos los frentes de activación con un impacto localizado, mientras que la recuperación del latido cardiaco en asistolia mediante la administración de un golpe precordial, es un fenómeno descrito desde hace más de 100 años, y que continúa siendo aceptada como una intervención potencialmente productiva, aunque requiere mayor investigación[463-465].

Aunque gran parte de la respuesta electrofisiológica aguda del corazón ante el estímulo mecánico se pueden explicar por la actuación de los CAE, esto no quiere decir que son el único factor impulsor o causante de la respuesta mecanoeléctrica. Una de las mayores limitaciones en el estudio de la respuesta mecanoeléctrica, es la verdadera comprensión la biofísica involucrada en la traducción de un estímulo mecánico macroscópico a un evento microscópico capaz de facilitar la apertura de canales iónicos. Queda camino por investigar hasta llegar a posibles tratamientos antiarrítmicos que

actúen interviniendo o modulando los CAE. El reciente desarrollo de sensores fluorescentes que permiten medir la tensión o fuerza de membrana, y que son capaces de incorporarse en proteínas sin dañar los tejidos animales, permitirá investigar con mayor precisión el papel que tienen las fuerzas mecánicas en la actividad celular, tanto a nivel molecular como tisular y orgánico[466].

El estrés parietal inducido por estiramiento agudo, también ha demostrado tener otros mecanismo celulares, como es el caso de la disminución en la cantidad de conexina 43, con un incremento en la proporción de esta proteína en su forma defosforilada, así como su redistribución lateral en el sarcolema, dando lugar a una reducción en la velocidad de conducción en sentido transversal, situación que predispone al fenómeno reentrante.[4]

1.6 Remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardiaca

La descripción remodelado miocárdico, se ha basado de manera tradicional en la transformación anatómica del órgano. Sin embargo, actualmente se sabe que la mayor parte del proceso de remodelado se lleva a cabo directamente en la biología del tejido cardiaco, con afectación del volumen de los componentes miocíticos y no miocíticos, para finalmente repercutir en la geometría y arquitectura de la cavidad, generando diferentes mecanismos de retroalimentación, que se encuentran fuertemente influenciado por factores hemodinámicos, neurohumorales, genéticos, epigenéticos, así como por las enfermedades concomitantes.[284]

Entre las alteraciones biológicas que se dan en el tejido cardiaco y específicamente en el miocito, se encuentran la reducción de la expresión del gen de la cadena pesada de la miosina β , alteración de las proteínas del citoesqueleto y del acoplamiento excitación contracción, metabolismo energético alterado, y la desensibilización β -adrenérgica.

En la insuficiencia cardiaca, el miocito suele presentar una hipertrofia excéntrica con alargamiento celular importante, característica de los corazones sometidos a sobrecarga continua de volumen. Dicha hipertrofia, afecta el patrón fenotípico biológico del miocito, dando lugar a la activación de expresiones génicas con efectos atocrinos y paracrinos que actúan tanto a nivel miocárdico como sistémico. El resultado es un aumento de la cantidad de miofibrillas y mitocondrias, con incremento del tamaño celular, que evoluciona hacia la desorganización, con desplazamiento de las miofibrillas adyacentes y pérdida del registro normal de las bandas Z, para derivar finalmente en miocitólisis con pérdida de los elementos contráctiles, dilatación y aumento de la tortuosidad de los túbulos T.[284]

El remodelado produce una serie de transformaciones estructurales a nivel celular, tisular y macroscópico, que afectan directamente al comportamiento electrofisiológico del miocardio, constituyendo un sustrato que favorece la presencia y mantenimiento de arritmias cardiacas. Esta condición es de tal relevancia, que hasta el 50% de los fallecimientos por insuficiencia cardiaca, se asocian a la presencia de arritmias ventriculares[15, 16].

Por lo tanto, el remodelado electrofisiológico, ha sido identificado como el elemento principal del estado pro-arrítmico en la insuficiencia cardiaca, siendo objeto de múltiples trabajos de investigación, que buscan el entendimiento de los mecanismos de las arritmias cardiacas en esta enfermedad. Puesto que la comprensión de dichos

mecanismos, permite la búsqueda de intervenciones que prevengan la muerte súbita en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Los avances en la electrofisiología celular han permitido una mejor identificación de los mecanismos de la actividad eléctrica en la célula miocárdica normal. Sin embargo, la comprensión a nivel tisular y celular de los factores que desencadenan y mantienen las arritmias cardiacas en la insuficiencia cardiaca, es un objetivo que aún se encuentra en fase de desarrollo y con numerosas dudas por resolver, debido a la multiplicidad de variables en juego, y a la complejidad del fenómeno arrítmico, que implica una desorganización espaciotemporal de las funciones de un sincitio miocárdico complejo, como resultado de alteraciones moleculares, celulares y/o estructurales en el tejido cardiaco[467], además de la influencia de factores externos metabólicos y hemodinámicos.

La literatura científica en este tema, es muy diversa, y sus resultados, no siempre exentos de errores, dependen en cierta medida del modelo de insuficiencia cardiaca utilizado, que va desde la inducida por sobrecarga de volumen en conejos, estimulación ventricular rápida en cerdos, hasta el modelo de infarto en perros o manipulación genética en ratones[12, 23, 468-470].

De hecho, los cambios electrofisiológicos durante la insuficiencia cardiaca se encuentran relacionados con la etiología de base, responsable del desarrollo de insuficiencia cardiaca. No obstante, existe una serie de alteraciones comunes, como los cambios de las corrientes iónicas que predisponen al automatismo o la actividad desencadenada, la hipertrofia celular, alteraciones neurohumorales y bioquímicas, e incluso la fibrosis, que se puede presentar en diferentes grados dependiendo de la causa y el tiempo de evolución.

A continuación, se describen los diferentes factores que contribuyen al remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardiaca.

Factores que contribuyen al remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardíaca

1.6.1 Remodelado de canales iónicos, prolongación del potencial de acción

Independientemente de la etiología de la insuficiencia cardíaca, se ha demostrado de manera reiterada que los corazones con insuficiencia cardíaca presentan una prolongación del potencial de acción. Esta observación se ha realizado tanto en trabajos de miocitos aislados, como en preparaciones de ventrículos intactos con insuficiencia cardíaca[272, 273], algunos de ellos humanos[12, 471]. La prolongación del potencial de acción en la insuficiencia cardíaca traduce una reserva de repolarización reducida[23].

El mecanismo iónico más observado mediante el cual se produce la prolongación del potencial de acción en la insuficiencia cardíaca, es la regulación a la baja de la corriente transitoria de salida K^+ (I_{to}). No obstante también se ha descrito una disminución de otras corrientes de salida de potasio I_{K1} , I_{Kr} e I_{Ks} . [274-281]

Otro mecanismo que prolonga el potencial de acción en la insuficiencia cardíaca, es la corriente tardía de sodio, que se encuentra en altas densidades en los miocitos de animales y humanos con dicha enfermedad, y que favorece la entrada lenta de este ion tras la despolarización, prolongando de esta forma la fase de repolarización.[282] La mayor concentración de sodio intracelular reduce la extrusión de calcio a través del intercambiador de Na^+/Ca^{2+} (NCX), produciendo un aumento del Ca^{2+} intracelular que se suma al efecto de la menor actividad de la SERCA (*Sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPasa*). [284]

Por otro lado, las variaciones anormales en el manejo o circulación del calcio en la insuficiencia cardíaca, forman parte de los mecanismos involucrados en la prolongación del potencial de acción, y en la predisposición para el desarrollo de arritmias ventriculares por actividad desencadenada. Estos mecanismos se exponen más adelante.

En síntesis, la reducción de la corriente de salida de K^+ a través sus diferentes canales, produce una prolongación del potencial de acción al disminuir la velocidad de la repolarización de la fase 3 y la despolarización de la membrana en reposo, haciendo que el miocardiocito insuficiente sea más susceptible a la inducción de las posdespolarizaciones tardías activadas por episodios de liberación del Ca^{2+} intracelular y, en consecuencia, desempeñando una función muy importante en la génesis de las arritmias ventriculares en el corazón insuficiente.[24, 236, 283]

Además, como se mencionan en el apartado de mecanismo de las arritmias, las células Purkinje generalmente son fuente de posdespolarizaciones asociadas a actividad desencadenada, y esto se debe a que sufren un remodelado sustancial de sus corrientes de K^+ y Ca^{2+} , lo que da lugar a una prolongación del potencial de acción, haciéndolas más lábiles durante la repolarización y por lo tanto susceptibles a activarse en la insuficiencia cardiaca.[293] De hecho, existen trabajos en modelos de insuficiencia cardiaca, donde se ha demostrado una reducción de la corriente transitoria de salida de K^+ I_{to} y de la corriente rectificadora de entrada de K^+ I_{K1} , así como una inactivación de la corriente de Ca^{2+} I_{CaL} responsable de la meseta del potencial de acción, tanto en las células del miocardio como en las Purkinje[24, 293]. Esta regulación a la baja de las corrientes de K^+ , produce una prolongación del potencial de acción, constituyendo el sustrato para la presencia de actividad desencadenada y reentradas[472].

1.6.2 Repolarización e intervalo QT

El aumento en la dispersión del intervalo QT puede incrementar el riesgo para la presencia de arritmias ventriculares malignas. Pinsky et al, publicaron un trabajo de 105 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, referidos a una unidad de trasplante cardiaco, en los que la presencia de índices elevados de dispersión de la repolarización en el electrocardiograma, aumentaba el riesgo de muerte 4.1 veces[473]. Además, existen múltiples trabajos que han demostrado que el aumento en la variabilidad del intervalo QT, es capaz de predecir el riesgo de muerte cardiovascular, muerte súbita y arritmias ventriculares en pacientes con miocardiopatía isquémica y no isquémica[474-477]. No obstante, en un estudio más reciente, realizado en una población de 533 pacientes con insuficiencia cardiaca, la alta variabilidad latido a latido del intervalo QT asociado a una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, fue capaz de predecir mortalidad cardiovascular, pero sin asociarse a muerte súbita.[478]

La dispersión del intervalo QT se ha relacionado con la dispersión de la repolarización, que a su vez favorece la presencia de arritmias reentrantes, especialmente en el contexto de una reducción crítica de la velocidad de conducción en la zona de repolarización prolongada[23].

El aumento de la dispersión de la repolarización, se da como consecuencia del aumento en la duración del potencial de acción. Y el principal motivo por el que el potencial de acción del corazón insuficiente se encuentre prolongado, es la existencia de una reserva reducida de la repolarización por las alteraciones iónicas previamente mencionadas, como reducción de la corriente transitoria de salida de K^+ I_{to} y de la corriente rectificadora de entrada de K^+ I_{K1} , así como una inactivación de la corriente de Ca^{2+} I_{CaL} .

Otro aspecto que puede incrementar la dispersión de la repolarización en el miocardio, es la alteración del acoplamiento intercelular, como resultado del remodelado tisular. (apartado 1.6.5)

Además, se ha observado que la heterogeneidad en el potencial de acción, duplica el gradiente de repolarización transmural, lo que constituye un sustrato para el bloqueo de conducción, y por lo tanto para la presencia de arritmias reentrantes.[273]

En definitiva, mientras que la prolongación del intervalo QT, cuando es muy manifiesta favorece las despolarizaciones espontáneas, la dispersión de la repolarización contribuye a una reducción en la velocidad de conducción y facilita la presencia de arritmias reentrantes.

El intervalo entre el pico y el final de la onda T, es un parámetro que recientemente ha tomado más relevancia para la medición de la dispersión de la repolarización. De hecho, existen estudios en pacientes con insuficiencia cardiaca, donde se ha observado que el aumento del intervalo pico-final de la onda T en la derivación V1, se correlaciona con un aumento en la incidencia de muerte súbita[156], o que es capaz de predecir la presencia de taquicardia ventricular y mortalidad global en pacientes portadores de desfibrilador y con FEVI \leq 35%[157]. No obstante, su investigación aún es limitada y precisa de mayor estudio.

1.6.3 Hemostasia alterada del calcio

Calcio intracelular y actividad desencadenada

Se ha demostrado que la gestión del calcio en la insuficiencia cardíaca se encuentra alterada mediante diferentes mecanismos a nivel celular. [479, 480] Por un lado, existe una amplitud reversa de las corrientes de calcio con comportamiento frecuencia dependiente[287], es decir, a mayor frecuencia menor intensidad de la corriente de calcio intracelular, lo que se traduce en una menor fuerza de contracción. Por otra parte, durante la diástole, las concentraciones de calcio se encuentran elevadas, con una menor recaptura de calcio por parte del retículo sarcoplásmico, debido a una regulación a la baja del SERCA [481-483], dando lugar a una relajación más lenta. Además, existe otro componente muy relevante, que son las conocidas oleadas de calcio del retículo sarcoplásmico en los miocitos patológicos, basadas en la liberación espontánea de calcio al interior de la célula, debida principalmente a la fosforilación de los receptores de rianodina por la proteincinasa calcio-calmodulina dependiente[285, 286], donde el estímulo adrenérgico juega un papel importante[12, 287]. Por último, existe una regulación al alta del intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, que para compensar los niveles altos de calcio intracelular moviliza 3 iones de sodio al interior de la célula, intercambiándolos por uno de calcio, lo que genera una corriente de entrada de sodio que modifica el potencial de reposo. [288-291]. Todos estos fenómenos favorecen la presencia de actividad eléctrica desencadenada mediante posdespolarizaciones tardías que favorecen y perpetúan la excitación ventricular[23, 290, 292].

Como se mencionan en el apartado 1.3 mecanismo de las arritmias, las células Purkinje generalmente son fuente de posdespolarizaciones asociadas a actividad desencadenada, y esto se debe a que sufren un remodelado sustancial de sus corrientes de K^+ y Ca^{2+} , lo que da lugar a una prolongación del potencial de acción, haciéndolas más lábiles durante la repolarización y por lo tanto susceptibles a activarse en la insuficiencia cardíaca.[293]

La prolongación del potencial de acción asociado a una disminución en las corrientes repolarización y a un aumento de las corrientes de despolarización, da por resultado una repolarización temporalmente lábil, que puede predisponer a actividad desencadenada medida por posdespolarizaciones tardías y a reentradas funcionales. La existencia de uno de estos mecanismos no es excluyente del otro, puesto que las posdespolarizaciones pueden ser de tal magnitud que desencadenen un potencial de

acción, capaz de iniciar una arritmia que se posteriormente tenga la capacidad de mantenerse por mecanismo reentrante.[229]

Remodelado del sistema tubular T

A nivel celular, el sistema tubular T tiene una implicación fundamental en el manejo del calcio, y por lo tanto en el desencadenamiento de arritmias ventriculares.

El sistema tubular T de la célula miocárdica, corresponde a invaginaciones de la membrana celular que discurren de manera transversal a las miofibrillas, permitiendo así el contacto directo de una gran superficie de retículo sarcoplásmico con el medio extracelular. El retículo sarcoplásmico, a su vez, es el gran almacenador de calcio intracelular, responsable de la regulación del flujo de este ion. Ambas estructuras forman unidades de contacto a nivel de las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico, llamados aparatos diádicos de liberación de Ca^{2+} , esenciales para el control de la liberación de dicho ion de manera estable y sincronizada. Estas díadas se encuentran formadas por receptores y canales que interactúan para un adecuado manejo y liberación del calcio, entre los que se encuentra la rianodina, canales de Ca^{2+} activados por voltaje I_{CaL} , el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ $I_{\text{Na/Ca}}$, Na^+/K^+ -ATPasa, y receptores β -adrenérgicos.[22] En la Figura 7 se muestra la localización, estructura y organización del sistema tubular T en la célula miocárdica.

En la insuficiencia cardíaca, al igual que en la fibrilación auricular, los miocitos ventriculares presentan un menor desarrollo de la red de túbulos T. Este fenómeno se ha observado, tanto en modelos de insuficiencia cardíaca inducida por estimulación en perro[484, 485], como en corazones humanos[486], y se acompaña de contracciones no homogéneas, que dan por resultado alteraciones en la conducción eléctrica[22]. La desestructuración del sistema tubular T en los corazones con insuficiencia cardíaca, es independiente de la etiología, lo que indica que se podría estar tratando de una vía final común de la insuficiencia cardíaca.[485] Dicha desestructuración se caracteriza por una redistribución de los túbulos más en sentido longitudinal y menos transversal, a diferencia de lo observado en corazones sanos, donde los túbulos se orientan de manera predominantemente transversal, facilitando así su contacto con el retículo sarcoplásmico. Además, en la insuficiencia cardíaca también se ha detectado una mayor cantidad de bifurcaciones y zonas de dilatación en el sistema tubular T[487], así como una reducción significativa de la colocalización de receptores de rianodina y canales de Ca^{2+} tipo L activados por voltaje I_{CaL} , es decir, de los puntos de unión entre retículo sarcoplásmico y túbulo T [488].

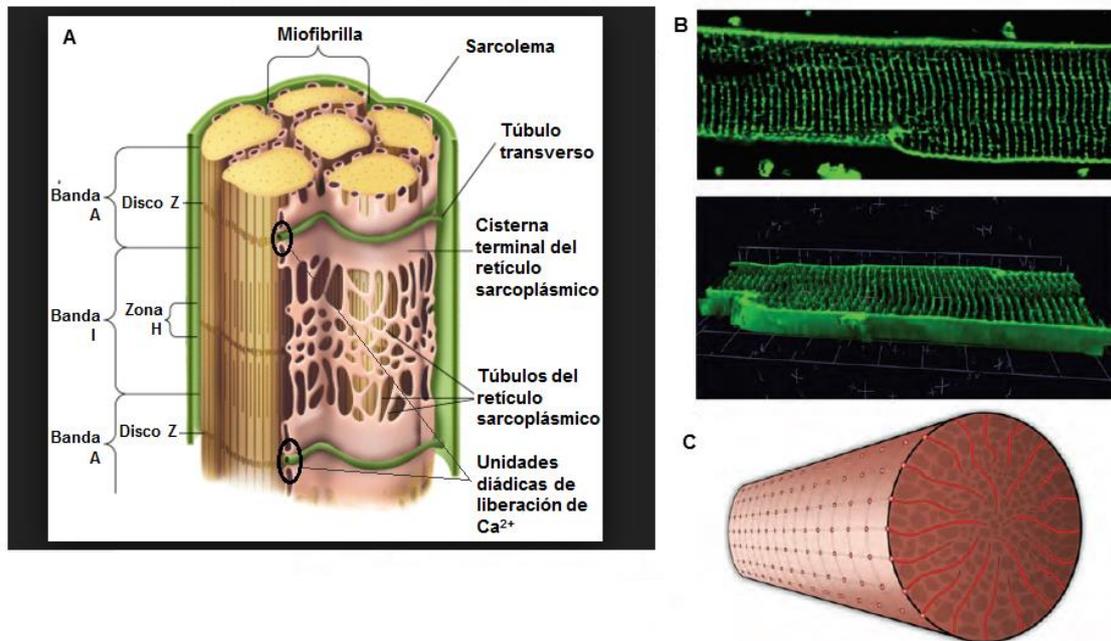


Figura 7. Ultraestructura y organización del Sistema tubular T en la célula cardiaca muscular.

A. esquematización del sistema tubular T y su relación con las cisternas del retículo sarcoplásmico, a nivel del disco Z, donde se localizan las uniones diádicas para la liberación de calcio. Modificado de <http://www.zoology.ubc.ca/~gardner/muscles%20-%20striated.htm>

B. Imagen de fluorescencia conofocal del sistema tubular T aislado en un miocito ventricular vivo, teñido con el marcador de membrana lipofílico Di-8 ANEPPS. C. dibujo esquemático de sistema tubular T en un miocardiocito con corte transversal. Tomado de A. Guo, A et al. *Emerging mechanisms of T-tubule remodeling in heart failure. Cardiovasc Res* 2013, 98(2), 204-215. A Guo [22].

Las alteraciones estructurales encontradas en el sistema tubular T de corazones con insuficiencia cardíaca, se presentan de manera independiente a la etiología de la enfermedad, y se pueden resumir en los siguientes puntos: (1) reducción en la densidad tubular; (2) desestructuración o desorganización de la ordenada red de túbulos T; (3) disminución de elementos transversales y aumento de los longitudinales; (4) dilatación tubular.[22]

Se ha observado que el remodelado tubular T está presente incluso antes del desarrollo de la insuficiencia cardíaca, lo que lo posiciona como un elemento precoz e importante durante la progresión de esta enfermedad. De hecho, existe un hallazgo muy notable, que consiste en la demostración de que la integridad tubular T se encuentra correlacionada con la fracción de eyección en corazones enfermos, lo que indica que la

integridad del sistema tubular T es un determinante crucial de la función cardíaca.[489] Todo lo anterior sugiere que el remodelado tubular, más allá de lo que inicialmente se pensaba como un evento causal, es capaz de dirigir la transición de la hipertrofia compensada a la insuficiencia cardíaca.

Previsiblemente, el remodelado del sistema tubular T afecta en su conjunto al metabolismo del Ca^{2+} celular, debido a la reducción de la colocalización de las uniones rianodina y los canales I_{CaL} , lo que da lugar a liberaciones asincrónicas de Ca^{2+} que pueden desencadenar pospotenciales tardíos. También modifica el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, por lo que la cinética del Ca^{2+} se ve disminuida durante la diástole, afectando la relajación diastólica.

Por lo tanto, la integridad tubular T es crucial para la propagación del potencial de acción instantáneo a lo largo de la extensa célula miocárdica. Estas propiedades han sido corroboradas mediante un trabajo realizado por Sacconi et al, donde demuestran que la desorganización del sistema tubular T afecta el acoplamiento eléctrico entre los túbulos y el sarcolema, dando lugar a un fallo en la propagación del potencial de acción desde la superficie de membrana hacia el sistema tubular, con la consiguiente afectación de la liberación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico.[490] Por su parte, el grupo de Rubart demostró que el remodelado tubular T se asocia a una propagación espacial del potencial de acción no uniforme, con alteraciones de la dispersión espacial de la repolarización epicárdica, aunque sin llegar a encontrar cambios en el acoplamiento eléctrico.[491]

El remodelado tubular T también puede modificar la distribución y organización, tanto de canales como de transportadores iónicos, alterando así el intercambio iónico entre la restringida luz tubular y el voluminoso espacio extracelular, lo que da lugar a modificaciones en la forma y duración de los potenciales de acción, que a su vez afectan la sincronía y eficacia de la liberación y recaptura de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico.[492-495]

Otro efecto demostrado en la remodelación por insuficiencia cardíaca, es la redistribución y pérdida de los receptores β -adrenérgicos en los túbulos T, con el correspondiente impacto que esto puede tener en la excitación y contracción miocárdica.[496]

Más recientemente se ha encontrado la participación de otros mecanismos moleculares en el remodelado de los túbulos T, como es el caso de la Junctofilina-2 (JP2). Esta proteína de membrana cumple la función de puente entre la membrana plasmática y el retículo sarcoplásmico, y es esencial en la conexión estructural entre

estos dos componentes celulares, ya que mantiene la estabilidad física en sus uniones, tanto de manera estática como dinámica.[22]

En diversos modelos animales de insuficiencia cardíaca, ya sea por sobre carga de presión[489, 497, 498], infarto del miocardio[499], hipertrofia o cardiomiopatía dilatada[500], e incluso en corazones humanos con insuficiencia cardíaca[501], se ha documentado una severa disminución en la expresión de JP2 como como respuesta al estrés cardíaco.

Cuando la JP2 se encuentra disminuida en su expresión o función, da lugar a la disociación y disrupción de las díadas cardíacas, emulando la pérdida de organización de los túbulos T/retículo sarcoplásmico observada en respuesta al estrés cardíaco.[489, 502] Tomando en cuenta lo anterior, se puede identificar a la JP2 como un mediador clave en el remodelado tubular T por estrés miocárdico.[22]

En términos generales se puede decir que el remodelado tubular T tiene un papel crucial en la progresión hacia la insuficiencia cardíaca, mediante diferentes mecanismos que no se han llegado a esclarecer del todo, y es fundamental en el manejo del calcio en la célula miocárdica, condicionando alteraciones electrofisiológicas importantes.

1.6.4 Anisotropía

La velocidad de conducción de las fibras miocárdicas es más rápida de manera longitudinal que transversal, y esto se debe a la existencia de menor resistividad eléctrica a lo largo de la fibra miocárdica. Por lo tanto, la propagación de la despolarización de membrana, se produce de manera elíptica más que circular. Esta anisotropía varía según la edad, el tipo de tejido miocárdico (crista terminalis, ventrículos, etc.) y la presencia o ausencia de enfermedad. Los corazones con insuficiencia cardiaca pueden presentar reentradas anisotrópicas, debido a que la conducción del impulso se produce de manera segura pero lenta transversalmente con baja probabilidad de bloqueo, e inestable pero rápida longitudinalmente, con alta probabilidad de bloqueo. En estas circunstancias, se puede formar fácilmente un bloqueo de conducción paralelo a las fibras miocárdicas, donde la resistividad es baja, y la pérdida de la carga de despolarización es alta[503, 504].

1.6.5 Alteraciones del acoplamiento intercelular

La comunicación eléctrica intercelular es el elemento que permite la propagación del potencial de acción de célula a célula en el miocardio. Dicha comunicación se efectúa mediante canales de unión intercelular de baja resistencia, llamadas uniones gap (*gap junction*), que son proteínas dodecaméricas formadas por dos hemicanales examéricos. Ambas células vecinas, proporcionan un hemicanal, llamado conexón, que está conformado por seis conexinas. La unión de los conexones es la que permite la comunicación entre las células. Las conexinas que los componen poseen extremos C terminal que pueden ser fosforilados por proteinquinasas, permitiendo regular el funcionamiento de la unión gap mediante el control de su apertura.

En el corazón existe la expresión de tres conexinas principales: Cx40, Cx43 y Cx45. La conexina 43 es la más predominante de ellas, estando presente tanto en el miocardio auricular como el ventricular [8]. La mayoría de las uniones gap están situadas en los discos intercalares distales y proximales, y de manera muy ocasional se pueden encontrar en los bordes laterales de la célula miocárdica. Esta situación favorece la comunicación longitudinal, y por tanto la propagación anisotrópica del impulso [505], que garantiza la conducción regular del potencial de acción [506].

En condiciones normales, el estímulo adrenérgico agudo no afecta el funcionamiento de la conexina 43. Sin embargo, cuando este estímulo se mantiene de manera crónica, como puede ser el caso de la insuficiencia cardíaca, se produce una regulación al alza de la expresión de conexina 43, que genera un mayor acoplamiento por incremento de canales intercelulares. Esta situación da lugar a una pérdida de energía en la unión intercelular, que produce un enlentecimiento de la velocidad de conducción [507].

Además, en el miocardio enfermo se ha observado una redistribución de la conexina 43 [508, 509], con una clara disminución o inactivación de la misma en corazones con insuficiencia cardíaca descompensada, así como en cardiomiopatía dilatada con fracción de eyección inferior al 40% [509-514], que en parte se atribuye a la actividad de ciertas fosfatasa [515]. Esta expresión alterada de la proteína, se conoce como remodelado de la unión intercelular, y es a la que se atribuye el incremento en la predisposición a desarrollar arritmias ventriculares, debido al enlentecimiento en la velocidad de conducción y a la alteración de la anisotropía. No obstante, aún no se ha podido establecer el mecanismo arritmogénico preciso de la función disminuida de conexina 43 en la unión intercelular de los corazones con insuficiencia cardíaca [513, 515, 516].

Nakagami et al, demostraron que la alteración de la comunicación intercelular mediada por conexina 43, contribuye al desarrollo de arritmias reentrantes, mediante enlentecimiento de la propagación y frentes de onda no uniformes, que favorecen el giro de la onda de activación[517]. Estas alteraciones parecen deberse a una redistribución de la conexina 43 que emigra de los polos de la célula a las bordes laterales, generando así, uniones transversales que afectan la anisotropía[8].

En la Figura 8 se muestra una imagen del tejido miocárdico donde se observa el remodelado por insuficiencia cardiaca con redistribución de la conexina 43.

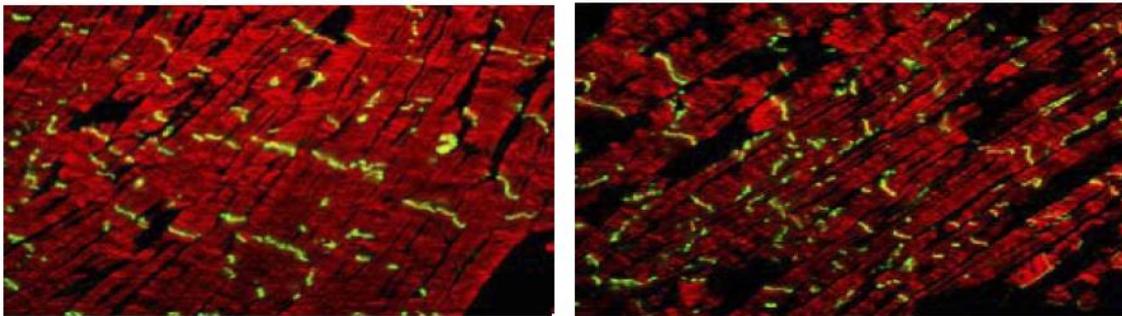


Figura 8. Distribución de conexina 43 en miocardio de corazón de perro sano (izquierda) y remodelado por insuficiencia cardiaca (derecha). En el corazón normal se puede observar como la proteína de membrana se localiza principalmente en las uniones intercelulares distales, facilitando la conducción anisotrópica, mientras que en las células del corazón insuficiente se distribuye de manera irregular y en las zonas laterales, lo que se correlaciona con una conducción del impulso más lenta e irregular. Tomado de Akar et al *Dynamic changes in conduction velocity and gap junction properties during development of pacing-induced heart failure*, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 293 (2007) H1223–H1230.[518]

En conjunto se puede decir que, las conexinas cardiacas y las uniones intercelulares formadas por estas proteínas, son cruciales en la regulación de la propagación del potencial de acción, y por lo tanto de la presencia de un patrón de activación regular. Al parecer, es de gran importancia, que el número de estas uniones se encuentre en adecuada proporción al tamaño celular y que presenten una correcta distribución, puesto que cuando son excesivas, dan lugar a una pérdida de energía de la célula activada, con el consecuente enlentecimiento de la conducción, mientras que cuando escasean o están mal distribuidas, se producen fallos en la conducción debido a una transmisión inefectiva de la corriente.[8]

Además, se sabe que la conexina 43 tiene una vida media corta para una proteína de membrana (90 min)[519], lo que sugiere una adaptación dinámica de la comunicación intercelular a la situación en la que se encuentra el miocardio. De hecho, las vías clásicas de la hipertrofia, como la estimulación α y β adrenérgica, también afectan la expresión de conexinas, y especialmente a la 43 que predomina en el

miocardio de trabajo. Este proceso, y en particular la relocalización de conexinas de la zona polar a la lateral, se encuentra co-regulado por el estrés parietal mecánico cíclico.[8, 507] Por lo tanto, el nivel de expresión de la conexina 43 se encuentra regulado por el estímulo adrenérgico, mientras que su distribución, es modulada por los ciclos de estrés parietal mecánico, y dicho estrés parietal está directamente relacionado con el cronotropismo e inotropismo, que a su vez también están regulados por la situación adrenérgica, lo que da como resultado una interacción estrecha y compleja entre el estímulo adrenérgico y la expresión y localización de la conexina 43[507].

La participación del estímulo adrenérgico en la hipertrofia miocárdica y la formación de un sustrato arritmico, mediante la sobreexpresión y desorganización de las uniones intercelulares, puede explicar el efecto positivo que tiene el uso de β bloqueantes en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

También se ha propuesto, que la disminución en la velocidad de conducción producida por la reducción y relocalización de conexina 43, puede producir un aumento de la dispersión de la repolarización[23]. Esta sospecha ha sido posteriormente reforzada, en un trabajo realizado con mapeo óptico en corazones insuficientes de pacientes trasplantados por cardiomiopatía no isquémica, donde los autores encuentran una disminución de la velocidad de conducción asociada al remodelado de conexina 43, con discordancia espacial, que afecta la conducción anisotrópica y la aumenta la dispersión de la duración del potencial de acción. Sin embargo, en este estudio no se midieron los tiempos de repolarización ventricular[520].

Tras el análisis de la información previamente expuesta, se puede deducir que las alteraciones producidas por el remodelado de las uniones intercelulares, constituyen un sustrato para la presencia de arritmias reentrantes en la insuficiencia cardiaca.

1.6.6 Sistema neurohumoral

El Sistema nervioso autonómico juega un importante papel regulador de la función cardíaca, ya que, en conjunto con los mediadores hormonales circulantes, regula el gasto cardíaco, tono vascular y volumen sanguíneo, garantizando así la circulación a medida de las necesidades corporales en cada circunstancia. En el contexto de estrés, como sería el caso de un gasto cardíaco bajo, el sistema neurohumoral intenta compensar con taquicardización, vasoconstricción, aumento del volumen sanguíneo y de la contractilidad miocárdica. En el caso de la insuficiencia cardíaca, dicha respuesta es prolongada y termina provocando remodelado con hipertrofia, dilatación y fibrosis, como resultado de una retroalimentación positiva que juega a la vez, un papel de causa y efecto. Estos efectos deletéreos del estímulo neurohumoral, aumentan la susceptibilidad del corazón para presentar eventos arrítmicos, debido al remodelado tanto anatómico como electrofisiológico, desde un punto de vista agudo como crónico.

El aumento de la actividad simpática y la disminución de la actividad parasimpática, característicos de la insuficiencia cardíaca, influyen directamente en el sustrato y desencadenantes de las arritmias ventriculares.[297, 298] De hecho, se ha observado una asociación entre el antecedente de arritmias ventriculares en cardiomiopatías, y el aumento de la densidad y la heterogeneidad espacial en la innervación simpática de piezas de autopsias y biopsias ventriculares[299].

En el ventrículo normal la estimulación simpática tiene como efecto acortar la duración del potencial de acción y reducir la dispersión de la repolarización. Ambos factores se asocian a una disminución del potencial para desarrollar arritmias ventriculares.[300] Sin embargo, en la insuficiencia cardíaca la estimulación simpática es un estímulo potente para la generación de arritmias, debido a un aumento del automatismo y quizá a un aumento en la dispersión de la repolarización.[521]

Como se menciona en apartados previos, el estímulo beta adrenérgico tiene efectos importantes en el manejo del calcio.[229] Los niveles altos de estimulación simpática incrementan la presencia de despolarizaciones diastólicas espontáneas de los marcapasos ventriculares latentes, por encima del nodo sinusal, lo que puede dar lugar al desarrollo de arritmias automáticas. El aumento de la frecuencia cardíaca intrínseca debido al estímulo simpático, favorece también la presencia de actividad desencadenada. Más aún, las catecolaminas pueden alterar las propiedades de conducción y de la refractariedad, favoreciendo así el bloqueo funcional y facilitando la reentrada.

Por su parte, se sabe que la activación mantenida del SRAA en los pacientes con insuficiencia cardíaca, favorece el desarrollo de arritmias ventriculares, ya que sus dos mayores efectores, angiotensina II y aldosterona, se caracterizan por tener importantes efectos en el miocardio. [229]

La angiotensina II puede promover de manera indirecta la génesis de arritmias, a través de distintos mecanismos como: prolongación del potencial de acción, como resultado de la pérdida de potasio y magnesio en la orina; potenciación los efectos del sistema nervioso simpático aumentando el automatismo; incluso, se ha llegado a proponer que tiene influencia en el remodelado las uniones gap de las células cardíacas[302], posiblemente relacionado a una fosforilación anormal de la Conexina 43[303], dando lugar a una anisotropía no uniforme que proporciona un sustrato para la reentrada; además, se sabe que puede inhibir un número de las corrientes de K^+ en el miocardio, como transitoria de salida de K^+ (I_{to}), y las corrientes rectificadoras tardías de K^+ (I_{Kr})[304-307].

Por otro lado, la vasoconstricción producida por el SRAA altera las condiciones de la carga, incrementando el estrés parietal y favoreciendo los factores mecánicos inductores del remodelado electrofisiológico. Mientras que a largo plazo, la angiotensina II y la aldosterona promueven la generación de fibrosis miocárdica medida por la actividad de miofibroblastos.[301]

1.6.7 Trastornos electrolíticos

La insuficiencia cardiaca está asociada a numerosas alteraciones iónicas que pueden ser especialmente prevalentes en las situaciones de descompensación aguda, como niveles bajos de sodio, potasio y magnesio. Estas alteraciones iónicas junto con el aumento de catecolaminas, predisponen a la presentación de arritmias ventriculares[12, 29], e incrementan la mortalidad[522].

La hiperpotasemia es una alteración electrolítica que se presenta con relativa frecuencia en los pacientes con insuficiencia cardiaca, puesto que la mayoría de ellos se encuentran en tratamiento con IECA, ARA-II o antagonistas de aldosterona, y tienen un mayor riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal en comparación con el resto de la población. La hiperpotasemia se caracteriza por disminuir el umbral de despolarización de la célula miocárdica, disminuir la velocidad de activación del potencial de acción, la velocidad de conducción y acortar la duración del potencial de acción, disminuyendo el periodo refractario[308, 523]. Todos estos cambios en su conjunto, facilitan la presencia de arritmias ventriculares letales.

Tampoco es rara la presencia de hipocalemia en los pacientes con insuficiencia cardiaca, puesto que en ocasiones reciben dosis elevadas de diuréticos, o simplemente como consecuencia del aumento en una actividad del SRAA. La hipocalemia aumenta la actividad de las células Purkinje, acortando la fase de meseta y el tiempo de repolarización, lo que da como resultado posdespolarizaciones tempranas que pueden desencadenar taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular[308].

La hipomagnesemia es otra alteración relativamente frecuente en los pacientes con insuficiencia cardiaca, y también puede desencadenar arritmias ventriculares espontáneas, aunque de manera ocasional[308].

1.6.8 Factores mecánicos e interacción mecanoeléctrica

En la insuficiencia cardiaca el miocardio se encuentra sometido a situaciones de dilatación y estrés, principalmente en los episodios agudos, pero también de manera sostenida en la enfermedad crónica. Dicho estrés parietal parece influenciar directamente en la fisiopatología de la enfermedad, y se encuentra potencialmente asociado al remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardiaca[4-8, 22-25]. En el apartado 1.5 se han comentado ampliamente los efectos y mecanismos que puede producir el aumento de presiones intraventriculares sobre el remodelado electrofisiológico en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Brevemente, es importante recordar que, por un lado se encuentra el efecto mantenido del aumento de presiones intracavitarias en pacientes con patología crónica, en los que se va produciendo un remodelado anatómico y electrofisiológico, donde las características celulares y tisulares se alteran de manera progresiva y permanente, dando lugar a una prolongación del potencial de acción, enlentecimiento de la conducción y dispersión de la repolarización, mientras que por otro, está el efecto del aumento de presiones durante las agudizaciones, que puede dar lugar a una mayor alteración de las propiedades electrofisiológicas del miocardio.

1.6.9 Fibrosis

La formación de fibrosis, es una de las características patológicas distintivas de la miocardiopatía dilatada, que se produce como consecuencia del aumento en el colágeno extracelular, y de la pérdida de miocardiocitos, llegando a sustituir hasta el 20% del tejido normal[524], con especial predilección por los segmentos basales del ventrículo izquierdo, y de predominio mesocárdico o epicárdico[525]. El desarrollo de fibrosis en esta enfermedad, suelen seguir dos vías, ya sea por sustitución celular, o por expansión del espacio intercelular con acumulación de colágeno en ausencia de muerte celular[524]. Los mecanismo conocidos como inductores de fibrosis en la insuficiencia cardiaca son, la activación del SRAA y el eje B-adrenérgico, o la inflamación con producción de especies de oxígeno reactivo[267].

Se cree que la fibrosis proporciona un sustrato para la presencia de arritmias ventriculares sostenidas en la miocardiopatía dilatada, puesto que en estudios de pacientes a los que se les realizó mapeo electroanatómico, solo el grupo que presentó fibrosis con realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética, tuvo historia de TV sostenida o se indujo TV [526]. Además, el estudio electrofisiológico en pacientes con miocardiopatía dilatada, ha demostrado una relación entre la fibrosis, y la presencia de electrogramas fragmentados, conducción lenta y/o bloqueo, que se asocian al desarrollo de TV y FV[527, 528].

En la cardiopatía isquémica, la zona gris situada entre las áreas de fibrosis y el miocardio superviviente, actúan como una especie de morada para los frentes de activación reentrantes, debido a las alteraciones de conducción que se producen en dichas zonas. En la miocardiopatía dilatada este hecho aún no queda del todo claro, pero se cree que puede funcionar de manera similar[525], puesto que el hallazgo de electrogramas fragmentados y de bajo voltaje, se relaciona con el sitio de origen de las taquicardias ventriculares[525, 529].

Kawara et al[530], describen una relación entre el patrón de fibrosis y la disminución en la velocidad de conducción en corazones con insuficiencia cardiaca terminal explantados. El retraso observado fue más acentuado en zonas de parches densos, y además, la velocidad de conducción fue dependiente de la relación entre el frente de propagación y la orientación de las fibras, por lo que la conducción se vio más enlentecida en sentido transversal comparado con una propagación longitudinal. Por otra parte, los autores observaron que la fibrosis difusa tuvo poca repercusión en la velocidad de conducción, aunque estuviese presente en alta densidad, probablemente debido a que la magnitud de las fibras es menor. Aunque, los autores utilizaron

corazones de diferentes etiologías (4 isquémicos, 1 hipertrofia, 6 miocardiopatías dilatadas), lo que dificulta la aplicación de sus resultados, ya que el mecanismo de la fibrosis no es el mismo para todas las causas, mencionan que la fibrosis en parches con enlentecimiento de la conducción estuvo presente tanto en corazones con infarto, como en los de miocardiopatía dilatada.

Otros grupos han encontrado una mayor incidencia de fibrosis miocárdica en corazones humanos con miocardiopatía dilatada, que enlentece la velocidad de conducción por alteraciones anisotrópicas, sin embargo, estos hallazgos también se observaron en algunos de los controles, aunque en menor proporción (46 vs 14%)[531], lo que sugiere que la fibrosis es más coadyuvante que determinante.

Es importante resaltar que la taquimiocardiopatía no suele producir fibrosis, aún en presencia de dilatación y disfunción sistólica severas[532], lo que explica el gran remodelado inverso con recuperación completa de función y dimensión de las cavidades, una vez normalizada la frecuencia cardíaca.

1.6.10 Matriz extracelular y fibroblastos

Para el adecuado funcionamiento electrofisiológico del sincitio cardíaco, es necesario que la matriz extracelular funcione como barrera de colágeno, impidiendo así la propagación transversal del impulso, y favoreciendo la conducción anisotrópica.

Este estado de equilibrio se puede ver disminuido en la insuficiencia cardíaca, debido a la alteración de las propiedades eléctricas de la matriz extracelular, que da como resultado una conducción heterogénea, con desequilibrios entre la corriente y la carga, así como bloqueos que facilitan los mecanismos reentrantes, especialmente en condiciones de corrientes de sodio y calcio disminuidas[533].

Se ha demostrado que la conexión de cardiomiocitos con fibroblastos reduce significativamente los potenciales de membrana en reposo[534]. Esta actividad eléctrica anormal se puede atribuir a una modulación electrotónica entre fibroblastos y células cardíacas, que deteriora la polarización de la membrana y altera el acoplamiento entre miocitos, funcionando como un aislante estructural, lo que da por resultado una generación del impulso y conducción anormales[535].

A través del mapeo óptico de la propagación del impulso, se ha podido establecer que las monocapas confluentes de miocitos mezcladas con fibroblastos, presentan un inicio del impulso y propagación anormales, y que ambas cosas favorecen la génesis de arritmias[536].

En un estudio *in vitro* realizado por Askar et al[537], se observó el papel de la mediación de conexina 43 en uniones intercelulares entre miocitos y fibroblastos como factor arritmogénico, puesto que, al silenciar estas conexiones, las arritmias reentrantes se atenuaron.

Es por lo tanto razonable, considerar que cuando los fibroblastos establecen uniones intercelulares heterocelulares con los miocitos, en una distribución no uniforme, deprimen la conductividad y favorecen la generación de arritmias[535, 538].

La resonancia magnética nuclear, permite realizar mediciones indirectas de la matriz extracelular, a través del cálculo del volumen extracelular miocárdico con el T1 nativo. Los trabajos realizados con resonancia magnética en pacientes con miocardiopatía dilatada, ha demostrado una asociación significativa entre los valores del T1 nativo o el realce tardío con gadolinio, y la mortalidad de todas las causas, o la presencia de arritmias ventriculares sostenidas y descarga apropiada del desfibrilador[539, 540]. No obstante, aún falta por resolver el verdadero papel que pueden tener estos estudios en la estratificación de riesgo de los pacientes con miocardiopatía dilatada[267].

Los estudios en animales con taquimiocardiopatía inducida, han demostrado la presencia de remodelado de la matriz extracelular, llegando a comprometer la alineación de los miocardiocitos[532], aunque sin desarrollo de fibrosis[541].

1.6.11 Contribución del ventrículo derecho en la arritmogénesis

Lou et al del grupo de Efimov, describen el papel proarrítmico del ventrículo derecho en corazones de humano con insuficiencia cardiaca, destacando mecanismos similares a los observados en el lado izquierdo, con disminución de la velocidad de conducción y mayor dispersión de la repolarización. En el mapeo óptico, dicha dispersión es más acentuada a lo largo del ventrículo derecho, que lo descrito por otros estudios en el lado izquierdo, e incluso, en algunos corazones se observó alternancia de la duración del potencial de acción, que se asoció directamente a una mayor inducción arrítmica. Por lo tanto, los autores concluyen que el ventrículo derecho puede tener un papel trascendente en la génesis y mantenimiento de las arritmias ventriculares[542]. No obstante, estas alteraciones electrofisiológicas estuvieron ausentes en dos de cinco corazones, lo que indica heterogeneidad en el remodelado electrofisiológico del ventrículo derecho, que puede estar asociada a diferentes etiologías de insuficiencia cardiaca.

1.6.12 Papel genético en el remodelado electrofisiológico

Recientemente, Andreas et al de la Universidad Johns Hopkins, publicaron un metaanálisis que pretende demostrar la hipótesis de que el remodelado eléctrico en la insuficiencia cardiaca, está indexado a la expresión de canales iónicos y genes transportadores, que ocurre en el contexto de una regulación coordinada del metabolismo y del proceso de señales génicas. Identifica e incluyen 132 genes de canales iónicos y de transportadores miocárdicos, disponibles en la base de datos pública Web-tool StarNet. Los autores concluyen que los procesos de remodelado electromecánico y metabólico de la insuficiencia cardiaca, se encuentran intrincadamente vinculados al nivel transcripcional[543].

El estudio del papel genético y sus implicaciones en el remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, es un área en desarrollo con un potencial enorme, sobre todo si se logra vincular a decisiones terapéuticas o intervenciones dirigidas, que permitan prevenir la muerte súbita en esto grupo de pacientes.

1.7 Mecanismo focal o reentrante en la insuficiencia cardiaca

El mecanismo electrofisiológico de la génesis de las arritmias ventriculares en la insuficiencia cardiaca, continúa siendo motivo de debate, debido a la multiplicidad de factores involucrados, y a la diversidad etiológica de la enfermedad. Situación que dificulta la obtención de conclusiones, a pesar de los múltiples estudios publicados a lo largo de los años, tanto en el área clínica como experimental.

Por un lado, está la corriente defensora del mecanismo focal[3, 12, 316, 468, 531, 544], que se basa en la actividad desencadenada por pospotenciales tardíos secundarios a liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, fenómeno que generalmente sucede a frecuencias cardiacas altas bajo estímulo adrenérgico, y que corresponde a la situación clínica de pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada. El mecanismo focal ha sido objetivado en distintos estudios con modelos de corazón animal y humano, incluyendo trabajos con mapas de activación tridimensionales epicárdicos y endocárdicos.[545]

Pogwizd et al, analizaron 6 corazones con miocardiopatía dilatada idiopática en el momento del trasplante cardiaco, donde la inducción de arritmias ventriculares se realizó mediante estimulación programada. Los autores atribuyen la inducibilidad de las arritmias ventriculares al mecanismo focal, puesto que las taquicardias iniciaron en zonas distantes al punto de estimulación, o a la zona de bloqueo, y a diferentes niveles del miocardio, incluyendo zonas endocárdicas, del mesocardio y del epicardio. No obstante, contemplan la posibilidad de micro-reentradas, puesto que la resolución con la que se hizo el estudio, no era capaz de descartar este mecanismo, y mencionan diferentes grados de fibrosis[316, 545].

Por su parte, Han et al publican un trabajo realizado con un modelo de insuficiencia cardiaca en corazón de perro, donde se registró la presencia de arritmias ventriculares espontáneas en condiciones basales y bajo estímulo adrenérgico, observando 4 episodios espontáneos y 8 inducidos por norepinefrina, estos últimos de mayor duración y con una longitud de ciclo menor. Los focos se encontraron con mayor frecuencia a nivel subendocárdico o en las zonas del Purkinje[544]. Sin embargo, no se observaron taquicardias ventriculares sostenidas, seguramente debido a la forma de inducción, basada en perfusión de noradrenalina y sin uso de estimulación programada, por lo que este trabajo no exploró la inducción por mecanismo reentrante.

Por otro lado, están los que abogan por los mecanismos reentrantes, basándose en la evidencia de alteraciones anisotrópicas con enlentecimiento de la conducción y dispersión de la repolarización, favoreciendo así la presencia bloqueos. Estos hallazgos

han sido demostrados tanto en modelos animales como en corazones humanos[527, 530, 531], con inducción de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular mediante estimulación eléctrica programada[546].

Además, existen también estudios clínicos, en los que se ha encontrado una asociación entre la presencia de zonas de realce tardío con gadolinio, y la existencia o inducción de arritmias ventriculares sostenidas.[526]

La prolongación del potencial de acción asociado a una disminución en las corrientes repolarización y a un aumento de las corrientes de despolarización, da por resultado una repolarización temporalmente lábil, que puede predisponer a actividad desencadenada medida por posdespolarizaciones tardías y a reentradas funcionales. La existencia de uno de estos mecanismos no es excluyente del otro, puesto que las posdespolarizaciones pueden ser de tal magnitud que desencadenen un potencial de acción, capaz de iniciar una arritmia que se mantenga por mecanismo reentrante.[229]

En términos generales, se puede decir que los mecanismos de la arritmogénesis en la insuficiencia cardiaca, dependen tanto de la estructura miocárdica, como de la combinación del remodelado electrofisiológico y las alteraciones en la gestión de iones como el calcio principalmente, así como de alteraciones en distintos canales iónicos. Esto último favorece la prolongación del potencial de acción y la aparición de pospotenciales tardíos, capaces de desencadenar arritmias ventriculares, mientras que las alteraciones estructurales, y porque no, la participación del remodelado de canales iónicos y proteínas de unión, favorecen el mantenimiento de las mismas, que, en el caso de zonas amplias de fibrosis, el mecanismo sería macroreentrante, mientras que, con zonas pequeñas de fibrosis, el circuito es más pequeño, en forma de micro-reentrada. No obstante, la relación exacta entre el tipo de reentrada y la arquitectura tisular, aún no ha sido descrito de manera precisa.[23, 253, 547]

1.8 Cartografía óptica

La cartografía óptica es una técnica para la obtención de imágenes de alta velocidad de las señales eléctricas, que se realiza mediante el registro de la fluorescencia emitida por los frentes de activación, tras la administración de contraste, permitiendo de esta forma una alta resolución espaciotemporal, que es de gran utilidad para la mejora del registro y entendimiento de las características electrofisiológicas del corazón.[548, 549]

En un experimento de cartografía óptica habitual, se utiliza contraste sensible a voltaje en el corazón *ex-vivo*. Una vez perfundido, el contraste se une a la capa exterior de la membrana celular del miocardiocito, donde puede ser excitado por una fuente de luz, variando su espectro de emisión en respuesta a los cambios del voltaje transmembrana, lo que permite realizar una evaluación no invasiva del potencial de acción.[549]

En la actualidad, el contraste más utilizado es el di-4-ANEPPS [4-(2-(6-(*dibutylamino*)-2-naphthalenyl)ethenyl)-1-(3-sulfopropyl)-pyridinium], por su rápida respuesta, con tiempos de activación más cortos que el potencial de membrana, baja toxicidad y cinética estable.

Para lograr la fluorescencia en el cartografiado óptico, se utiliza una fuente de luz de excitación con lámparas que pueden ser de tungsten-halogen, láser, y más recientemente, con diodos emisores de luz (LED). De hecho, la utilización de estas últimas está en ascenso gracias a las interesantes propiedades de la iluminación LED. No obstante, las lámparas tungsten-Halogen de filamento tienen un tiempo de vida largo, bajo coste y nivel de ruido bajo, por lo que aún se siguen utilizando.[548, 549]

A la luz emitida por las lámparas, se le aplica un filtro de calor, para que la preparación cardiaca no vea aumentada su temperatura sustancialmente debido a la luz a la que va a estar expuesta. Posteriormente a esa luz se le aplica un filtro óptico paso banda, que sólo deja pasar el margen de longitudes de onda apropiadas para excitar las moléculas de tinte que habrá ligadas a las membranas de las células cardiacas. Posteriormente, la luz emitida por el tejido se filtra para ser capturada mediante una lente que la enfoca sobre el fotodetector. Y dicho fotodetector a su vez, convierte la señal óptica en eléctrica dando lugar a las películas de activación.

Las grabaciones se realizan mediante una cámara de alta sensibilidad y alta frecuencia de adquisición de imágenes CCD (*charge-coupled device*) especializada, a 800 cuadros por segundo, registrando la emisión de fotones por detectores, previa aplicación de filtros adecuados [6, 550].

En la Figura 9 se ejemplifica la adquisición de imágenes con cartografía óptica.

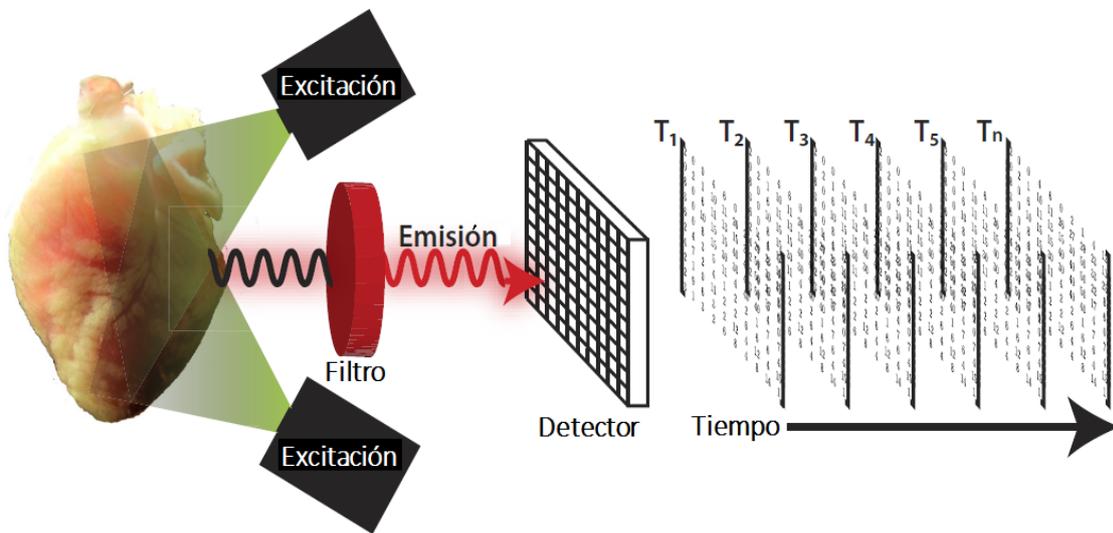


Figura 9. Adquisición de imágenes en mapeo óptico. El corazón impregnado con contraste fluorescente, emite fluorescencia cuando es excitado por la luz de las lámparas. Esta luz fluorescente es detectada y filtrada por fotodetector, que su vez convierte la señal óptica en eléctrica acumulando la información en una serie de matrices de intensidad fluorescente en diferentes puntos de tiempo. Tomada de Laughner et al. *Processing and analysis of cardiac optical mapping data obtained with potentiometric dyes.* *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303(7):H753-65.[549]

Tras el procesado de las señales, es posible obtener el potencial de acción de cada pixel como resultado de la emisión fluorescente (Figura 10). Los potenciales de acción registrados ópticamente proporcionan una herramienta muy útil para establecer la temporización en la despolarización (fase 0 del potencial de acción) y repolarización (resto del potencial de acción), permiten descubrir detalles importantes en la forma de los potenciales de acción, lo cual es de gran utilidad para el estudio de las arritmias cardiacas. Indudablemente, la ventaja principal del cartografiado óptico sobre la técnica de los microelectrodos es que se puede adquirir información de la actividad celular en un gran número de sitios (píxeles) de manera simultánea. Esto permite examinar la propagación de los frentes eléctricos de una manera que no es posible con los microelectrodos.

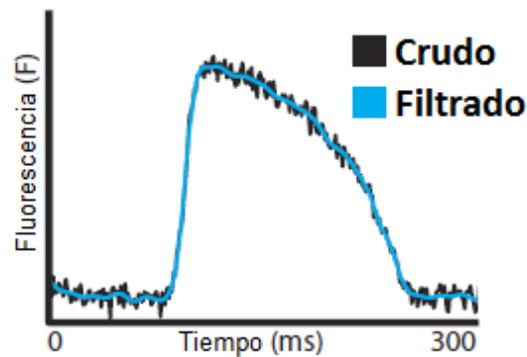


Figura 10. Potencial de acción obtenido de la emisión fluorescente. La línea oscura corresponde a la señal sin filtrar, en su estado crudo, mientras que la línea azul es la señal tras la aplicación de los filtros. Estos datos se obtienen de cada uno de los píxeles de la zona filmada.

El tiempo de activación de cada píxel, se calcula en el momento de $(dV/dt)_{\max}$ de la señal fluorescente, que corresponde con la porción más escarpada del ascenso rápido del potencial de acción, lo que representa el promedio de las células que se encuentran en ese píxel. Los mapas de activación se calculan relativos al punto de activación más precoz del campo en estudio. En la Figura 11 se ejemplifica el potencial de acción mediante un mapa de isócronas, que refleja los distintos tiempos de activación.

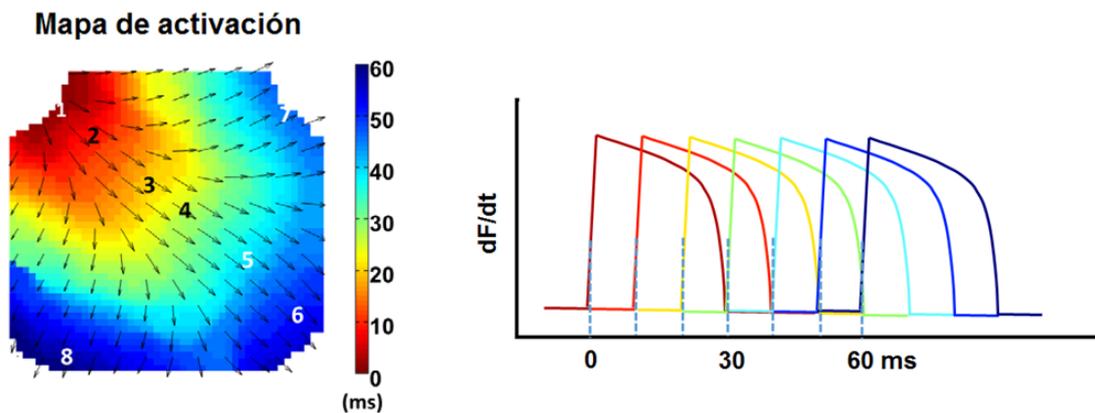


Figura 11. Mapa de activación. Cada punto tiene asignado el tiempo de activación en el momento de $(dV/dt)_{\max}$ en la señal fluorescente, lo que permite generar el mapa de isócronas. En el gráfico se ejemplifica los potenciales de acción con un código de colores que corresponde al tiempo en milisegundos.

En la Figura 12 se observan ejemplos de imágenes grabadas en momentos diferentes de un mismo frente de despolarización.

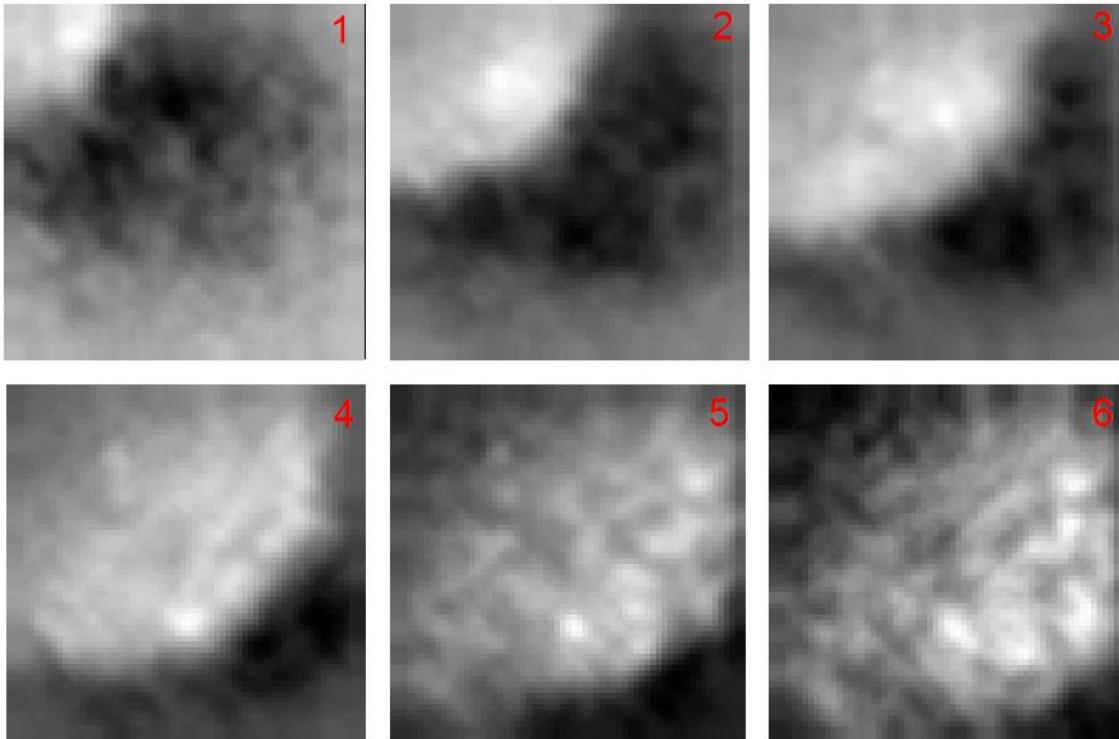


Figura 12. Imágenes de una película de cartografía óptica que muestran capturas en instantes de tiempo secuenciales (1-6) de la propagación de un frente de despolarización. El frente se propaga de la esquina superior izquierda de la imagen a la esquina inferior derecha. Las zonas de alto brillo representan tejido despolarizado.

Recientemente se han desarrollado métodos que permiten subsanar el hecho de que con una cámara solo se puedan obtener imágenes en dos dimensiones de la zona filmada. De tal forma que, si se desea registrar imágenes panorámicas que permitan analizar el corazón en su conjunto, identificando el origen de las taquicardias o su distribución en diferentes campos, se pueden utilizar varias cámaras de manera simultánea, situación que encarece significativamente la investigación, o implementar un sistema validado de múltiples espejos, que permite realizar grabaciones panorámicas y de larga duración con una sola cámara.[551]

CAPÍTULO 2

El aumento de las presiones intraventriculares izquierdas es tan perjudicial como el remodelado electrofisiológico de la insuficiencia cardiaca, constituyendo un sustrato para el desarrollo de reentradas sostenidas en el corazón de cerdo

2. El aumento de las presiones intraventriculares izquierdas es tan perjudicial como el remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardiaca, constituyendo un sustrato para el desarrollo de reentradas sostenidas en el corazón de cerdo.

2.1 Hipótesis

El incremento de las presiones intraventriculares y/o el medio extracelular acidificado y adrenérgico, al que los pacientes con insuficiencia cardiaca pueden estar sometidos, juega un papel deletéreo tan potente como el remodelado electrofisiológico de la insuficiencia cardiaca.

2.2 Objetivos

El objetivo de este trabajo fue, determinar el papel que juega el incremento de las presiones intraventriculares y/o el medio adrenérgico acidificado para el desarrollo de arritmias ventriculares en un modelo experimental porcino multivariable, de insuficiencia cardiaca inducida por estimulación rápida, examinando la contribución al sustrato proarrítmico, de manera individual o combinada, del remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardiaca, el aumento de las presiones intraventriculares, y la presencia de un medio adrenérgico y acidificado.

2.3 Métodos

2.3.1 Manejo ético de los animales y anestesia

El presente estudio ha sido realizado de acuerdo a las guías Europeas (2010/63/EU) y Nacionales (ECC/566/2015, RD53/2013) del cuidado y uso de laboratorios animales, siendo aprobado por el comité local de bienestar animal. Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados bajo anestesia profunda. Se premedicó a los animales con ketamina (20mg/kg i.m.). La inducción se realizó con propofol (6mg/kg i.v.) hasta lograr relajación de la musculatura extrínseca del globo ocular y pérdida del reflejo palpebral, a continuación, se administró atracurio (0,2 mg/kg i.v.) para la intubación. De mantenimiento se utilizó isoflurano (2%) y atracurio (1.25mg/kg/h i.v.). Para la analgesia se administró fentanilo (0.005 mg/kg/h i.v.). Los animales se mantuvieron con ventilación mecánica durante todo el procedimiento, siendo monitorizados con electrocardiograma, medición continua de CO₂ en aire espirado y oximetría de pulso, para controlar una anestesia adecuada y profunda. Se monitorizó la temperatura rectal, con la finalidad de prevenir hipertermia maligna.

2.3.2 Modelo de remodelado electrofisiológico en insuficiencia cardiaca

2.3.2.1 Justificación del uso de Estimulación ventricular rápida

En los modelos animales se ha demostrado que, la estimulación rápida y sostenida tanto auricular como ventricular produce disfunción sistólica severa biventricular, disfunción diastólica[532], marcada dilatación de las cuatro cavidades con ventrículos de paredes adelgazadas y geometría esférica. La insuficiencia cardiaca correspondiente, se caracteriza por caída del índice y gasto cardiacos, presiones de llenado ventricular elevadas, deterioro severo de la función ventricular izquierda con reducción importante de la fracción de acortamiento, y disfunción del ventrículo derecho[552-555]. El gasto cardiaco se encuentra severamente reducido, y las resistencias vasculares periféricas aumentadas[555-558].

Como en otras formas de insuficiencia cardiaca severa, se produce una activación neurohumoral intensa, con marcados incrementos del péptido auricular natriurético, epinefrina, norepinefrina, de la actividad de renina y los niveles de aldosterona[559, 560]. La marcada disfunción ventricular sistólica es el resultado de una reducción de la contractilidad global[556, 558, 561-565]. La reserva contráctil en respuesta a inotrópicos esta disminuida[562]. La disminución de la respuesta simpática se puede deber a una marcada reducción en la densidad de receptores beta₁ [566].

A nivel tisular, existe un remodelado tanto de miocitos como de la matriz extracelular, con desestructuración de la misma, así como de la interface de la membrana sarcolémica [562, 567-570]. Esta desestructuración de la matriz extracelular compromete la alineación de los miocitos, así como su acoplamiento y capacidad de transmisión, lo que da por resultado el adelgazamiento y disfunción contráctil. De hecho, en el remodelado tisular, se ha demostrado una pérdida de hasta el 40% de los miocitos, con un incremento del 60% en el volumen de los miocitos restantes[569].

2.3.2.2 Inducción del remodelado electrofisiológico e insuficiencia cardiaca

Se utilizaron 10 cerdos Pietrain de entre 35 y 45 kg, a los que se les realizó implante de marcapasos monocameral St. Jude Medical, modificado electrónicamente para permitir la estimulación a altas frecuencias.

El procedimiento se realizó bajo anestesia general, con técnica aséptica, introduciendo un electrodo monopolar de St. Jude Medical por venopunción yugular derecha, guiado por radioscopia hasta ápex del ventrículo derecho, y confirmando

parámetros adecuados de impedancia, detección y umbral de estimulación. A las 24 horas del implante, se verificó el adecuado funcionamiento del marcapasos, programándolo a una frecuencia cardíaca de 190 lpm. Para asegurar el funcionamiento correcto del marcapasos, los animales fueron examinados diariamente con toma de frecuencia cardíaca. Cuando se observaron signos de insuficiencia cardíaca, como taquipnea, incapacidad para ponerse de pie, anorexia, cianosis o letargia, se programó el explante cardíaco y experimento para el día siguiente. Esto sucedió generalmente entre la semana 3 y 5 tras el implante.

En todos los animales se realizaron evaluaciones con ecocardiograma transtorácico bajo anestesia general, inmediatamente antes del implante del marcapasos y previo al explante cardíaco a los 10 minutos de desactivar el dispositivo. Las medidas ecocardiográficas se hicieron utilizando un eje corto transversal a la altura de los músculos papilares, puesto que el eje largo apical en cerdos no es técnicamente viable debido a la anatomía, ya que el ápex se encuentra dirigido hacia la zona costal, donde los espacios intercostales son insuficientes para obtener imágenes adecuadas con el transductor. Se determinó la fracción de eyección mediante planimetría ventricular izquierda en diástole y sístole.[6].

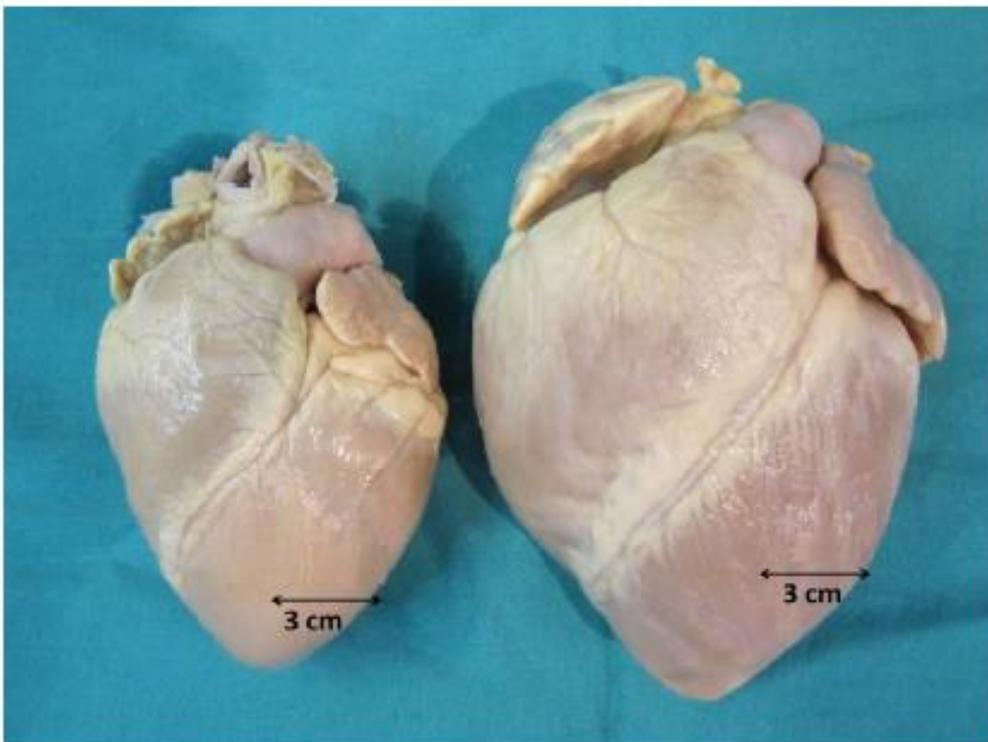


Figura 13. Corazones de cerdo explantados. A la izquierda el corazón de un caso control y a la derecha el de un caso con taquimiocardiopatía inducida por estimulación rápida con marcapasos.

Aunque el grupo de trabajo ya había realizado un estudio previo en ovejas con inducción similar de insuficiencia cardiaca, presentando estas una muy baja mortalidad[6], en este protocolo tres cerdos fallecieron de manera súbita sin haber presentado previamente datos de insuficiencia cardiaca, por lo que en estos no se pudo continuar el experimento.

En la Figura 13 se puede observar la diferencia macroscópica entre un corazón con insuficiencia cardiaca inducida por estimulación ventricular y un corazón control.

2.3.3 Controles

Se tomaron como controles a 7 cerdos Pietrain sin implante de marcapasos, que pertenecían al grupo control de un estudio previo basado en un modelo de insuficiencia cardiaca que no logró disfunción ventricular izquierda por motivos técnicos. Todos los animales fueron de la misma raza y rango de peso que los del grupo de insuficiencia cardiaca.

2.3.4 Preparación del corazón aislado y protocolo del experimento

Una vez que los cerdos fueron anestesiados, se realizó la extracción del corazón, enfriándolo y conectándolo con la mayor celeridad posible a un aparato de Langendorff, sistema muy similar a los utilizados en circulación extracorpórea, cuya principal función es en perfundir las arterias coronarias con una solución nutriente llamada Tyrode, a través de una cánula de perfusión retrógrada insertada en la aorta. Cuando se alcanza una presión adecuada del líquido nutriente se cierra la válvula aórtica y el flujo es desviado hacia los orificios de las coronarias, de modo que se perfunde la masa ventricular y el corazón late en vacío, sin existir llenado diastólico ventricular[571, 572].

El Tyrode se perfundió caliente, a una temperatura de 37 °C, oxigenado al 95% y con una presión controlada entre 50 y 60 mmHg. El corazón quedó sumergido en la solución de Tyrode dentro de una caja de metacrilato, con la cara anterior del ventrículo dirigida hacia la cámara de cartografía óptica, a través de una ventana de cristal. Una vez que el órgano alcanzó los 37 °C, se revirtió a ritmo sinusal con una descarga de 10-50J. Durante el experimento se realizaron mediciones del Tyrode para evaluar el pH, saturación de oxígeno y niveles iónicos, mediante gasometrías procesadas en el momento.[6, 550].

La evaluación de la inducción de arritmias ventriculares y las grabaciones ópticas, se realizaron con presiones intraventriculares altas y bajas, alternando con una solución de Tyrode normal y un sustituto de la solución de Tyrode con medio acidificado y adrenérgico, con el objetivo de simular los principales cambios iónicos encontrados en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica tratados con diuréticos ahorradores de potasio [12], para lo cual se modificó la solución de Tyrode normal con niveles bajos de sodio (110 Vs. 130 mEq/L), potasio (3 Vs. 4 mEq/L), y magnesio (0.4 Vs. 1.0 mEq/L), así como noradrenalina en concentraciones progresivas con una media final de $0.78 \pm 0.18 \mu\text{M}$, hasta llegar a los 100 lpm, puesto que los pacientes con insuficiencia cardiaca manifiesta sin tratamiento con betabloqueantes, generalmente se encuentran en torno a esta frecuencia cardiaca.

Esta perfusión de Tyrode modificada no es completamente equiparable al suero de pacientes con insuficiencia cardiaca, sin embargo, representa una de las simulaciones factibles más fieles, puesto que utilizar la sangre del propio cerdo no hubiese sido lo adecuado, ya que los animales no fueron tratados con diuréticos, lo que impediría obtener las alteraciones electrolíticas necesarias, además, por motivos éticos, la sangre se tendría que extraer bajo sedación, lo cual reduciría significativamente los niveles de catecolaminas.

En la Figura 14 se muestra el procedimiento de explante del corazón y la conexión del mismo al sistema de perfusión Langendorff.

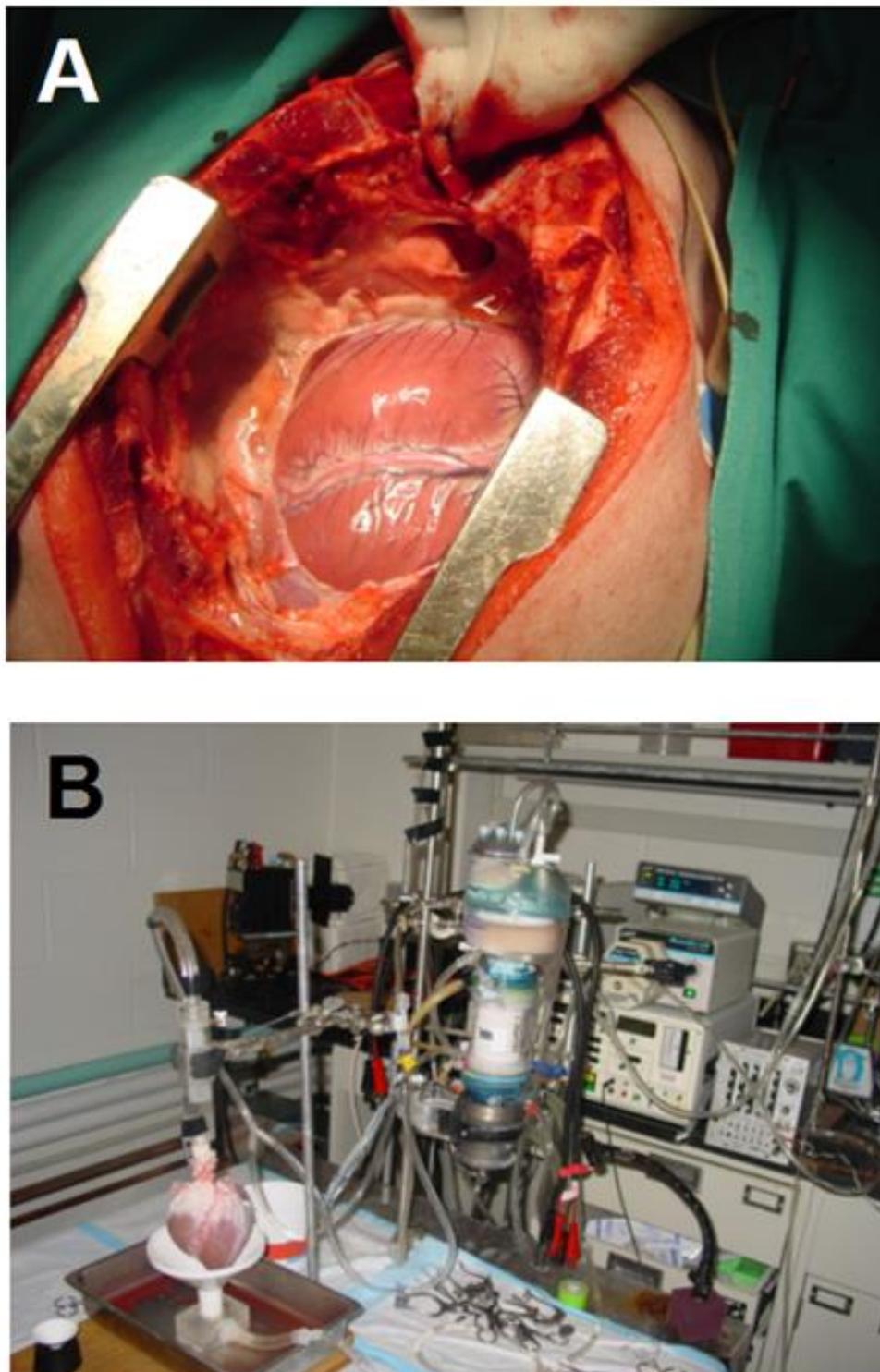


Figura 14. Procedimiento de explante del corazón y la conexión del mismo al sistema de perfusión Langendorff. A: Procedimiento de explante de un corazón de cerdo. B: El corazón, una vez explantado y conectado al sistema de perfusión Langendorff, que se encarga de proporcionar oxígeno y nutrientes a las células de corazón y de conseguir la concentración iónica adecuada para simular un ambiente similar al que se encuentra el corazón en su medio habitual mediante el uso de una solución nutritiva (Tyrode).

El método de aumento de la presión intraventricular se realizó mediante el inflado con líquido de un balón dentro de la cavidad, hasta incrementar las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo de ≈ 0 mmHg (presión intraventricular baja PIB) a ≈ 20 mmHg (presión intraventricular alta PIA), como ha sido utilizado previamente en otros estudios [9, 429, 433],

El registro electrocardiográfico se realizó introduciendo los 10 electrodos del electrocardiograma convencional de superficie, distribuidos de manera aleatoria y homogénea dentro de la solución de Tyrode, a lo que se llama electrocardiograma (ECG) conducido por volumen (*Volumen-conducted ECG*). La interpretación de dicho ECG, no es equivalente al de superficie de 12 derivaciones, pero permite medir la duración del QRS y QT desde el inicio en la derivación más precoz, hasta la finalización de los mismos en todas las derivaciones.

El ECG conducido por volumen, la presión de perfusión, y las presiones intraventriculares fueron monitorizadas y registradas con el sistema digital *Prucka CardioLab, General Electric Medical, Milwaukee, USA*, utilizando un transductor de presión. Se empleó una presión de perfusión entre 50 y 60 mmHg, que fue siempre superior a la intraventricular para evitar isquemia subendocárdica. El orden en el inicio del tipo de perfusión fue aleatorio, así como la adquisición con presiones intraventriculares altas o bajas.

En la Figura 15 se ejemplifica el sistema de perfusión Langendorff utilizado, con el balón intraventricular izquierdo utilizado para el incremento de la presión intraventricular (A), y el ECG conducido por volumen de distribución aleatoria (B).

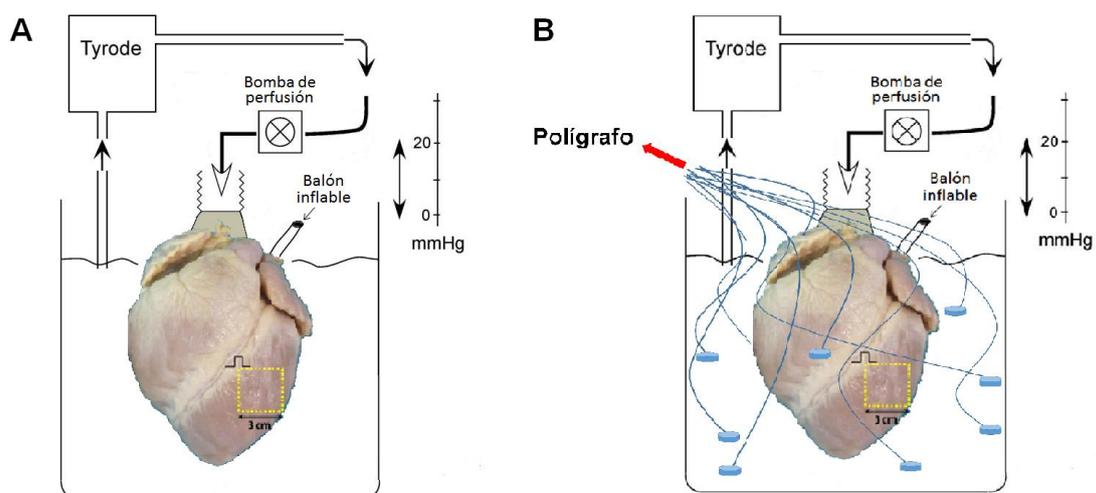


Figura 15A. Corazón de cerdo aislado perfundido con solución Tyrode por sistema Langendorff. El área dentro de la línea discontinua ($\approx 3 \times 3$ cm²), corresponde a la zona de mapeo óptico en la cara anterior del ventrículo izquierdo. El inflado del balón se realizó a 20 mmHg. B. Electrodos del electrocardiograma conducido por volumen, distribuidos de manera aleatoria y homogénea dentro de la solución de Tyrode.

Se decidió no utilizar desacopladores electromecánicos por varios motivos. Las sustancias como la 2-3 butanediona monoxima o la citocalasina D, alteran el potencial de acción y la velocidad de conducción del tejido miocárdico, lo que incrementa su vulnerabilidad a presentar arritmias ventriculares[432]. La Blebistatina por su parte, inicialmente se promovió como una sustancia libre de estos efectos[573], pero a posteriori generó controversias debido a sus efectos electrofisiológicos, ya que se ha descrito que prolonga el potencial de acción y el periodo refractario efectivo, e incrementa el umbral de fibrilación[574]. Además, esta molécula se puede precipitar en los pequeños vasos bloqueando la microcirculación[575]. Por último, pero aún más relevante para un estudio como este, la Blebistatina reduce significativamente el estrés parietal[431], lo que generaría confusión en el análisis de las mediciones tomadas con el incremento de la presión intraventricular. Por último, en algunos laboratorios de electrofisiología se ha observado el cese de la fibrilación auricular inducida, justo tras la administración de Blebistatina (comentario no publicado de David Filgueiras-Rama), lo que sugiere un marcado efecto antiarrítmico.

Con el objetivo de reducir los artefactos de movimiento, en lugar de utilizar desacopladores mecánicos, se empleó una técnica previamente ya probada, de aplicar una presión suave sobre la parte posterior del corazón, estabilizando la superficie anterior de interés sobre la ventana de imagen, esta maniobra se realiza solo durante el tiempo necesario para grabar el juego de películas de cada serie [6, 550, 576-578]. Durante todo el tiempo se estuvo monitorizando de manera continua la presión de perfusión para evitar variaciones con la compresión que produzcan isquemia y/o condicionen una mayor vulnerabilidad arrítmica[578].

2.3.5 Electrocardiograma.

Las mediciones del electrocardiograma se hicieron en todos los casos antes de realizar el protocolo de estimulación y con cada una de las diferentes situaciones, de Tyrode normal y Tyrode de insuficiencia cardiaca, tanto con presión intraventricular baja como alta. Se midió la duración del QRS y el intervalo QT corregido (QTc) mediante la fórmula de Bazett en ritmo sinusal, para evaluar de manera global, el efecto que estas 4 diferentes situaciones pueden tener en la despolarización y repolarización.

2.3.6 Grabaciones ópticas. Protocolo de estimulación ventricular.

Tras enfocar el campo de visión en la superficie anterior del ventrículo izquierdo, evitando la interposición de vasos coronarios principales, se realizó la estimulación desde la esquina superior izquierda de la zona a filmar, mediante un cable de plata de 0.5mm de espesor fijado al epicardio. Esta ubicación del electrodo de estimulación permite evitar zonas simultáneas de activación, como podría ser el caso si se estimula desde el centro de la zona a filmar.

Se utilizó un protocolo de trenes continuos con un intervalo de ciclo de 500ms y 300ms, y un extraestímulo (S2) de 10ms por encima del periodo refractario ventricular. Se registró la fluorescencia emitida por los frentes de activación epicárdica S1 y S2, utilizando el contraste di-4-ANEPPS [4-(2-(6-(dibutylamino)-2-naphthalenyl)ethenyl)-1-(3-sulfopropyl)-pyridinium] producido por el laboratorio Loew, que actualmente es el tinte más utilizado por su rápida respuesta, con tiempos de activación más cortos que el potencial de membrana, baja toxicidad y cinética estable. Dicha sustancia se une a la capa exterior de la membrana bicapa de los cardiomiocitos, siendo excitada por la fuente de luz, y variando su espectro de emisión en respuesta a los cambios del voltaje transmembrana, lo que permite realizar una evaluación no invasiva del potencial de acción.

En el cartografiado óptico, se utilizó una fuente de luz de excitación con lámparas de filamento de bombillas Tungsteno-Halógeno, previo filtro de calor, para que la preparación cardiaca no vea aumentada su temperatura sustancialmente debido a la luz a la que va a estar expuesta. Posteriormente, esa luz es filtrada paso banda mediante un filtro óptico que sólo deja pasar el margen de longitudes de onda apropiadas, para excitar las moléculas de tinte que habrá ligadas a las membranas de las células cardiacas. La luz emitida por el corazón se filtra para ser capturada mediante una lente que la enfoca sobre el fotodetector. El fotodetector a su vez, convierte la señal óptica en eléctrica dando lugar a las películas de activación.

Las grabaciones se realizaron mediante una cámara de alta sensibilidad y alta frecuencia de adquisición de imágenes CCD (*charge-coupled device*) especializada, a 800 cuadros por segundo, registrando la emisión de fotones por detectores, previa aplicación de filtros adecuados.

En la Figura 16 se ejemplifica el sistema de adquisición de imágenes en el mapeo óptico, y en la Figura 17 se observan imágenes grabadas en momentos diferentes de un mismo frente de despolarización.

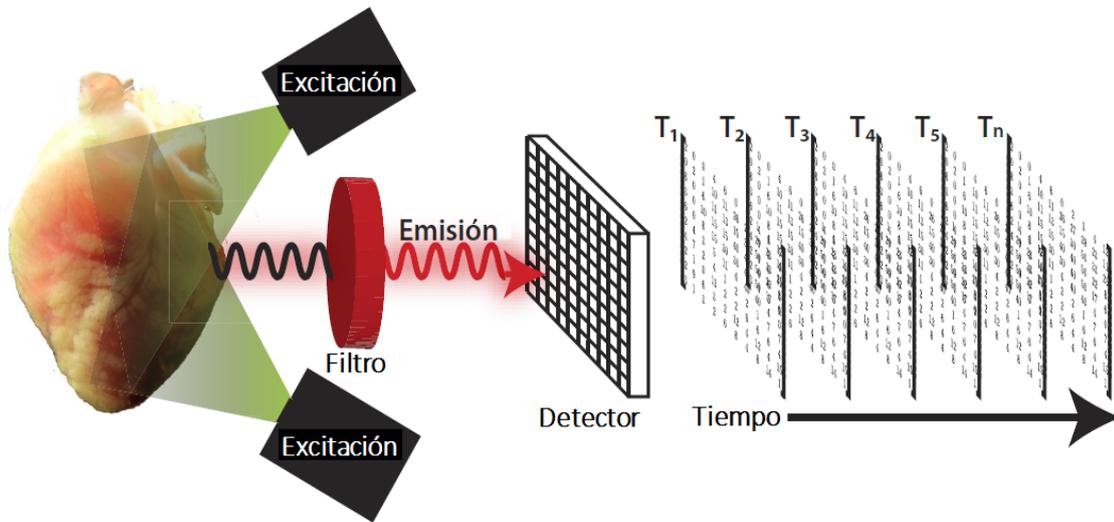


Figura 16 Adquisición de imágenes en mapeo óptico. El corazón impregnado con contraste fluorescente, emite fluorescencia cuando es excitado por la luz de las lámparas. Esta luz fluorescente es detectada y filtrada por fotodetector, que su vez convierte la señal óptica en eléctrica acumulando la información en una serie de matrices de intensidad fluorescente en diferentes puntos de tiempo. Tomado de: Laughner et al, Processing and analysis of cardiac optical mapping data obtained with potentiometric dyes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303(7):H753-65.[549]

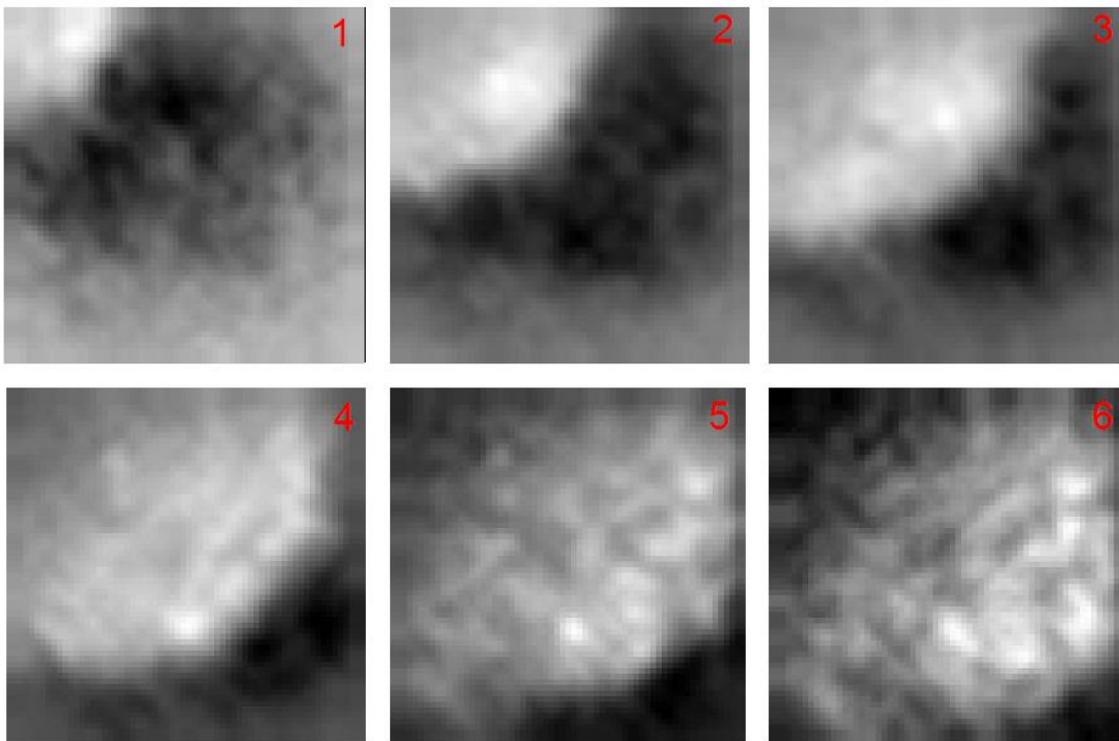


Figura 17. Imágenes de una película de cartografiado óptico. Se muestran capturas en instantes de tiempo secuenciales (1-6) de la propagación de un frente de despolarización que se propaga de la esquina superior izquierda de la imagen a la esquina inferior derecha. Las zonas de alto brillo representan tejido despolarizado.

En uno de los corazones del modelo de remodelado electrofisiológico en insuficiencia cardiaca, la cartografía óptica no se realizó debido a problemas técnicos que no se pudieron solventar en el momento del experimento.

2.3.7 Procesado y análisis de los datos ópticos

Se realizaron cines limitados a una superficie de $3 \times 3 \text{ cm}^2$, con la finalidad de asegurar medidas de dispersión de la repolarización comparables en todos los corazones, así como para disminuir el efecto de la propagación tridimensional, que potencialmente es más importante en puntos lejanos al sitio de inserción del filamento de estimulación.

A pesar de los avances realizados en los sistemas de cámaras y la calidad de los contrastes, el índice de ruido en las señales del potencial de acción continúa siendo un reto, por lo que en este estudio los datos de la cartografía óptica fueron procesados y analizados mediante un programa hecho a la medida, desarrollado con el sistema MATLAB.

Se registró la dinámica de activación y repolarización de los frentes de onda de S1 y S2, con un ciclo de base de 500 y 300ms. Las medidas de cada set fueron realizadas promediando 3 películas grabadas en condiciones idénticas, es decir registrando 3 ondas S1 y 3 S2 con cada longitud de ciclo en las 4 combinaciones posibles de presión intraventricular y Tyrode, para cada uno de los 13 corazones. En los casos en los que la estimulación indujo arritmias ventriculares sostenidas que precisaron cardioversión o desfibrilación, se promedió el número de películas existentes antes de la inducción de la descarga, y adicionalmente se tomaron 3 latidos S1, que fueron analizados y promediados con las películas (una o dos) recogidas previamente.

Las películas en crudo fueron pre-acondicionadas con un filtrado espacial de 3×3 píxeles y temporal de 3 cuadros con kernel en forma cónica, lo que les da más peso específico a los píxeles centrales[6, 550, 579]. Entonces y solo para el análisis de los tiempos y velocidades de activación, se aplicó un filtro Butterworth de bajo paso de orden 50 (fase cero para evitar retrasos no deseados en el filtro de salida), con el objetivo de mejorar aún más la detección de los tiempos de activación[520, 580].

El análisis de los datos ópticos se realizó tras el filtrado de señales que garantizaron su calidad.

2.3.7.1 Tiempos de activación

El tiempo de activación de cada pixel, se calculó en el momento de $(dV/dt)_{\max}$ de la señal fluorescente, que corresponde con la porción más escarpada del ascenso rápido del potencial de acción, representando el promedio de las células que se encuentran en ese pixel. Se calcularon los mapas de activación relativos al punto de

activación más precoz del campo en estudio. En la Figura 18 se ejemplifica el potencial de acción mediante un mapa de isócronas, que refleja los distintos tiempos de activación.

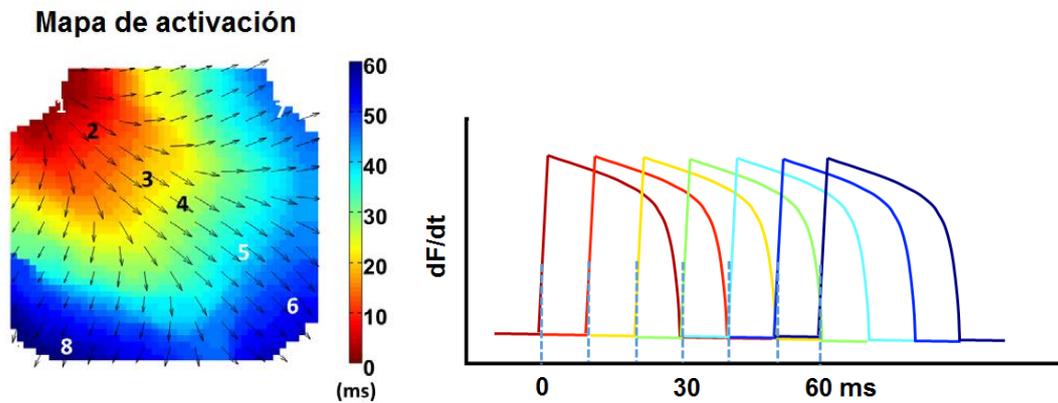


Figura 18. Mapa de activación. Cada punto tiene asignado el tiempo de activación en el momento de $(dV/dt)_{max}$ en la señal fluorescente, lo que permite generar el mapa de isócronas. En el gráfico se ejemplifica los potenciales de acción con un código de colores que corresponde al tiempo en milisegundos.

2.3.7.2 Velocidad de conducción

Los vectores locales de velocidad que representan la magnitud y dirección de la velocidad de conducción, fueron registrados como lo descrito previamente por Bayly. Es decir, disminuyendo a una cuarta parte el muestreo de la matriz que contiene los tiempos de activación tomados con la cámara de alta resolución CCD, evitando así la sobreestimación de las velocidades debido a tiempos de activación similares en píxeles adyacentes. Posteriormente, los tiempos de activación resultantes fueron adaptados con una superficie suavizadora de hendiduras cúbicas, lo que proporciona un campo escalonado que describe los tiempos de activación en función de su posición. Asumiendo que la propagación es normal al frente de activación para cada punto, a través del gradiente de esta función, se obtuvo un campo de vectores con la velocidad de conducción en cada localización[581].

Previo al promediado, se descartaron y excluyeron del análisis los valores residuales falsos de la velocidad de conducción, causados por captura simultánea del tejido adyacente al sitio de estimulación (electrodo virtual). Finalmente, se midió la magnitud de la velocidad de conducción media en todo el campo de visión.

Cabe mencionar, que el tamaño de los vectores representados en las figuras de activación, ha sido automáticamente ajustado para evitar la superposición de los mismos, por lo tanto, sus tamaños no son comparables entre los diferentes mapas y diferentes frentes de activación.

2.3.7.3 Tiempos de repolarización y duración del potencial de acción.

A pesar de las múltiples precauciones que se tomaron para evitar el artefacto de movimiento, algunas películas presentaron de manera aislada artefactos residuales. Por lo tanto, en lugar de utilizar el método convencional, que se basa en hacer la medición en el momento del 80-90% del nivel total de fluorescencia de la repolarización, se optó por utilizar un método validado[582] y extensamente utilizado en la obtención de los tiempos de repolarización desde datos ópticos, cuando no se ha utilizado desacopladores electromecánicos. Este método consiste en tomar el momento máximo de la segunda derivada del punto de repolarización $(d^2V/dt^2)_{\max}$, que corresponde al punto del 90% de la repolarización [273, 577, 582], y que ha demostrado proporcionar tiempos precisos, incluso en presencia de niveles sustancialmente elevados de artefactos de movimiento[582]. Por lo tanto, aunque no completamente libre de limitaciones, el método implementado en este estudio es hasta el momento, la mejor opción.

En el trabajo original de Efimov et al, se utilizó este método para señales ópticas obtenidas de un grupo fotodiodo. Este sistema de cartografía óptica tiene una resolución espacial inferior, pero es superior en lo que respecta a la reducción de índices de ruido de la señal, si se compara con las imágenes obtenidas directamente con las cámaras CCD. Por lo tanto, en este trabajo se modificó dicho método, utilizando filtros iniciales del potencial de acción más agresivos que en el estudio original. En lugar de un filtro de caja de 8-ms, se suavizaron los potenciales de acción ópticos con regresión local, utilizando los mínimos cuadrados lineales ponderados y un modelo polinómico de 2º grado, en el orden de 100.

En la Figura 19A, se ejemplifica la detección de los tiempos de repolarización, donde las líneas azules representan los potenciales de acción ópticos pre acondicionados, y las líneas verdes sus versiones suavizadas. Como se puede observar, la versión verde suavizada sigue fielmente la línea del potencial de acción durante las fases de repolarización, lo que permite un excelente ajuste entre los potenciales pre acondicionados y los suavizados, evitando así las pequeñas fluctuaciones por ruido, muy deletéreas para la implementación del método $(d^2V/dt^2)_{\max}$, puesto que generan fluctuaciones aún más notorias en sus derivadas, como se puede observar en la Figura 19B, donde se utilizó otro método de filtrado de paso bajo Butterworth, que deja pasar artefactos de movimiento, generando así fluctuaciones en la segunda derivada con múltiples máximas, haciendo imposible la identificación precisa del tiempo de repolarización.

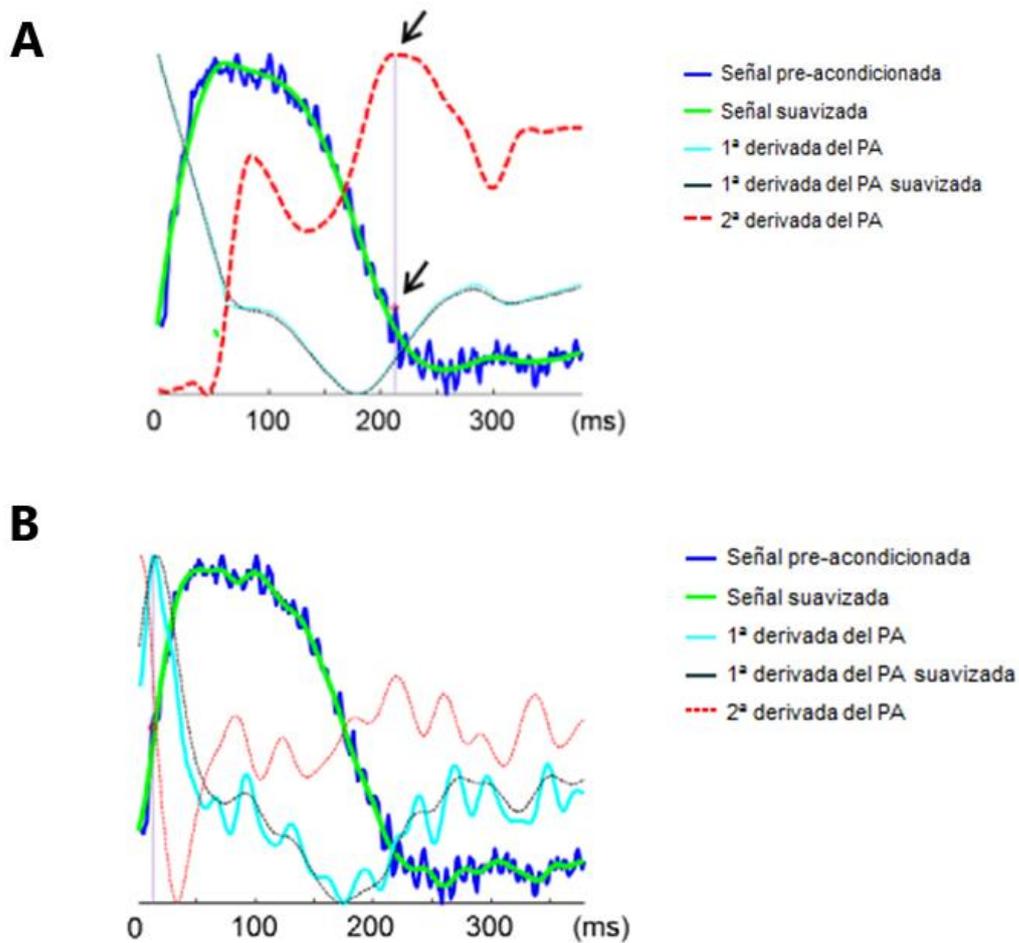


Figura 19. A. Detección del tiempo de repolarización en el potencial de acción en el momento de $(d^2V/dt^2)_{max}$. Los trazados azules y verde intenso representan la señal óptica pre-acondicionada y suavizada respectivamente. El trazado verde (suavizado) se obtiene con la regresión local, utilizando los mínimos cuadrados lineales ponderados de un modelo polinómico de 2º grado en el orden de 100, permitiendo delimitar con precisión la línea del potencial de acción, y evitando las fluctuaciones por artefacto de movimiento. La línea color cian, representa la primera derivada del potencial de acción suavizado (verde), acompañada por su versión filtrada en color negro. Se realizó una segunda derivada de la línea negra (primera derivada del PA suavizada), representada en rojo discontinuo, con la finalidad de identificar con precisión el punto máximo del final de la repolarización local (flechas). **B. Potencial de acción con filtro de paso bajo Butterworth**, que no permite la localización del tiempo de repolarización con la segunda derivada, puesto que deja paso a los artefactos de movimiento.

La única desventaja de este método de suavización, es que no se ajusta bien con las transiciones rápidas del ascenso del potencial de acción. Por lo que, para la detección de los tiempos de activación, se utilizó un filtro Butterworth FIR, eliminando así esta limitación.

Una vez que los potenciales de acción fueron suavizados, se les aplicó la primera derivada, que a su vez fue pasada por un filtro de caja de 23ms, como se hizo en la referencia original[582], lo que evita la aparición de un valor máximo falso al aplicar la

segunda derivada, representada como una línea roja en la gráfica de la Figura 19. Este, es un filtro fase 0 que evita cualquier retraso temporal en la salida del filtro. De esta forma, los tiempos de repolarización fueron obtenidos en el tiempo de $(d^2V/dt^2)_{\max}$ [582].

Es importante mencionar que cuando se analizan las ondas S1, el ascenso del estímulo subsecuente (S1 o S2) produce también un máximo local en la segunda derivada, como podemos observar en la Figura 20, y específicamente cuando se trata de un S2, ya que debido a su precocidad este se fusiona con el punto máximo de repolarización, por lo que para el análisis de la repolarización del S1, se tomó el penúltimo potencial de acción S1, evitando así la fusión de la repolarización con el siguiente estímulo S2, y permitiendo al algoritmo obtener tiempos de repolarización fiables.

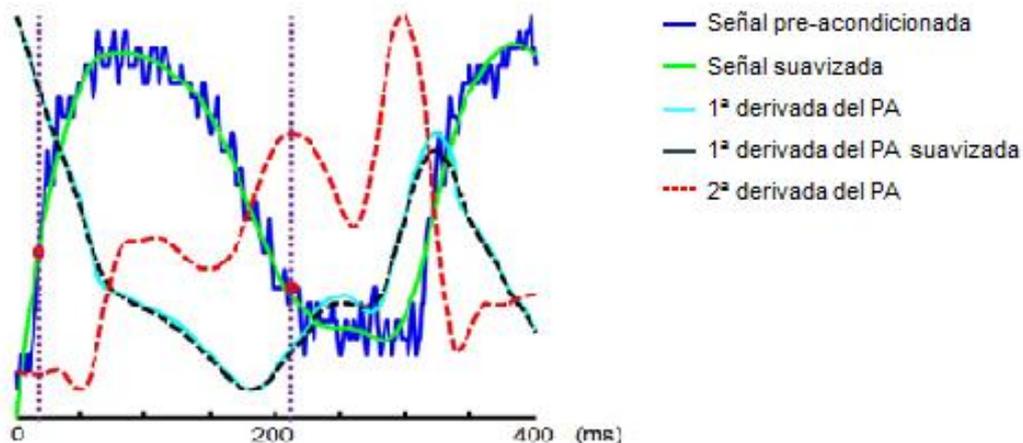


Figura 20. Potencial de acción durante un tren de estimulación con longitud de ciclo de 300ms. Se observa el pico máximo de la segunda derivada (línea roja) coincidente con el potencial de acción del siguiente estímulo, lo que puede generar confusión al medir el tiempo de repolarización, incluso aún más en el caso de administrar un extraestímulo S2.

En los casos aislados en los que el algoritmo identificó dos máximos de amplitud similar dentro de una ventana verosímil, el algoritmo seleccionó el máximo que minimizaba la dispersión global de la repolarización. Por lo tanto, las mediciones de la dispersión de la repolarización fueron conservadoras, puesto que no se quiso sobrestimar la dispersión de la repolarización debido a unas pocas mediciones de tiempos de repolarización no exactas.

Los mapas de repolarización fueron creados utilizando los tiempos de repolarización detectados en cada pixel no enmascarado. Los pixeles residuales con

tiempos de repolarización no exactos y no consistentes con los píxeles circundantes, fueron también enmascarados para evitar un incremento artificial en los valores de la dispersión de la repolarización.

A pesar de las precauciones previamente mencionadas, la diferencia absoluta de los tiempos de repolarización tiende a sobreestimar la dispersión de la repolarización, debido a la presencia de píxeles individuales con valores esbozados, por lo que para cuantificar la dispersión de la repolarización se descartaron los valores que estuviesen por fuera del percentil 0.5 a 95.5 ($DoR = RT_{P99.5\%} - RT_{P0.5\%}$). Esta medida elimina el 1% de los tiempos de repolarización más extremos. Por ejemplo, en un campo de visión no enmascarado con 64×64 píxeles = 4096 píxeles, para el cálculo estimado de la dispersión de la repolarización, no se tomaron en cuenta los 20 píxeles con valores más bajos y los 20 píxeles con valores más altos.

En la Figura 21 se muestran ejemplos de los mapas ópticos de repolarización, obtenidos con la medición del tiempo de repolarización en cada píxel.

Mapas de Repolarización

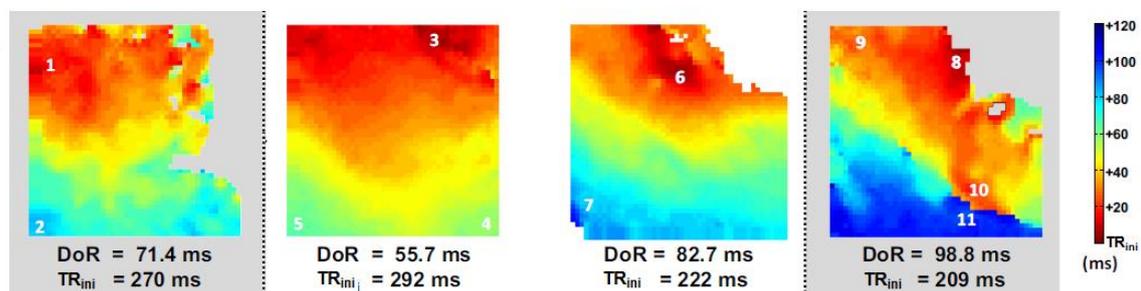


Figura 21. Mapas de repolarización. DoR = dispersión de la repolarización. TR_{ini} = tiempo de repolarización inicial o más precoz. El código de colores es de menor a mayor tiempo de repolarización.

Sin embargo, a pesar del método utilizado y todas las precauciones tomadas, 3 corazones (2 controles y 1 de remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca) fueron excluidos del análisis de repolarización, puesto que se observó artefacto de movimiento excesivo que no permitió ofrecer valores de repolarización completamente fiables. En el resto de los corazones (5 controles y 5 de remodelado electrofisiológico en insuficiencia cardiaca), se calcularon los mapas de repolarización y se obtuvo la dispersión epicárdica de repolarización (DoR).

No obstante, en el análisis de activación se incluyó la totalidad de corazones, puesto que los artefactos de movimiento empiezan cuando la fase de ascenso del

potencial de acción ha terminado, por lo que no afecta las mediciones de la activación. Por lo tanto, la activación se obtuvo en los 13 corazones (7 controles y 6 de remodelado electrofisiológico en insuficiencia cardiaca), mientras que los datos de repolarización se analizaron en 10 corazones (5 controles y 5 con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca).

2.3.7.4 Duración del potencial de acción

La duración del potencial de acción óptico se calculó con la diferencia entre el tiempo de repolarización y el de activación en cada pixel no enmascarado, siempre y cuando estos valores fuesen fiables.

Como se puede observar en la Figura 22, los valores del potencial de acción se despliegan en los mapas espaciales con el promedio de todas las ondas analizadas.

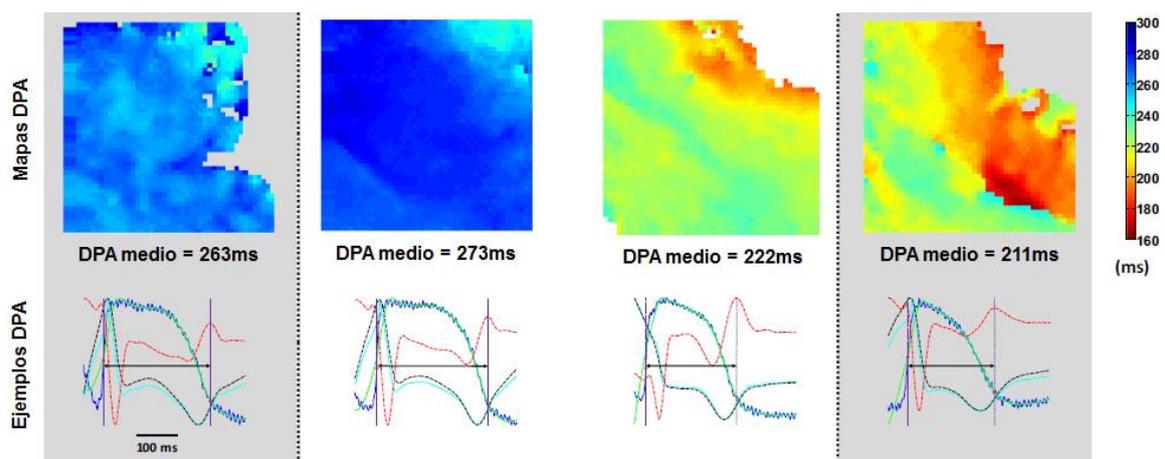


Figura 22. Mapas de duración del potencial de acción (DPA). En los recuadros superiores se muestra la duración del potencial de acción en la zona filmada, mediante un código de colores asociado al tiempo en milisegundos. Abajo, se muestran ejemplos del potencial de acción óptico en un pixel, donde se mide el tiempo de activación y el de despolarización, para cuantificar la duración del potencial de acción.

2.3.7.5 Longitud de onda del proceso de activación

Los mapas de longitud de onda fueron calculados con el producto de la magnitud de la velocidad de conducción local y la duración de los potenciales de acción locales. Los valores de la longitud de onda dan una imagen de la distancia entre el frente de activación de la despolarización y la cola de la repolarización en cada región. Se obtuvo un valor promedio de las longitudes de onda del área total filmada no enmascarada (LO_{media}). En la Figura 23 se muestran ejemplos de mapas de longitud de onda.

Mapas de Longitud de Onda

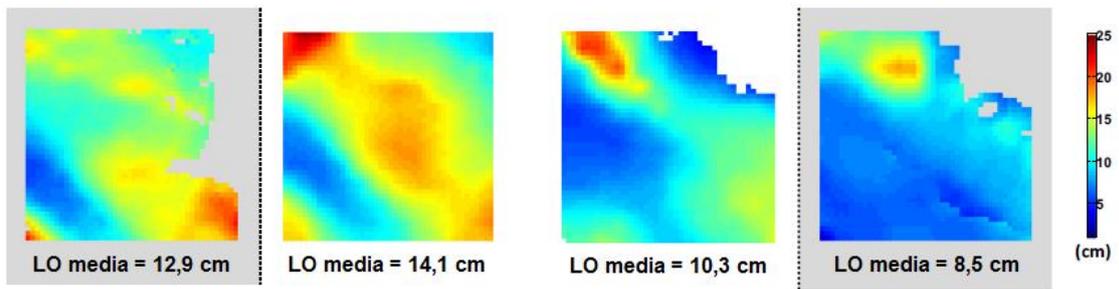


Figura 23. Mapas de longitud de onda (LO). Representan la distancia entre el frente de activación y la cola de la repolarización. El código de colores es de mayor a menor distancia en cm.

2.3.10 Inducibilidad arrítmica

Una vez identificado el periodo refractario efectivo en cada situación, se realizó el estudio de cada set de películas con las cuatro combinaciones posibles de los factores en estudio, es decir con y sin presión intraventricular elevada, así como con y sin Tyrode de insuficiencia cardíaca.

Se emplearon 5 a 6 trenes de 8 latidos (S1S1) con una longitud de ciclo de 500ms y 300ms, seguidos de un extraestímulo (S2) con intervalo de acoplamiento del periodo refractario efectivo +10ms. En el caso de que se indujese TV sostenida o FV que precisase una descarga eléctrica, se detuvo el protocolo en dicha configuración y se esperó al menos 5 minutos o hasta alcanzar condiciones estables, para continuar con la siguiente combinación de factores. En caso de que la taquicardia sostenida cediese con sobreestimulación, el protocolo se continuó hasta completar los 6 intentos de inducción, o hasta que precisase una descarga. En total se realizaron 557 intentos efectivos de inducción de arritmias ventriculares para un total de 14 corazones.

Para cuantificar la inducibilidad, las arritmias ventriculares fueron clasificadas y puntuadas como FV = 8 puntos, TV sostenida que deriva en FV = 7 puntos, TV monomórfica sostenida = 6 puntos, TV polimórfica no sostenida = 5 puntos, TV monomórfica no sostenida = 4 puntos, tripletes ventriculares = 3 puntos, dupletes ventriculares = 2 puntos, latido ventricular aislado = 1 punto y no inducción de arritmias = 0 puntos. Para cada corazón, situación y longitud de ciclo, se registró la máxima puntuación, es decir la peor arritmia inducida.

Se tomaron en cuenta las arritmias inducidas tanto con el tren, como con el extraestímulo, puesto que el mecanismo subyacente puede ser similar cuando el ciclo del tren básico de estimulación es corto, como es el caso del protocolo utilizado en este estudio.

2.3.11 Análisis estadístico

Se utilizó el test de Shapiro-Wilk para la prueba de normalidad de variables continuas. Los parámetros ecocardiográficos se compararon con la prueba *t* de Student.

El supuesto de independencia, impide que los modelos lineales generalizados se apliquen a datos correlacionados. Por lo tanto, se utilizó un modelo mixto basado en ecuaciones de estimación generalizadas (EEG), que amplía los modelos lineales generales para acomodar los datos correlacionados. Como ha sido descrito previamente[583], el enfoque con EEG ha ido cobrando importancia, siendo cada vez más utilizado para el análisis de este tipo de datos, como un método general y flexible para datos discretos correlacionados. Una propiedad atractiva de las EEG, es que se puede utilizar una matriz de correlación poco especificada, y el estimador del coeficiente de regresión seguirá siendo consistente y normal. La matriz de covarianza de los coeficientes de regresión estimados, puede también ser consistentemente estimada, utilizando el llamado estimador robusto o sándwich[583]. Las únicas suposiciones del modelo, son aquellos casos en los que se asume dependencia con los sujetos e independencia entre sujetos. La matriz de correlación que representa las dependencias intra-sujetos, es estimada como parte del modelo.

Por lo tanto, se implementó un modelo mixto de EEG para evaluar las diferencias significativas y la interacción de datos, utilizando al identificador del sujeto como el factor “sujeto”, remodelado (control o remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca) como factor “inter-sujetos”, y hasta 4 factores “intra-sujetos” (mediciones repetidas): presión intraventricular normal o elevada, medio normal o adrenérgico, longitud de ciclo de estimulación (500 o 300ms), y el tipo de estímulo (S1 o S2).

En las Figuras 28-47 del apartado de resultados, se puede observar la implementación del análisis estadístico para evaluar diferencias significativas e interacción de datos. También se utilizaron EEG para obtener el riesgo absoluto, cuantificando la propensión de cada factor (remodelado, presión intraventricular, medio) a favor de la inducción de arritmias ventriculares sostenidas. A diferencia de las regresiones logísticas convencionales que utilizan la asunción de casos independientes, el método utilizado en este trabajo (EEG), toma en cuenta que los casos están correlacionados (varias mediciones en diferentes situaciones con cada corazón) dando lugar a una estimación del riesgo absoluto más fiable.

Las variables categóricas fueron analizadas con la prueba exacta de Fisher, y las continuas no pareadas con la U de Mann-Whitney. También se obtuvo el riesgo absoluto para las variables categóricas. Los valores de puntuación máxima, es decir,

peor arritmia y puntuación media, fueron comparados entre el grupo de corazones controles y los de remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, de manera no pareada mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, mientras que la comparación de los corazones dentro de cada grupo se realizó de manera pareada con la prueba de Wilcoxon. Para evaluar la creciente inducción arrítmica de los diferentes factores pro arrítmicos, se utilizó la correlación de Spearman y la prueba no paramétrica de Jonckheere-Terpstra.

Las variables continuas se expresan en medias \pm error estándar de la media (SEM), excepto cuando las variables no tuvieron una distribución normal. En estos casos, y también para rangos de cambios relativos y puntuación arrítmica, los datos se presentan como medianas y rango intercuartil, que es la mediana ($P_{25\%-75\%}$). De manera consecuente, se utilizaron pruebas no paramétricas para analizar estos datos. Se consideró estadísticamente significativo al valor de $P < 0.05$, de dos colas.

2.4 Resultados

2.4.1 Inducción de insuficiencia cardiaca

La estimulación ventricular derecha rápida, mediante el implante de marcapasos definitivo en el grupo de insuficiencia cardiaca, fue efectiva para inducir dilatación de las cavidades y disfunción sistólica significativa. Los datos ecocardiográficos se muestran en la Tabla 13, donde se observan diferencias significativas antes y después de la estimulación ventricular rápida, tanto en las dimensiones de las cuatro cavidades, con marcado incremento de diámetros y áreas ventriculares y auriculares, como en la fracción de eyección, que disminuyó del $65 \pm 4 \%$ al $24 \pm 2 \%$ ($p < 0.001$).

Datos ecocardiográficos antes y después del protocolo de inducción de insuficiencia cardiaca

	Pre Estimulación	Post Estimulación	P
Diámetro telediastólico del VI (mm)	39 ± 2	50 ± 2	0.03
Diámetro telesistólico del VI (mm)	24 ± 2	40 ± 2	<0.001
Área telediastólica VI (cm ²)	12.6 ± 1.1	20.2 ± 1.7	0.01
Área telesistólica VI (cm ²)	4.4 ± 0.5	14.4 ± 1.5	<0.001
Fracción de eyección (%)	65 ± 4	24 ± 2	<0.001
Diámetro telediastólico del VD (mm)	1.8 ± 0.2	2.8 ± 0.3	0.04
Área telediastólica VD (cm ²)	7.5 ± 1.1	15.8 ± 1.4	0.002
Área AI (cm ²)	8.2 ± 0.4	21.4 ± 3.1	0.01
Área AD (cm ²)	8.7 ± 0.8	19.1 ± 2.3	0.002

Tabla 13. Parámetros ecocardiográficos antes y después de la inducción de insuficiencia cardiaca. Los valores se expresan en media \pm SEM. Se utilizó la prueba T pareada. VI ventrículo izquierdo, VD ventrículo derecho, AI aurícula izquierda, AD aurícula derecha

2.4.2 Hallazgos electrocardiográficos

En el grupo de insuficiencia cardiaca, se observó ensanchamiento del QRS de manera consistente, con un incremento del 48% respecto al grupo control ($p < 0.001$). Otro factor que incrementó la duración del QRS fue el aumento de la presión intraventricular (+22%, $p < 0.001$). Por su parte, el uso de Tyrode de insuficiencia cardiaca (Adrenérgico Acidificado) no modificó la duración del QRS.

Respecto al análisis del QTc, se observó una prolongación del mismo en el grupo de remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, con un incremento del 15% respecto al grupo control ($p = 0.002$). El aumento de la presión intraventricular y el uso de Tyrode adrenérgico provocaron un acortamiento significativo del QTc, con un -8% y -10% respectivamente ($p < 0.001$). En la Figura 24 se muestran las diferencias entre los grupos, respecto a la duración del QRS y QTc.

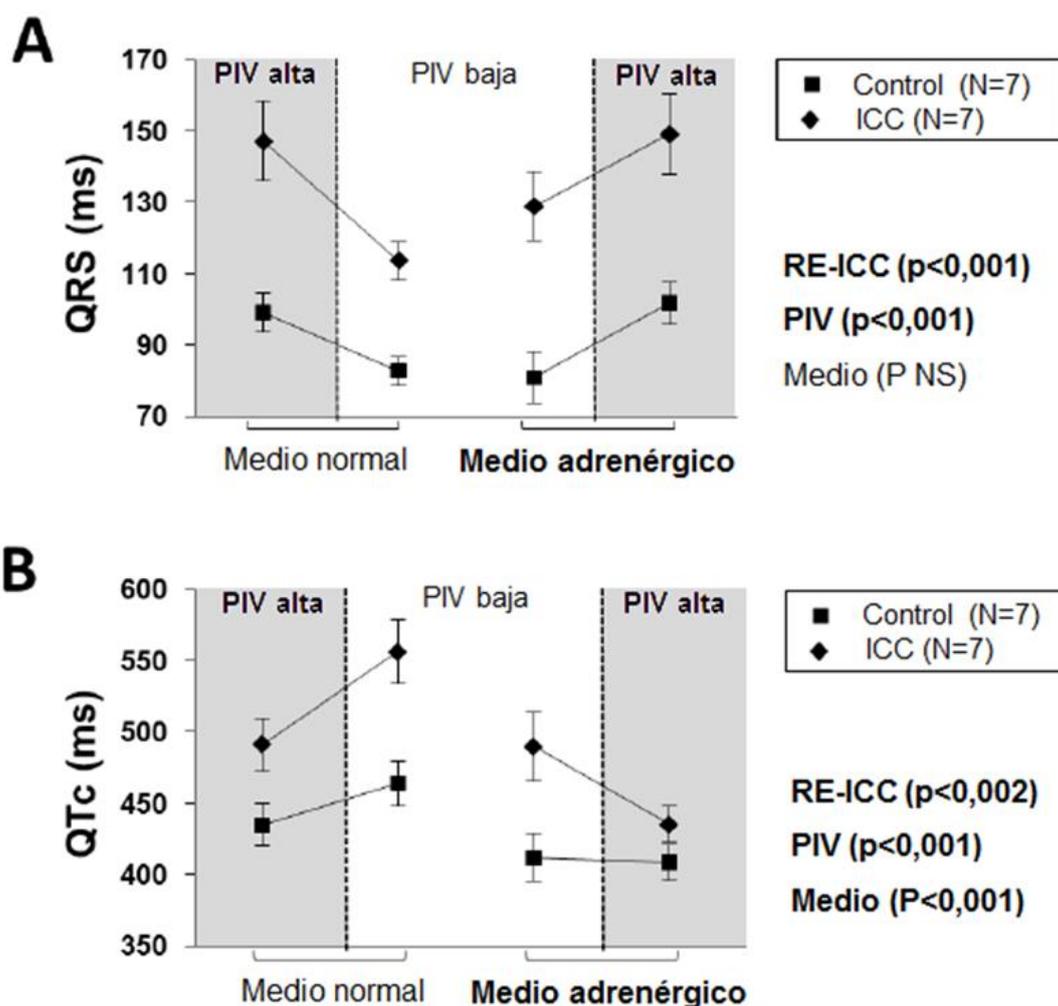


Figura 24. ECG conducido por volumen. Datos presentados como media \pm SEM. A. QRS en ritmo sinusal. B. QTc en ritmo sinusal. RE-IC = Remodelado Electrofisiológico por Insuficiencia Cardiaca, PIV = Presión Intraventricular.

2.4.3 Mediciones de cartografía óptica

En total se analizaron más de 600 frentes de onda, realizando cartografía óptica de la activación y repolarización de los latidos estimulados, con la finalidad de cuantificar objetivamente el sustrato pro-reentrada en las diferentes combinaciones de factores.

En la Figura 25 se ejemplifica las mediciones ópticas realizadas en un corazón control, con las cuatro combinaciones posibles, de Tyrode normal y adrenérgico, con presión intraventricular baja y alta. En la Figura 26 se muestran los potenciales de acción correspondientes a los pixeles seleccionados. Mientras que en la Figura 27, se muestran los mapas de velocidad de conducción, duración del potencial de acción, repolarización y longitud d onda, comparando un corazón control con otro de remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca.

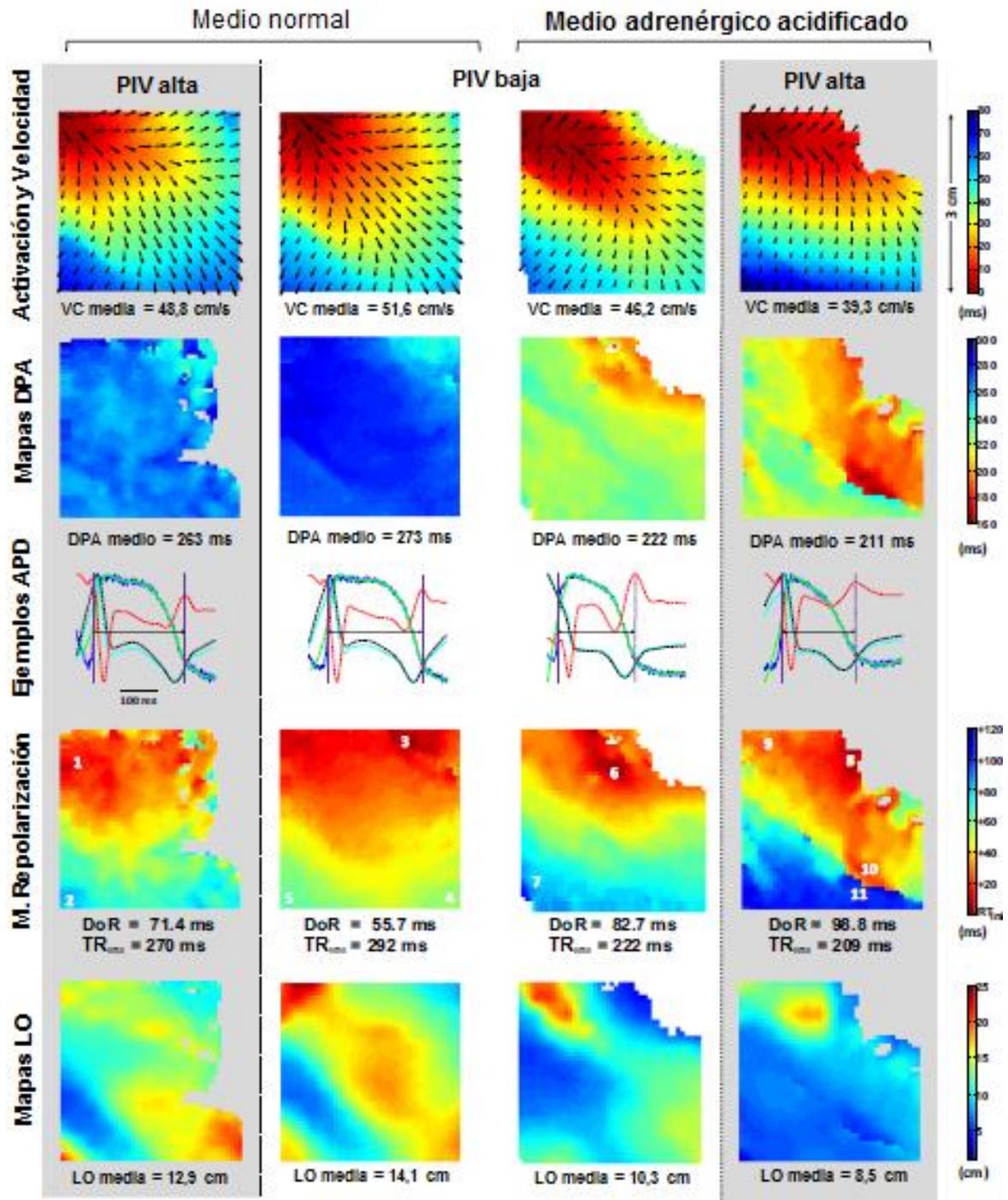


Figura 25. Mediciones ópticas en el corazón control #2, estimulando con longitud de ciclo base de 500ms + un extraestímulo S2. Las 2 columnas de la izquierda corresponden al Tyrode normal, mientras que las 2 de la derecha al de Tyrode adrenérgico acidificado. Las 2 columnas centrales son con presión intraventricular (PIV) baja, mientras que las 2 laterales con PIV alta. DPA = duración del potencial de acción, DoR = dispersión de la repolarización, LO = longitud de onda, TR_{ini} = tiempo de repolarización inicial o más precoz, VC = velocidad de conducción.

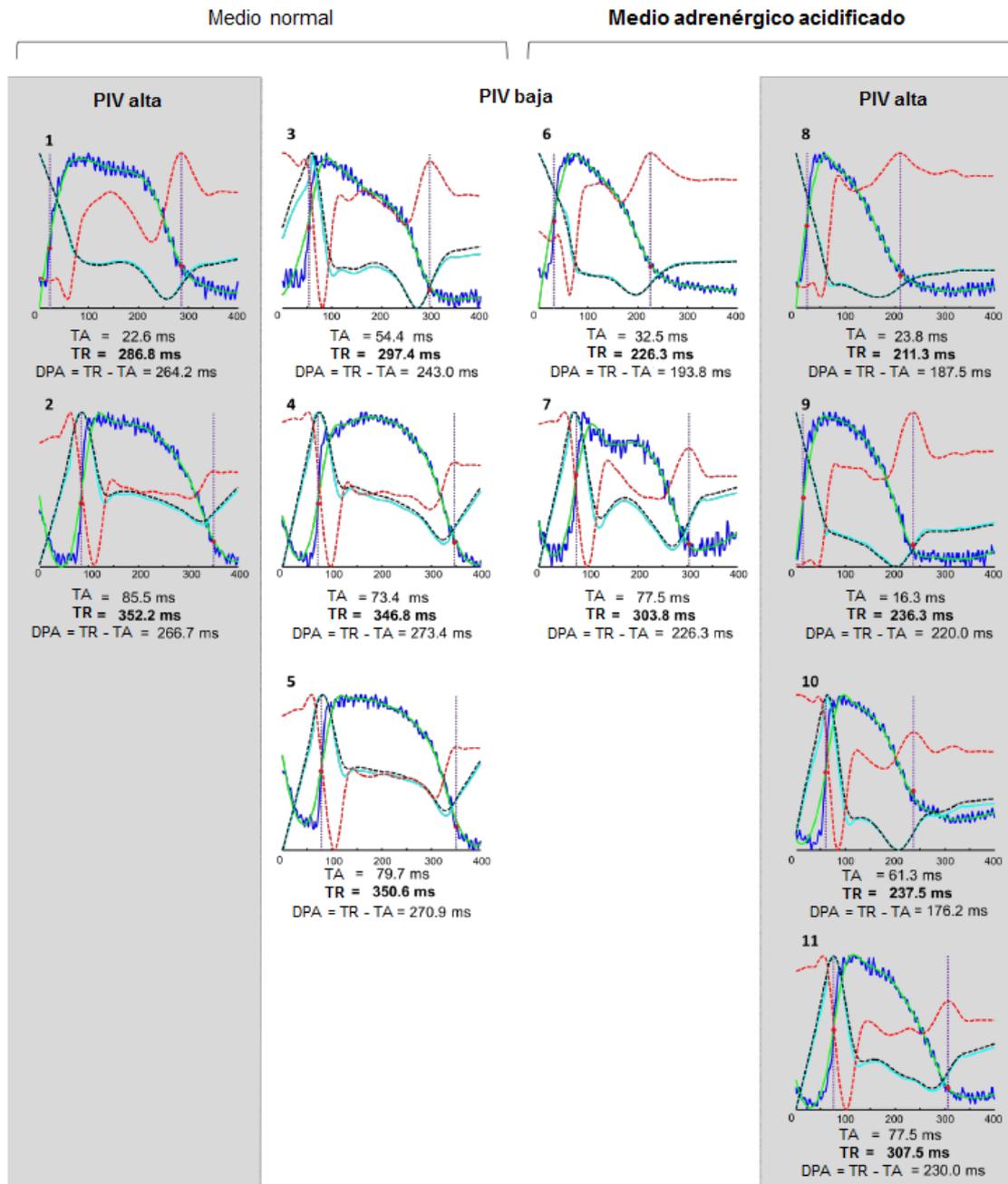


Figura 26. Ejemplos de potenciales de acción de pixeles seleccionados en los mapas de repolarización de la Figura 25, que corresponde a un corazón control, estimulando con longitud de ciclo de 300ms en las 4 combinaciones posibles. Se puede observar como el Tyrode adrenérgico acidificado (AA) y la presión intraventricular (PIV) alta, aumentan la dispersión de la repolarización (DoR). En la columna de Tyrode AA con PIV alta, se constata un aumento en la DoR global (8 y 11), y local (10 y 11 a ambos lados de la potencial línea de bloqueo). DPA = duración del potencial de acción, TA = tiempo de activación, TR = tiempo de repolarización. Trazados azules: potencial de acción. Trazados verdes: versión suavizada del potencial de acción óptico. Trazados cian: primera derivada del trazado verde. Trazados negros: primera derivada filtrada (versión filtrada del trazado cian). Trazados rojos: segunda derivada (derivada del trazado negro). El máximo del trazado rojo, indica el tiempo de repolarización local. El tiempo entre las dos líneas verticales (tiempo de activación y repolarización), corresponde a la DPA.

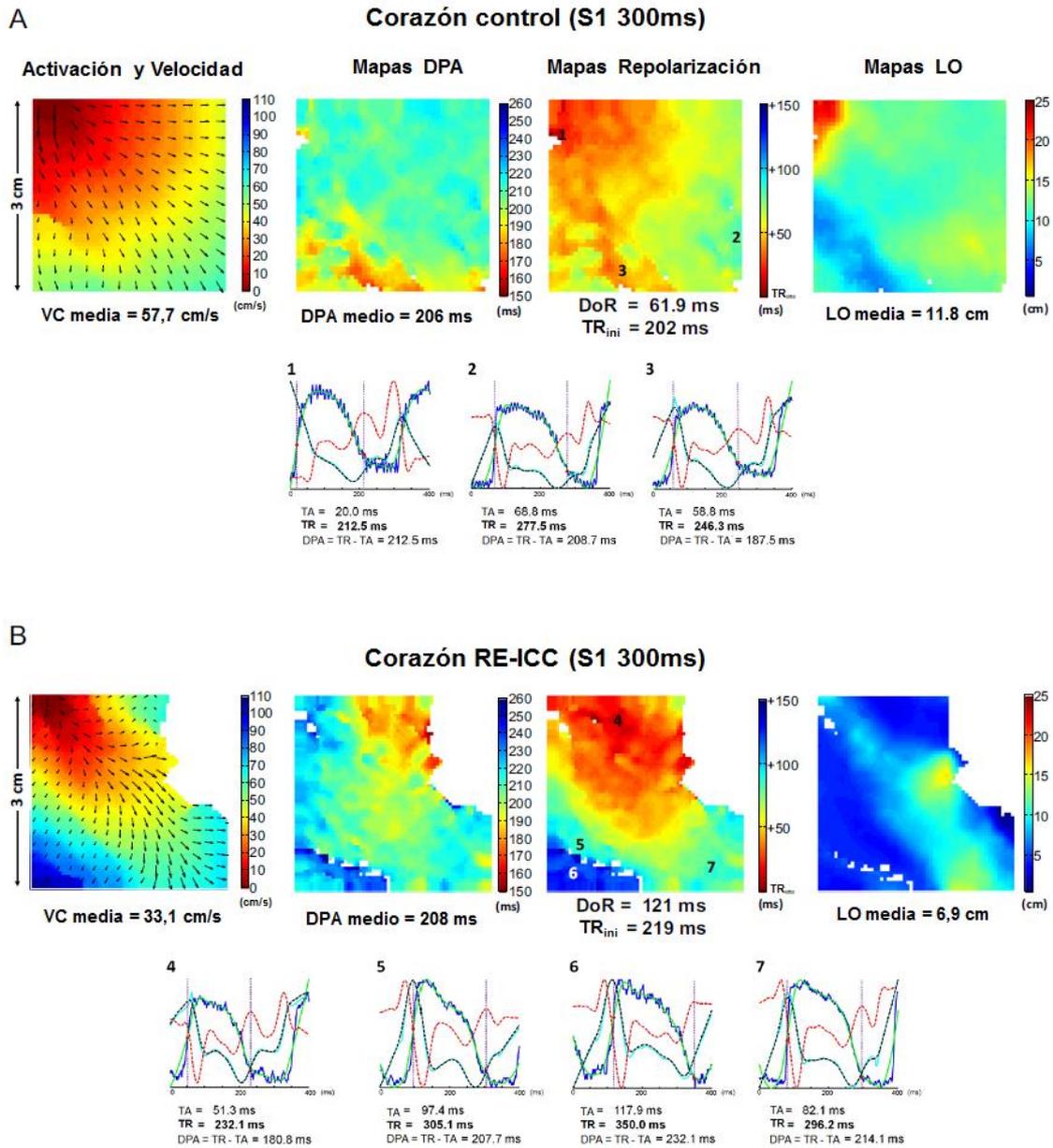


Figura 27. Mapas ópticos de activación y velocidad de conducción (VC), duración del potencial de acción (DPA), dispersión de la repolarización (DoR) y longitud de onda (LO), en un corazón control (A) y en otro con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca (RE-IC) (B), estimulando con una longitud de ciclo de 300ms. En el corazón con RE-IC se aprecia una VC y LO reducidas, con incremento en la DoR epicárdica. Se muestran los potenciales de acción ópticos de los pixeles marcados con números del 1 al 7.

2.4.3.1 Velocidad de conducción

Respecto a la activación, se encontró que la velocidad de conducción epicárdica fue menor en los corazones con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca (promedio -34%; $P = 0.002$), y tras el incremento de la presión intraventricular (-17%; $P = 0.001$). El medio adrenérgico no modificó la velocidad de conducción de manera consistente ($p = 0.47$), como resultado de un incremento considerable en la velocidad de conducción (>20%) en 1 de los 7 controles y en 2 de 6 con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, así como una disminución de la velocidad de conducción en 2 de 7 controles y en 1 de 6 con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, además de la presencia de mínimos cambios en los corazones restantes, 4 de 7 controles y 3 de 6 con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca.

Por su parte, la estimulación arrojó datos previsibles respecto a la propagación, puesto que se vio enlentecida cuando se utilizó una longitud de ciclo más corta durante el tren de 300ms, al igual que el administrar el extraestímulo (S2), presentando una disminución de la velocidad de conducción del -16% ($p < 0.001$) y -18% ($p = 0.001$) respectivamente.

En la Figura 28 se expone el análisis de la velocidad de conducción, en los corazones controles y con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, dentro de los 4 escenarios estudiados (Tyrode normal o de insuficiencia cardíaca, presión intraventricular normal o alta), estimulando con un tren de longitud de ciclo (LC) de 500 o 300ms, más un extraestímulo S2 con intervalo de acoplamiento del periodo refractario efectivo + 10ms. Mientras que en la Figura 29, se muestra las diferencias relativas de la velocidad de conducción en mediciones pareadas: presión intraventricular alta respecto a la presión intraventricular baja, Tyrode adrenérgico acidificado respecto al normal, estimulación durante el tren con LC de 300ms respecto a la LC de 500ms, y S2 respecto a S1.

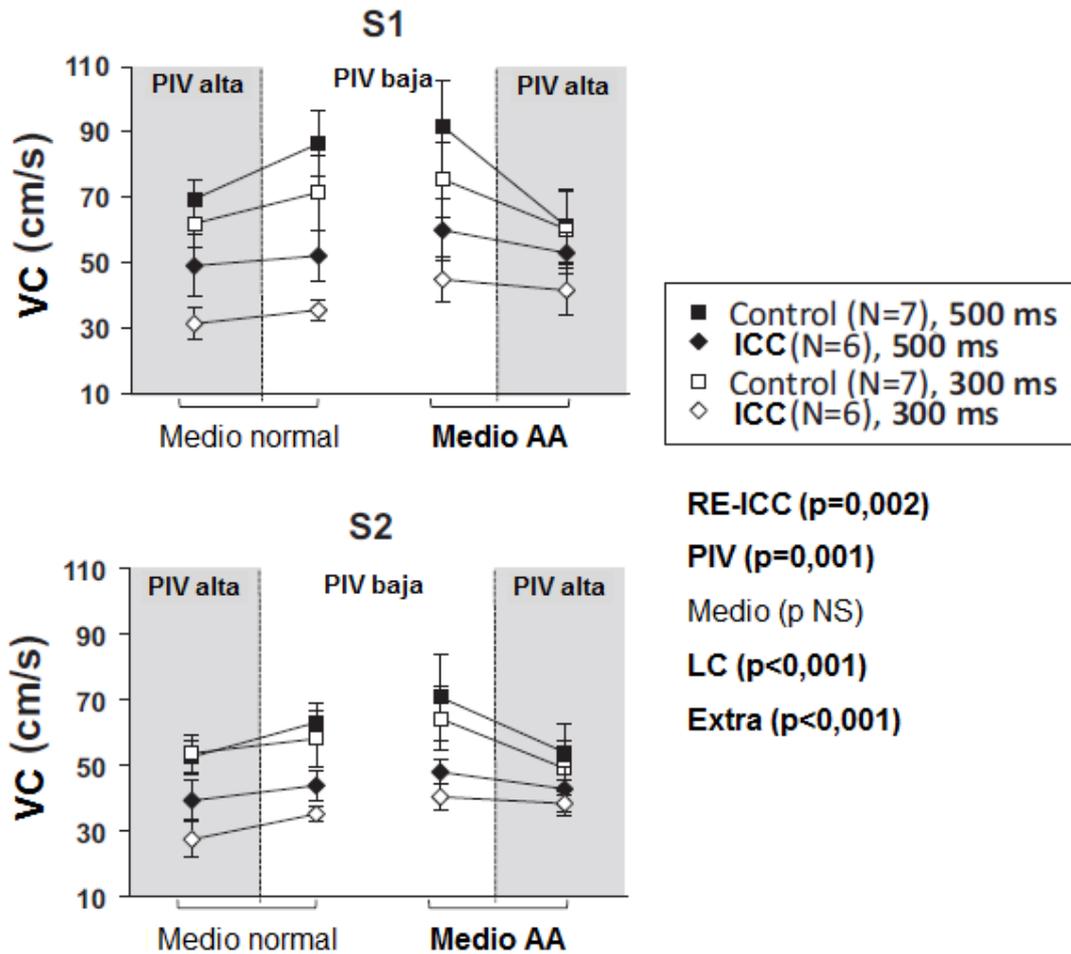


Figura 28. Velocidad de conducción (VC) en los corazones controles y con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, dentro de los 4 escenarios estudiados (Tyrode normal o de insuficiencia cardiaca, presión intraventricular normal o alta), estimulando con un tren de longitud de ciclo (LC) de 500 o 300ms, más un extraestímulo S2. Los datos se presentan como medias \pm SEM. AA = adrenérgico y acidificado, RE-IC = remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, LC = longitud de ciclo, NS = no significativo, PIV = presión intraventricular, S1 = tren de estimulación, S2 = extraestímulo.

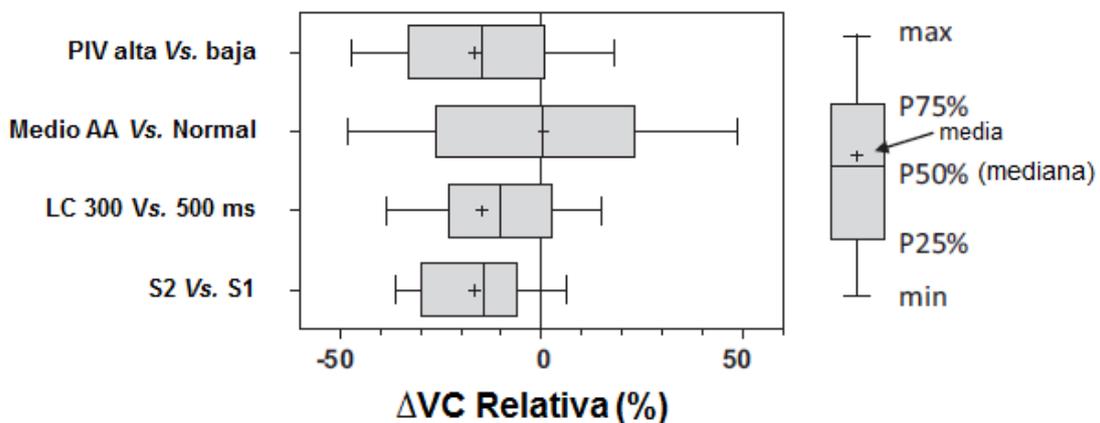


Figura 29. Diferencia relativa en mediciones pareadas de la velocidad de conducción (VC). AA = adrenérgico acidificado, LC = longitud de ciclo, PIV = presión intraventricular, S1 = tren de estimulación, S2 = extraestímulo.

Se observó una clara interacción entre la longitud de ciclo de estimulación y el extraestímulo S2, poniendo de manifiesto que, el grado de enlentecimiento tras el extraestímulo es dependiente de la frecuencia de estimulación. El S2 reduce la velocidad de conducción independientemente del ciclo de estimulación de base, pero esto es más notorio cuando se estimula a una longitud de ciclo de base de 500ms, en comparación con la estimulación a 300ms (-21 vs -14%, $p = 0.01$), fenómeno que se debe a un menor margen de decremento cuando estimulamos a velocidades más altas. (Figura 30)

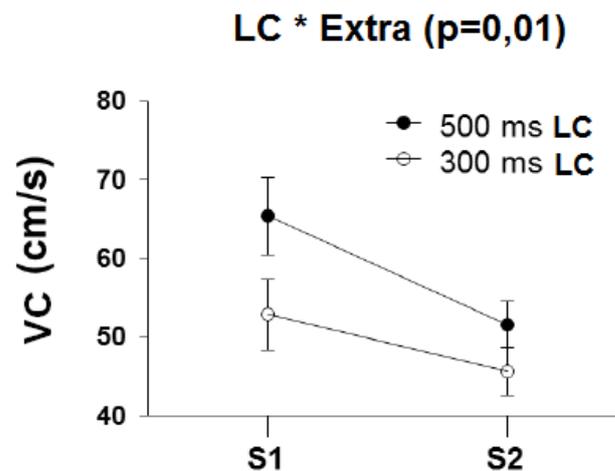


Figura 30. Interacciones encontradas en la velocidad de conducción (VC) entre longitud de ciclo (LC) del tren básico de estimulación (S1) y el extraestímulo (S2). Los datos están en medias \pm SEM.

2.4.3.2 Duración del potencial de acción

Respecto a los parámetros relacionados con la repolarización, se realizaron mediciones de la duración de potencial de acción, puesto que el acortamiento del mismo, reduce el periodo refractario local, facilitando así la presencia de reentradas.

La duración del potencial de acción se acortó de manera significativa tras el aumento de la presión intraventricular (-8%; $p < 0.001$), con el medio adrenérgico acidificado (-9%; $p < 0.001$), la estimulación con LC de 300ms (-24%; $p < 0.001$), y con el extraestímulo S2 (-10%; $p < 0.001$). (Figura 31). En la Figura 32 se muestra la gráfica de comparaciones pareadas para las diferencias en la duración del potencial de acción.

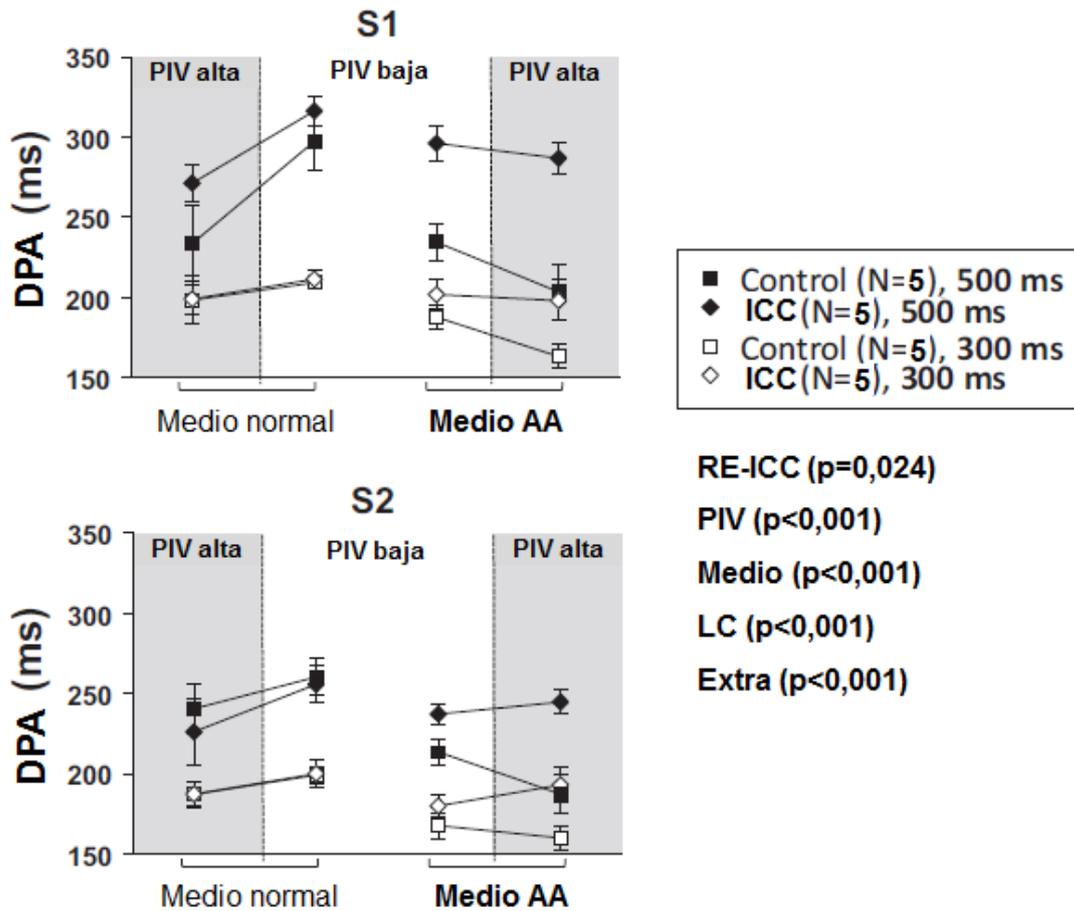


Figura 31. Duración del potencial de acción (DPA) en los corazones controles y con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, dentro de los 4 escenarios estudiados (Tyrode normal o de insuficiencia cardiaca, presión intraventricular normal o alta), estimulando con un tren de longitud de ciclo (LC) de 500 o 300ms, más un extraestímulo S2. Los datos de presentan como medias \pm SEM. AA = adrenérgico y acidificado RE-IC = remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, LC = longitud de ciclo, PIV = presión intraventricular, S1 = tren de estimulación, S2 = extraestímulo.

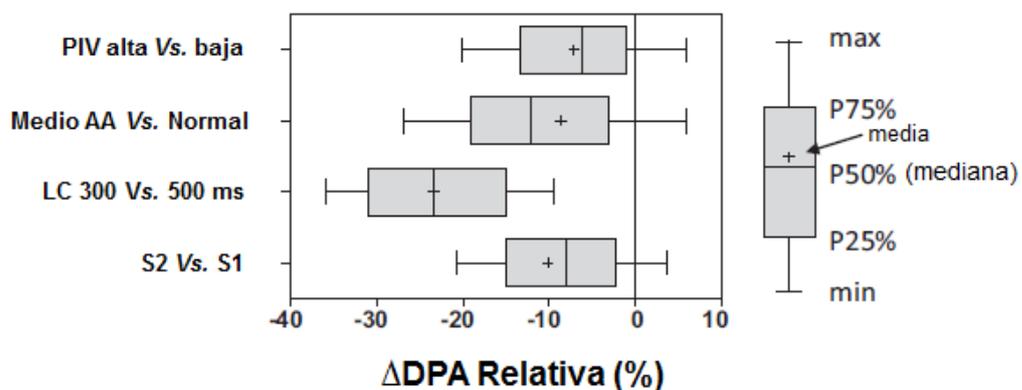


Figura 32. Diferencia relativa en mediciones pareadas de la duración del potencial de acción (DPA). AA = adrenérgico acidificado, LC = longitud de ciclo, PIV = presión intraventricular, S1 = tren de estimulación, S2 = extraestímulo.

En promedio, la duración del potencial de acción fue mayor en los corazones con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca (+11%; $p = 0.024$). Sin embargo, esta diferencia, fue menos evidente cuando se estimuló a una longitud de ciclo de 300ms ($p = 0.017$), o cuando se administró un extraestímulo (S2) ($p = 0.006$), como se muestra en la Figura 33.

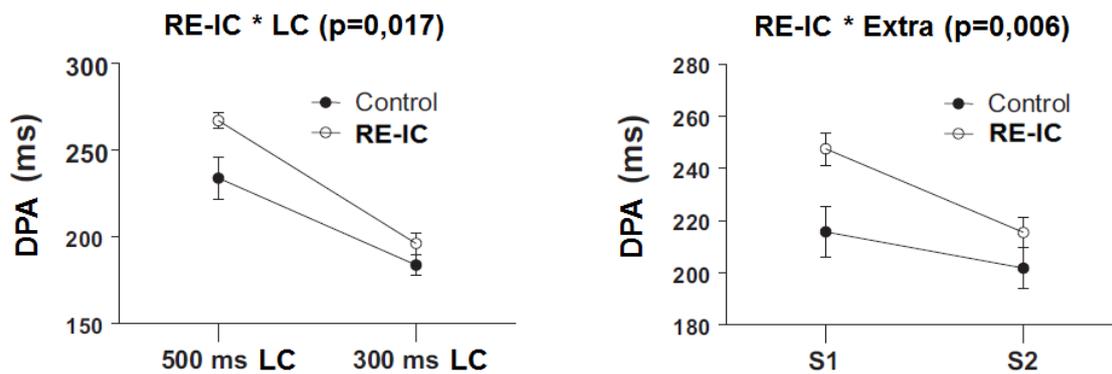


Figura 33. Interacciones encontradas en la duración del potencial de acción entre remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca (RE-IC) y longitud de ciclo (LC) o extraestímulo (S2). Los datos están en medias \pm SEM.

De hecho, con Tyrode normal y estimulando a una longitud de ciclo de 300ms, no se observaron diferencias en la duración del potencial de acción entre los controles y los corazones con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca. En la Figura 27, se observa un ejemplo, donde la duración de potencial de acción fue similar entre un corazón control y otro con insuficiencia cardiaca.

Cabe mencionar que los corazones con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, fueron menos proclives al acortamiento del potencial de acción con el medio adrenérgico, lo que incrementó las diferencias con el grupo control bajo estas condiciones. En la Figura 34 se observa una clara diferencia significativa de las pendientes entre el grupo control y el de insuficiencia cardiaca ($p=0,001$).

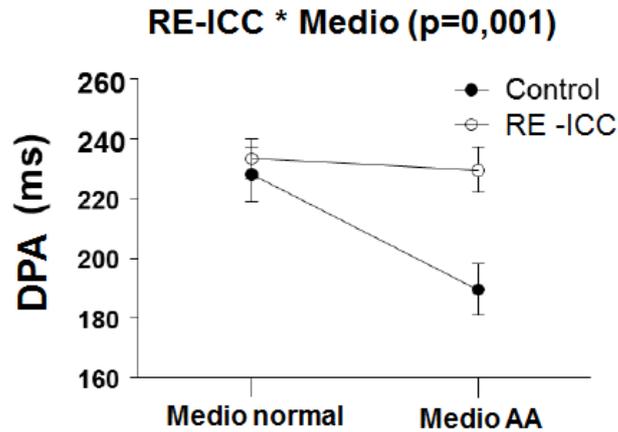


Figura 34. Interacciones encontradas en la duración del potencial de acción (DPA) entre remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca (RE-IC) y medio adrenérgico acidificado (AA). Los datos están en medias \pm SEM.

En las Figuras 35 a 37, se muestran las interacciones respecto a la duración del potencial de acción, entre presión intraventricular alta y los distintos factores, como longitud de ciclo, extraestímulo y tipo de Tyrode. Se puede observar que la presión intraventricular, reduce la duración del potencial de acción de manera consistente en todos los subgrupos, y este acortamiento es más notorio cuando se estimula durante el tren (S1), la longitud de estimulación es mayor (500ms) o el medio no es adrenérgico acidificado, puesto que, la estimulación con LC corta (300ms), el uso de un extraestímulo y el medio adrenérgico, per se, disminuyen la duración del potencial de acción, dejando un menor margen para reducciones tan notorias.

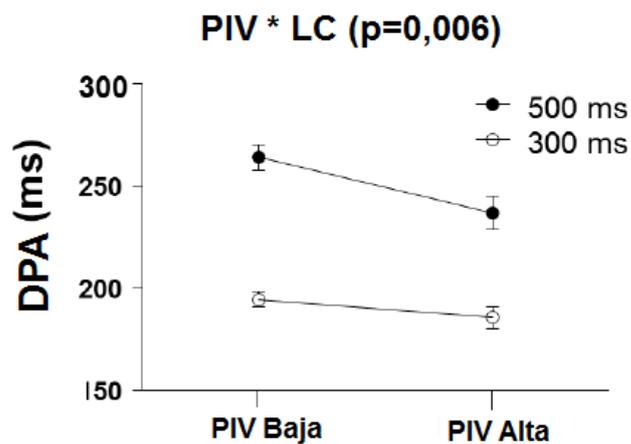


Figura 35. Interacciones encontradas en la duración del potencial de acción (DPA) entre presión intraventricular (PIV) y la longitud de ciclo (LC) del tren de estimulación. Los datos están en medias \pm SEM.

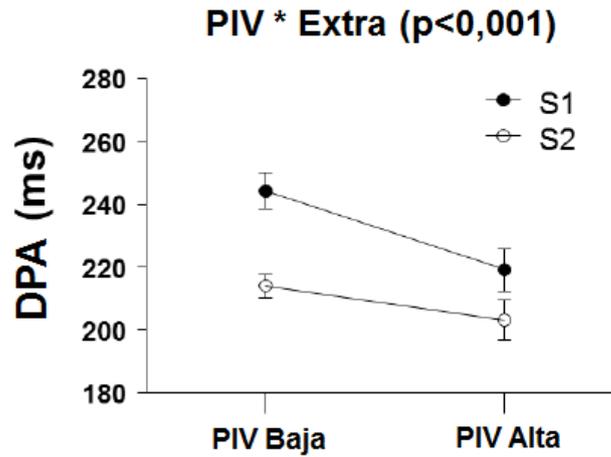


Figura 36. Interacciones encontradas en la duración del potencial de acción (DPA) entre presión intraventricular (PIV) y el extraestímulo (S2). Los datos están en medias \pm SEM.

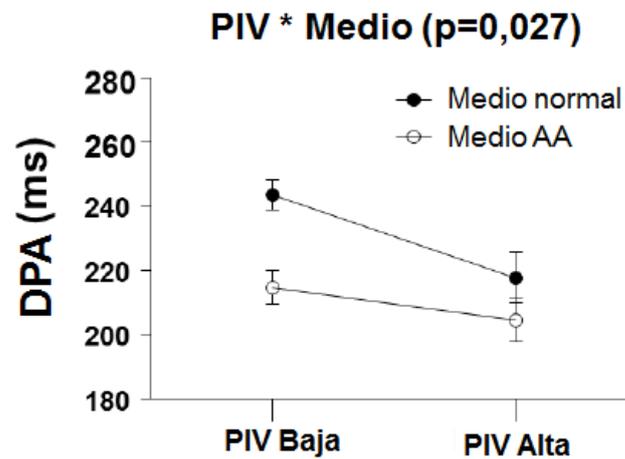


Figura 37. Interacciones encontradas en la duración del potencial de acción (DPA) entre presión intraventricular (PIV) y medio adrenérgico acidificado (AA). Los datos están en medias \pm SEM.

2.4.3.3 Dispersión de la repolarización

Se obtuvieron los tiempos de dispersión de la repolarización epicárdica, ya que este parámetro está vinculado fisiológicamente a la reentrada.

El tiempo de dispersión de la repolarización fue mayor con el aumento de la presión intraventricular (+36%; $p < 0.001$), en los corazones con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca (+21%; $p = 0.007$), y con el extraestímulo S2 (+13%; $p < 0.001$). Sin embargo, el medio adrenérgico y la longitud de ciclo de estimulación durante el tren, de manera global no mostraron una modificación significativa de la dispersión de la repolarización.

En la Figura 38 se presentan las mediciones de dispersión de la repolarización, comparando los cuatro escenarios, y en la Figura 39 las comparaciones pareadas de la diferencia de dispersión de la repolarización.

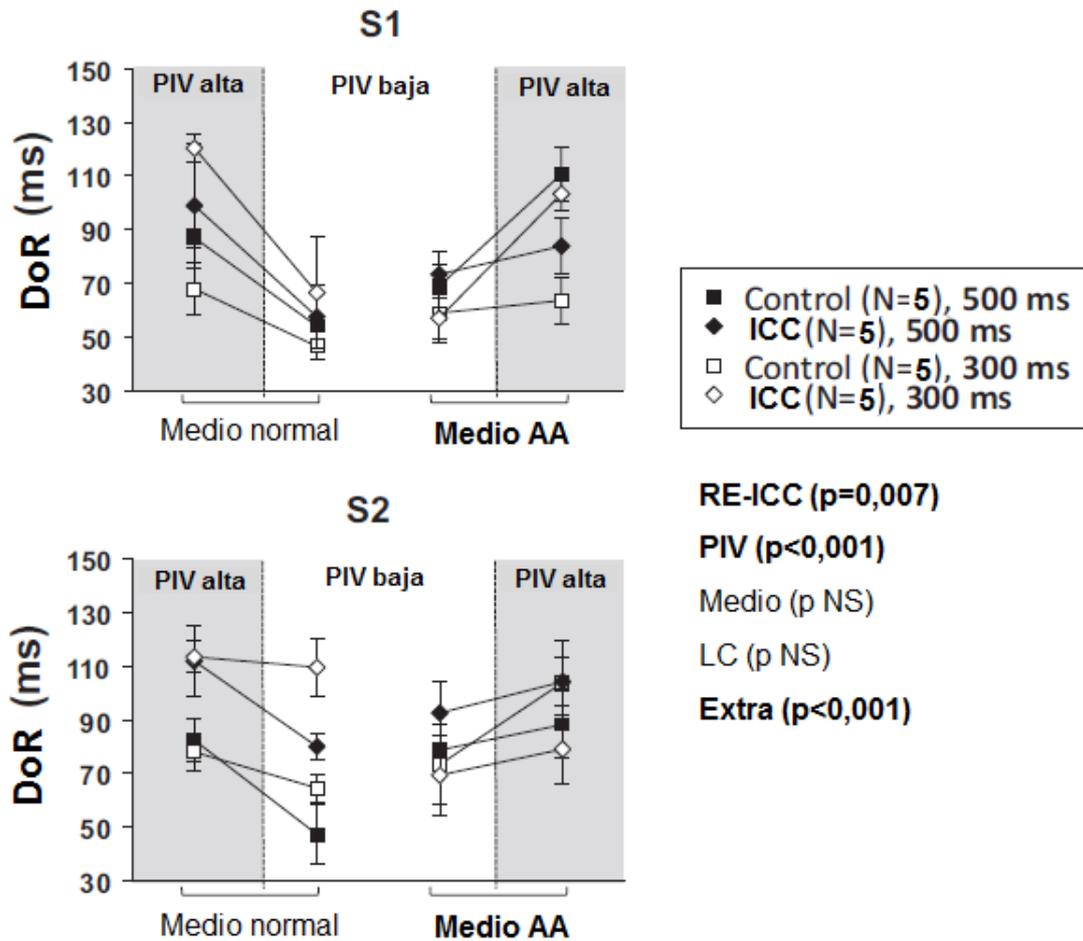


Figura 38. Dispersión de la repolarización (DoR) en los corazones controles y con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, dentro de los 4 escenarios estudiados (Tyrode normal o de insuficiencia cardíaca, presión intraventricular normal o alta), estimulando con un tren de longitud de ciclo (LC) de 500 o 300ms, más un extraestímulo S2. Los datos se presentan como medias \pm SEM. AA = adrenérgico y acidificado RE-IC = remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, LC = longitud de ciclo, PIV = presión intraventricular, S1 = tren de estimulación, S2 = extraestímulo.

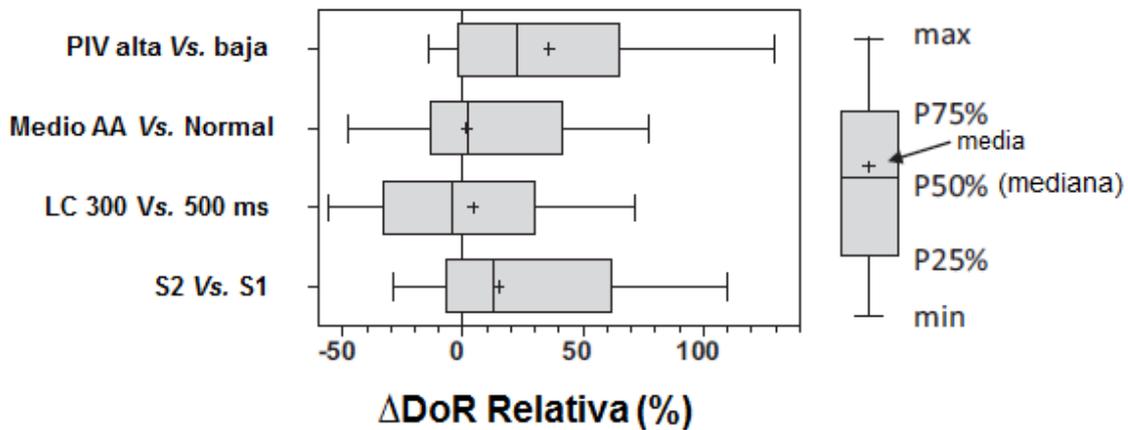


Figura 39. Diferencia relativa en mediciones pareadas de la dispersión de la repolarización (DoR). AA = adrenérgico acidificado, LC = longitud de ciclo, PIV = presión intraventricular, S1 = tren de estimulación, S2 = extraestímulo.

El hecho de que el tipo de Tyrode de manera global, no modificase significativamente el tiempo de dispersión de la repolarización epicárdica, fue debido a que cuando los corazones se sometieron al medio adrenérgico y acidificado, la respuesta entre controles y con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca fue, aunque significativa, completamente opuesta, con un aumento de la dispersión de la repolarización en el grupo control, y una disminución de la misma en el grupo de remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca ($p < 0.001$. Figura 40).

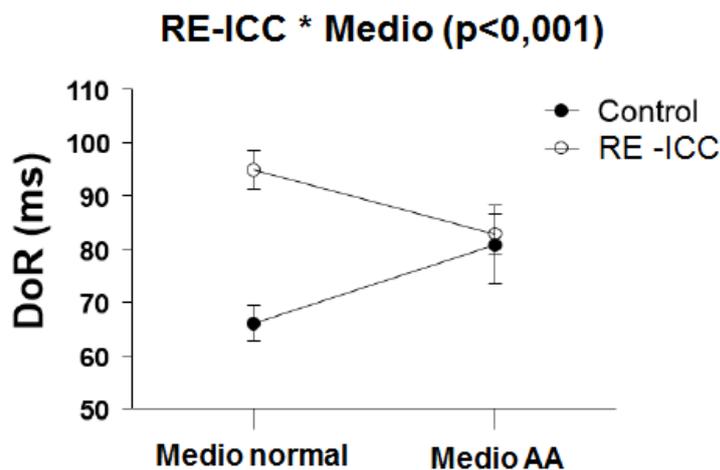


Figura 40. Interacciones encontradas en la dispersión de la repolarización (DoR) entre remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca (RE-IC) y medio adrenérgico acidificado (AA). Los datos están en medias \pm SEM.

Otro de los hallazgos, fue que el incremento de la dispersión de la repolarización con el extraestímulo, fue un poco menos evidente cuando se aumentó la presión

intraventricular, en comparación con presiones bajas ($p < 0.002$). En la Figura 41, se muestra la interacción entre presión intraventricular y extraestímulo.

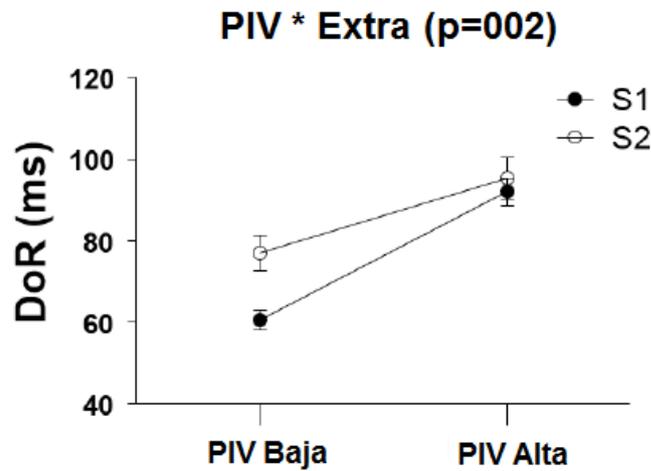


Figura 41. Interacciones encontradas en la dispersión de la repolarización (DoR) entre presión intraventricular (PIV) y el extraestímulo (S2). Los datos están en medias \pm SEM.

2.4.3.4 Longitud de onda del proceso de activación

Se obtuvieron mapas de longitud de onda, puesto que el acortamiento de la longitud de onda facilita la presencia de reentradas.

La longitud de onda media se vio acortada de manera significativa en los corazones con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca (-28%; $p = 0.039$), con la presión intraventricular alta (-33%; $p < 0.001$), la longitud de ciclo de estimulación de 300ms (-36%, $p < 0.001$) y al administrar un extraestímulo S2 (-28%; $p < 0.001$). Sin embargo, el medio adrenérgico acidificado no acortó de manera significativa la longitud de onda.

En la Figura 42 se muestran las duraciones de longitud de onda en los 4 escenarios, tanto con el tren de estimulación S1, como con el extraestímulo S2, y en la Figura 43 presenta la diferencia relativa de las mediciones pareadas de la longitud de onda.

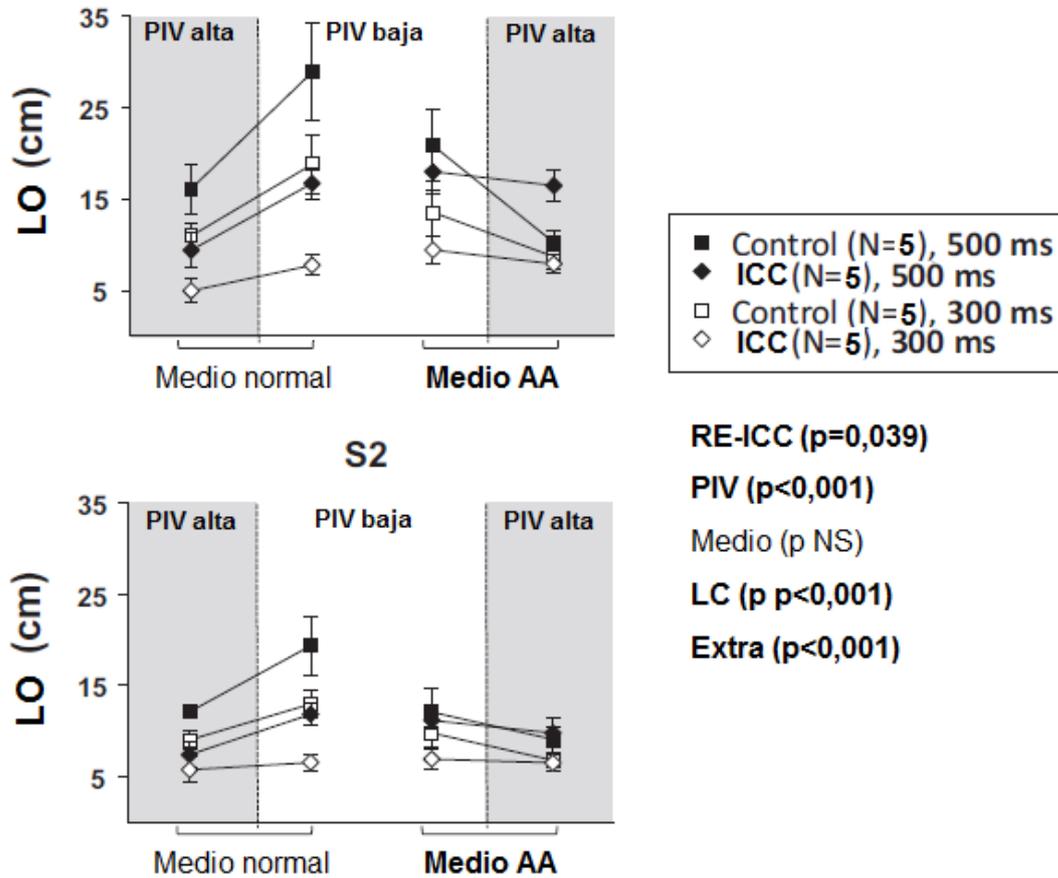


Figura 42. Longitud de onda (LO) en los corazones controles y con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, dentro de los 4 escenarios estudiados (Tyrode normal o de insuficiencia cardíaca, presión intraventricular normal o alta), estimulando con un tren de longitud de ciclo (LC) de 500 o 300ms, más un extraestímulo S2. Los datos se presentan como medias \pm SEM. AA = adrenérgico y acidificado, RE-IC = remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, LC = longitud de ciclo, PIV = presión intraventricular, S1 = tren de estimulación, S2 = extraestímulo.

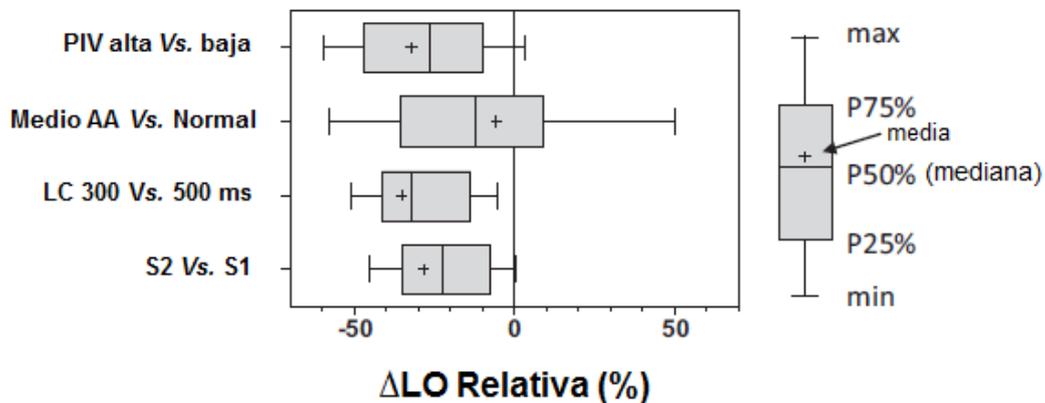


Figura 43. Diferencia relativa en mediciones pareadas de la longitud de onda (LO). AA = adrenérgico acidificado, LC = longitud de ciclo, PIV = presión intraventricular, S1 = tren de estimulación, S2 = extraestímulo.

Respecto al efecto del medio adrenérgico acidificado, se observó que en términos globales, el promedio de la longitud de onda no disminuyó. Sin embargo, cuando se analizaron los corazones controles, se vio que en este grupo la longitud de onda se acortó, mientras que en el grupo de remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca no se vio modificada, o incluso aumentó ligeramente (interacción remodelado*medio $p=0.007$. Figura 44). Este hallazgo, junto con el hecho de que en el grupo de insuficiencia cardiaca, el medio adrenérgico acidificado disminuye la dispersión de la repolarización, sugiere que puede jugar un papel protector en los corazones con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, al menos en lo que respecta a la reentrada (disminución de la dispersión de la repolarización y aumento de la longitud de onda).

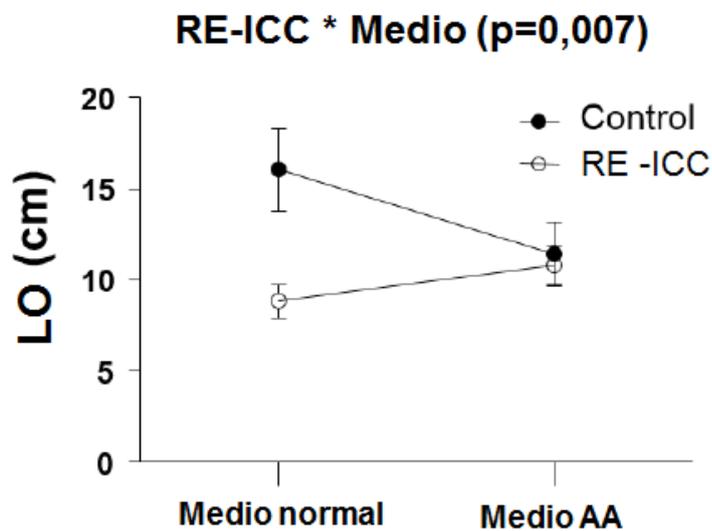


Figura 44. Interacciones encontradas en la longitud de onda (LO) entre remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca (RE-IC) y medio adrenérgico acidificado (AA). Los datos están en medias \pm SEM.

Por otro lado, el acortamiento de la longitud de onda producido por las presiones intraventriculares aumentadas, fue menos evidente en los corazones con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca (interacción RE-IC * PIV alta $p =0.002$) (Figura 45). Lo que da como resultado una menor diferencia de las longitudes de onda entre los controles y el grupo de remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca en presencia de presiones intraventriculares elevadas.

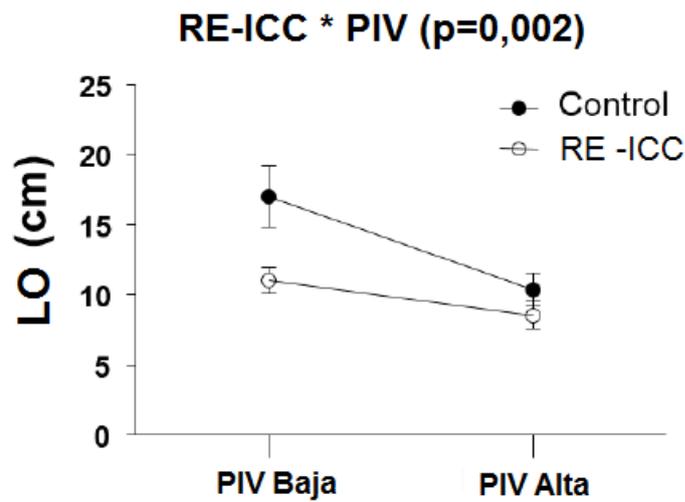


Figura 45. Interacciones encontradas en la longitud de onda (LO) entre remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca (RE-IC) y presión intraventricular (PIV). Los datos están en medias \pm SEM.

Otras interacciones en el análisis de la longitud de onda, que resultaron significativas, fue la de la presión intraventricular con la longitud de ciclo (Figura 46) y presión intraventricular con el extraestímulo S2 (Figura 47).

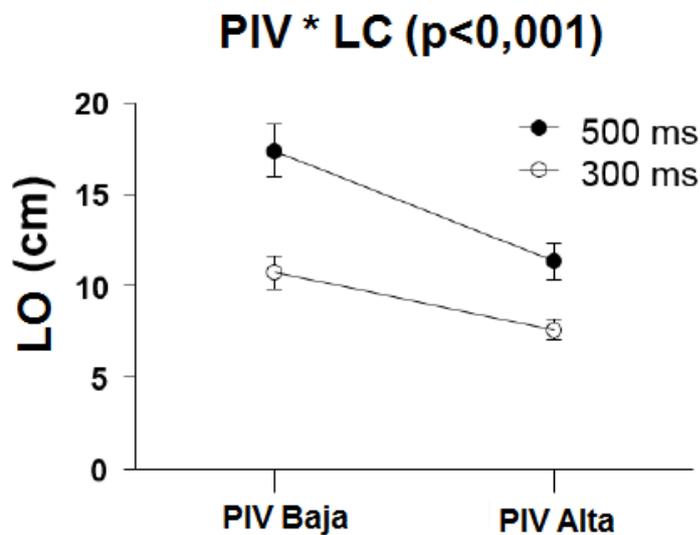


Figura 46. Interacciones encontradas en la longitud de onda (LO) entre presión intraventricular (PIV) y longitud de ciclo (LC). Los datos están en medias \pm SEM.

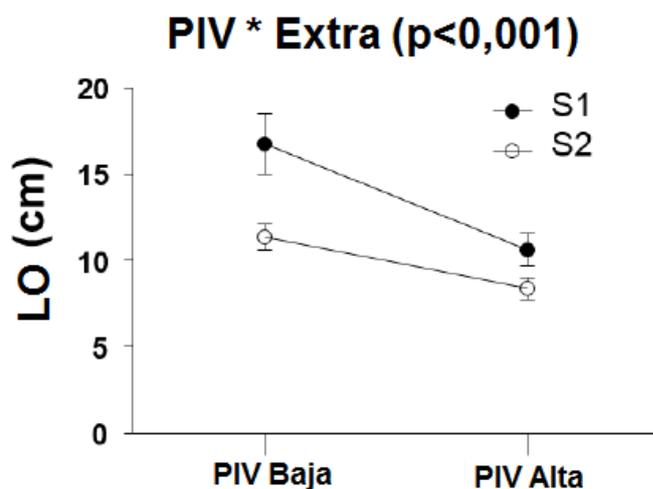


Figura 47. Interacciones encontradas en la longitud de onda (LO) entre presión intraventricular (PIV) y extraestímulo (S2). Los datos están en medias \pm SEM.

2.4.3.6 Comparación entre remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca y aumento de la presión intraventricular.

Los resultados del remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca y del aumento de las presiones intraventriculares sobre la cartografía óptica, se muestran de manera comparativa en la Figura 48, donde se pueden ver el efecto similar que tienen estos dos factores a nivel tisular, en cuanto a velocidad de conducción, dispersión de la repolarización epicárdica y longitud de onda. No obstante, en cuanto a duración del potencial de acción se refiere, se observó que los efectos en promedio fueron opuestos, acortándose con la presión intraventricular aumentada y aumentado con el remodelado electrofisiológico en insuficiencia cardíaca.

Sin embargo, cabe resaltar que en varias combinaciones de factores, la duración del potencial de acción fue mínimamente incrementada por el remodelado electrofisiológico en insuficiencia cardíaca (3 de 16 combinaciones, <10%), o no incrementada en absoluto (6 de 16 combinaciones), especialmente cuando se estimulaba a longitudes de ciclo más cortas y/o con extraestímulo.

Así mismo, no se observó interacción bidireccional significativa entre presión intraventricular y remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, tanto para la velocidad de conducción como para la dispersión de la repolarización, o la duración del potencial de acción, lo que sugiere que con el aumento de la presión intraventricular, los efectos son similares en el grupo de remodelado por insuficiencia cardíaca y el control, presentando ambos disminución de la velocidad de conducción y del potencial de acción, así como incremento de la dispersión de la repolarización.

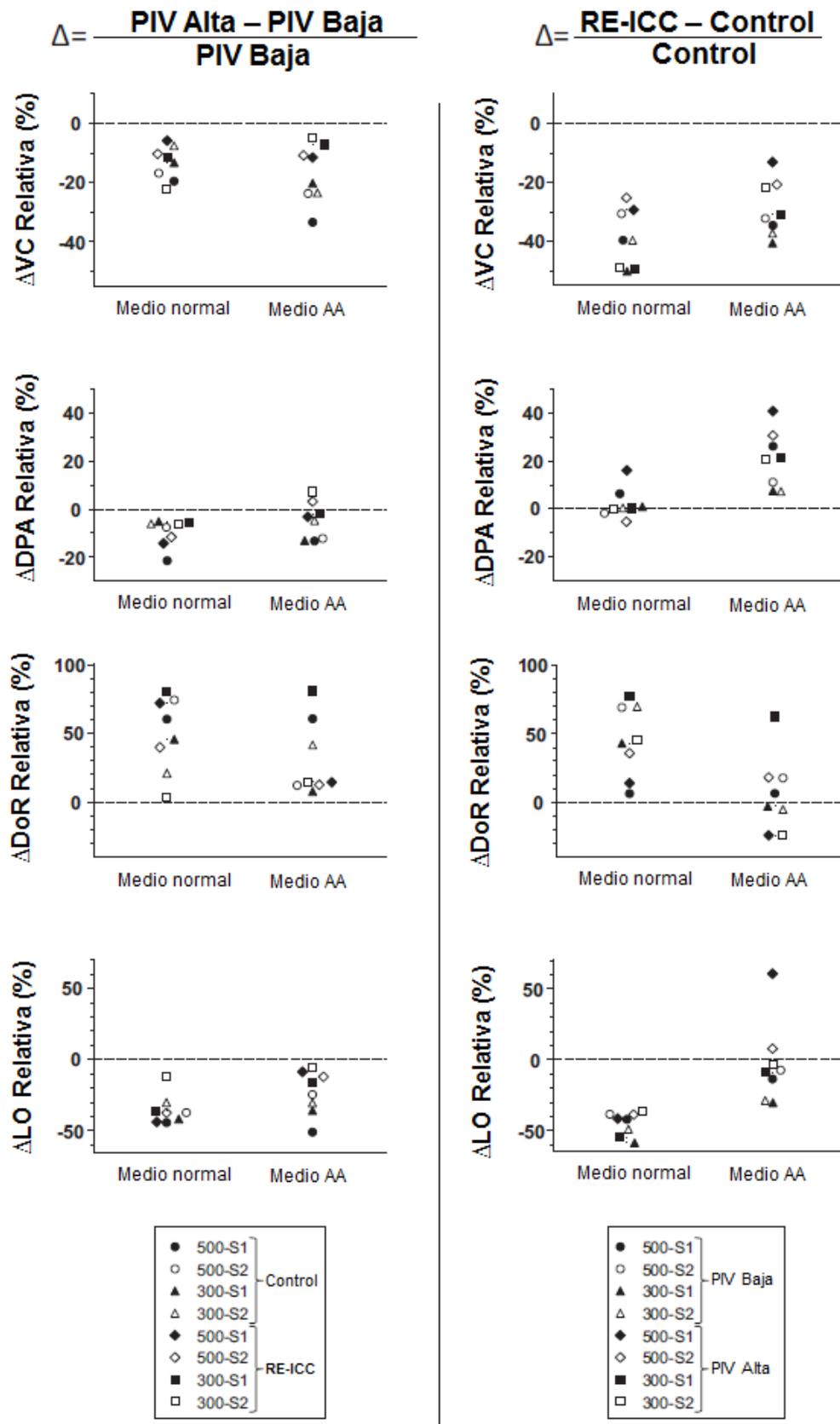


Figura 48. Comparación de los efectos de la presión intraventricular (PIV) y del remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca (RE-IC), representado como cambio relativo (%). AA = Adrenérgico Acidificado, DoR = Dispersión de la Repolarización, DPA = Duración del Potencial de Acción, LO = Longitud de Onda, VC = Velocidad de Conducción.

2.4.4 Análisis detallado de las arritmias inducidas.

Se realizaron 557 intentos de inducción en 14 corazones, provocando un total de 178 arritmias ventriculares, de las cuales 73% fueron no sostenidas y 27% sostenidas. El 65% de las taquicardias sostenidas se produjeron tras un extraestímulo, mientras que el 35% fue durante el tren. La mayoría de las arritmias sostenidas, se indujeron cuando se utilizó un tren de estimulación con longitud de ciclo de 300ms (40 episodios, 83%), mientras que cuando el tren de estímulos fue de 500ms, solo se indujeron 8 arritmias sostenidas (16%). Por este motivo se realizó un análisis detallado de los resultados encontrados a esta frecuencia de estimulación (14 corazones, 4 escenarios = 56 valores máximos). No obstante, la longitud de ciclo de estimulación no influyó, ni en el tipo de arritmias inducidas (polimórfica vs monomórfica), ni en la forma de inducción (durante el tren o con extraestímulo).

En la Tabla 14 se describen las arritmias inducidas.

Arritmias inducidas

	Total		LC 500ms		LC 300ms		P	OR (CI _{95%})
No Arritmia	379	68%	232	77%	147	58%	<0.001	2.43 (1.69,3.51)
Arritmia	178	32%	70	23%	108	42%		
No Sostenida	130	73%	62	87%	68	63%	<0.001	4.56 (1.98,10.49)
Sostenida TV/FV	48	27%	8	11%	40	37%		
Durante el tren (S1)	17	35%	4	50%	13	32%	0.428	0.48 (0.10,2.24)
Tras el extraestímulo (S2)	31	65%	4	50%	27	68%		
<i>Monomórfica TV (>3 latidos)</i>	44	66%	7	54%	37	69%	0.344	0.54 (0.16,1.84)
<i>Polimórfica TV/FV (>3 latidos)</i>	23	34%	6	46%	17	31%		
Longitud de ciclo ms TV (>3 latidos)								
Durante el tren (S1), n = 19	333 [216-350]		371 [361-379]		237 [215-346]		0.024	.
Tras el extraestímulo (S2)	330 [267-372]		438 [325-473]		324[267-361]		0.017	.

Tabla 14. Arritmias inducidas con estimulación eléctrica programada. Las variables categóricas se expresan en frecuencia y porcentajes. Las diferencias entre LC 500ms y 300ms se analizaron con la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se expresan en medias y rango intercuartil (percentiles 25 y 75%). Para variables no paramétricas se utilizó la prueba U de Mann-Whintney. TV = Taquicardia Ventricular, FV = Fibrilación Ventricular. OR = razón de momios.

En la Figura 49 se muestran ejemplos representativos de las peores arritmias inducidas en un corazón control y en otro con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca.

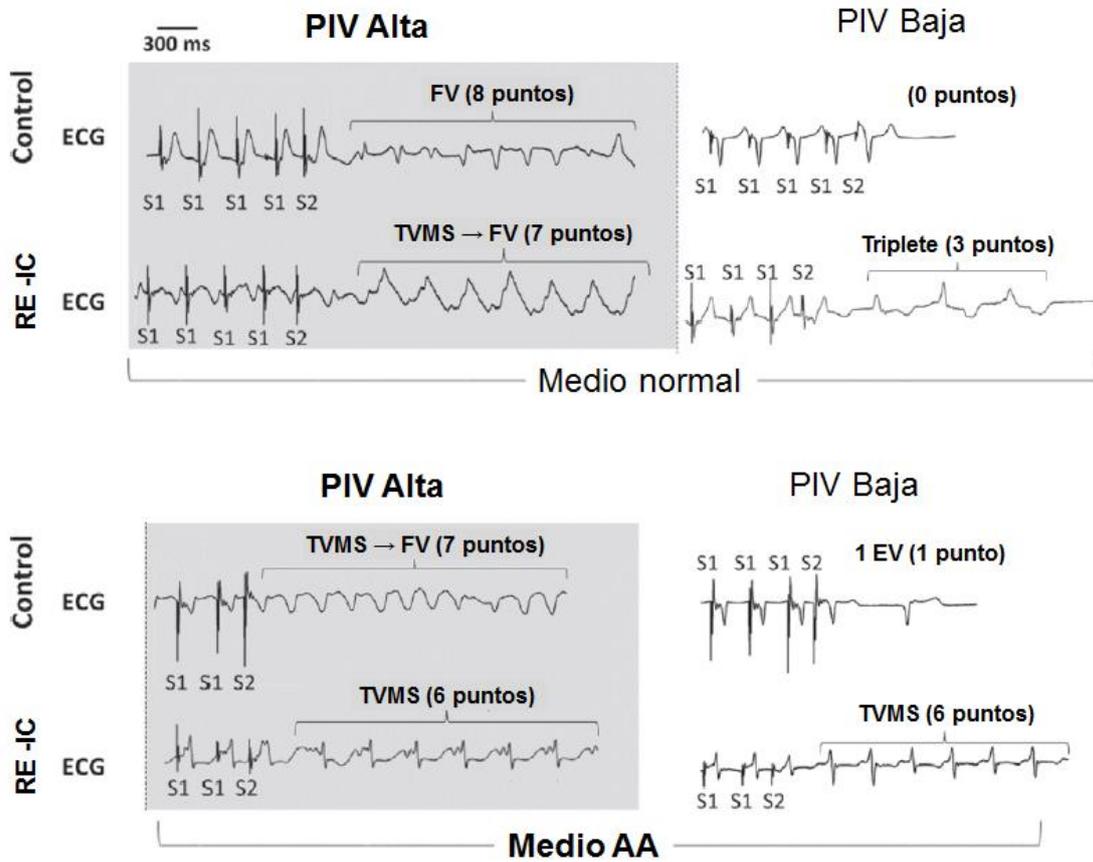


Figura 49. Ejemplos de arritmias inducidas. Electrocardiograma (ECG) conducido por volumen. AA = Adrenérgico Acidificado, EV = Extrasístole Ventricular, FV = Fibrilación Ventricular, PIV = Presión intraventricular, RE-IC = Remodelado Electrofisiológico por Insuficiencia Cardiaca, TVMS = Taquicardia Ventricular Monomórfica Sostenida.

2.4.4.1 Puntuación individual y media de las arritmias inducidas

Las puntuaciones máximas fueron significativamente más altas en los corazones con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca y durante presiones intraventriculares altas, sin embargo, el medio adrenérgico acidificado no modificó significativamente la puntuación arrítmica. (Figura 50)

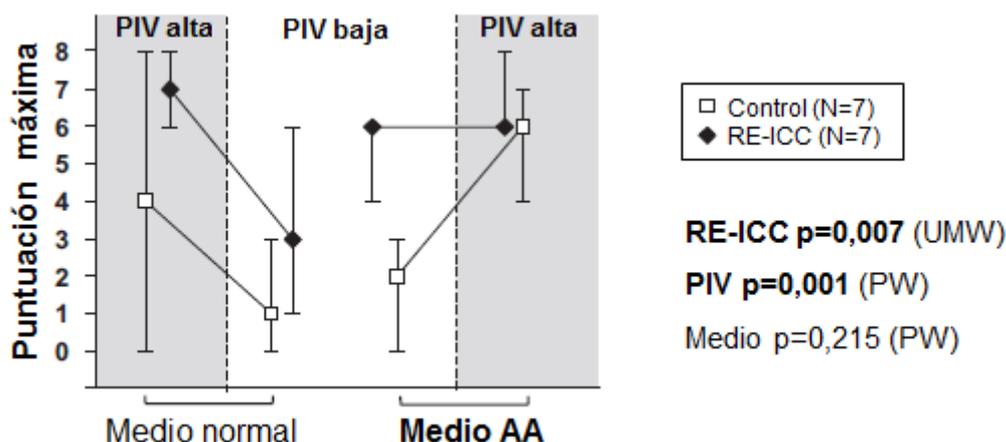


Figura 50. Puntuación arrítmica máxima estimulando con una longitud de ciclo de 300ms (n=56). Puesto que los datos de puntuación arrítmica no siguieron una distribución normal, los resultados están presentados como medias y rango intercuartil. Tanto el Remodelado Electrofisiológico por Insuficiencia Cardíaca (RE-IC) como la Presión Intraventricular (PIV) alta, se asociaron a puntuaciones arrítmicas altas. AA = adrenérgico y acidificado, PW = Prueba de Wilcoxon (no paramétrica, pareada), UMW (Prueba U de Mann-Whitney (no paramétrica, no pareada).

Al realizar intentos consecutivos de inducción, se pueden obtener arritmias de diferente puntuación, por lo que además de registrar la peor arritmia inducida, es decir la de mayor puntuación, también analizó la puntuación media de cada corazón, considerando todas las arritmias inducidas cuando se estimuló con a una longitud de ciclo de 300ms, y con cada una de las 4 combinaciones posibles (Figura 51). En estas condiciones se objetivó un total de 56 valores medios de puntuación (14 corazones, 4 escenarios). Las puntuaciones medias y máximas fueron significativamente superiores tanto en el remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, como con el aumento de la presión intraventricular. El medio adrenérgico acidificado presentó una tendencia no significativa a incrementar las puntuaciones medias ($p = 0.063$) (Figura 51), y sin cambios significativos de las puntuaciones máximas (Figura 50).

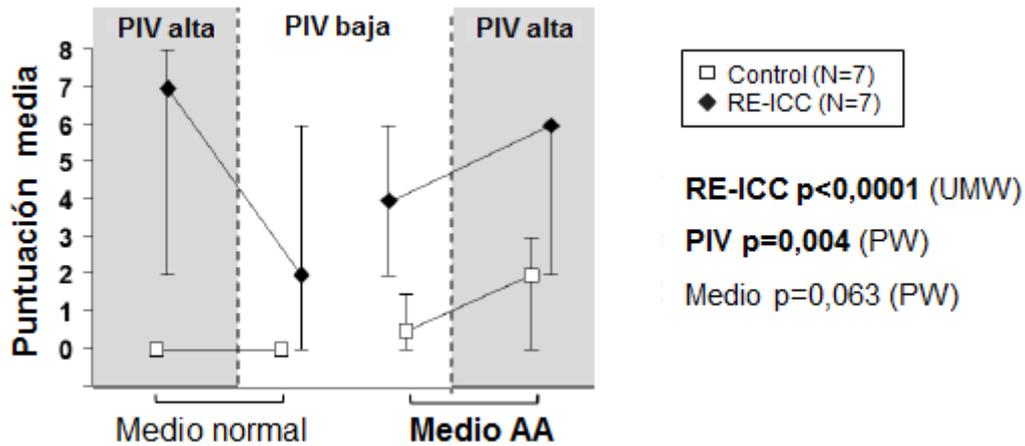


Figura 51. Puntuación arrítmica media estimulando con una longitud de ciclo de 300ms (n=56). Puesto que los datos de puntuación arrítmica no siguieron una distribución normal, los resultados están presentados como medias y rango intercuartil. Tanto el Remodelado Electrofisiológico por Insuficiencia Cardíaca (RE-IC) como la Presión Intraventricular (PIV) alta, se asociaron a puntuaciones arrítmicas medias altas. AA = adrenérgico y acidificado, PW = Prueba de Wilcoxon (no paramétrica, pareada), UMW (Prueba U de Mann-Whitney (no paramétrica, no pareada).

En la Figura 52 se presenta la puntuación máxima y media alcanzada para cada corazón individual, tanto del grupo con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, como del grupo control, estimulando a una longitud de ciclo de 300ms.

Como se puede observar, las puntuaciones medias fueron significativamente mayores en los controles, cuando se sometieron al Medio Adrenérgico Acidificado, no siendo así cuando se analizó la puntuación máxima, es decir las peores arritmias. Esta situación sugiere que, en corazones normales, el medio adrenérgico incrementa la posibilidad de presentar arritmias con estimulación eléctrica programada, pero no necesariamente serán graves o severas.

Nuevamente se confirma, la importancia que tiene el aumento de la presión intraventricular para la inducción de arritmias, puesto que tanto la puntuación máxima como media, se vieron incrementadas en ambos grupos, de corazones controles y con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca.

Por otro lado, el medio adrenérgico acidificado, no modificó significativamente las puntuaciones máximas y medias de los corazones con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca.

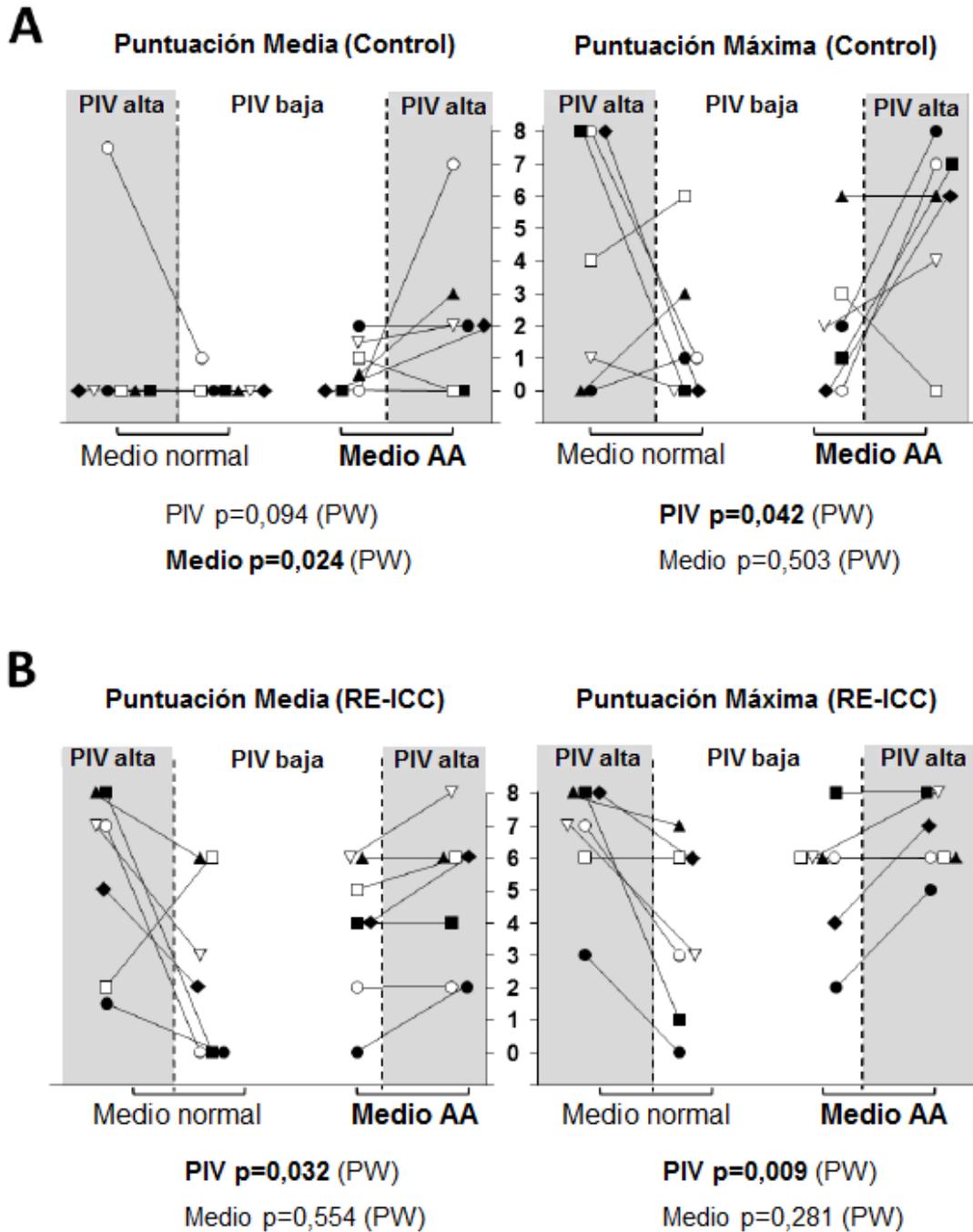


Figura 52. Puntuación arrítmica individual media y máxima en los corazones control (A) y los de Remodelado Electrofisiológico por Insuficiencia Cardíaca (RE-IC) (B), estimulando con una longitud de ciclo de 300ms. AA = Adrenérgico Acidificado, PIV = Presión Intraventricular, RE-IC = Remodelado Electrofisiológico por Insuficiencia Cardíaca, PW = Prueba de Wilcoxon (no paramétrica, pareada), UMW (Prueba U de Mann-Whitney (no paramétrica, no pareada).

En la Figura 53 se muestra la puntuación máxima (A) y media (B), conforme se van agregando progresivamente factores pro-arrítmicos, desde ninguno hasta la suma de los tres (remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, presión intraventricular alta y medio adrenérgico acidificado), en las diferentes combinaciones. La puntuación arrítmica incrementa claramente, en consonancia con el aumento factores, presentando una clara correlación positiva.

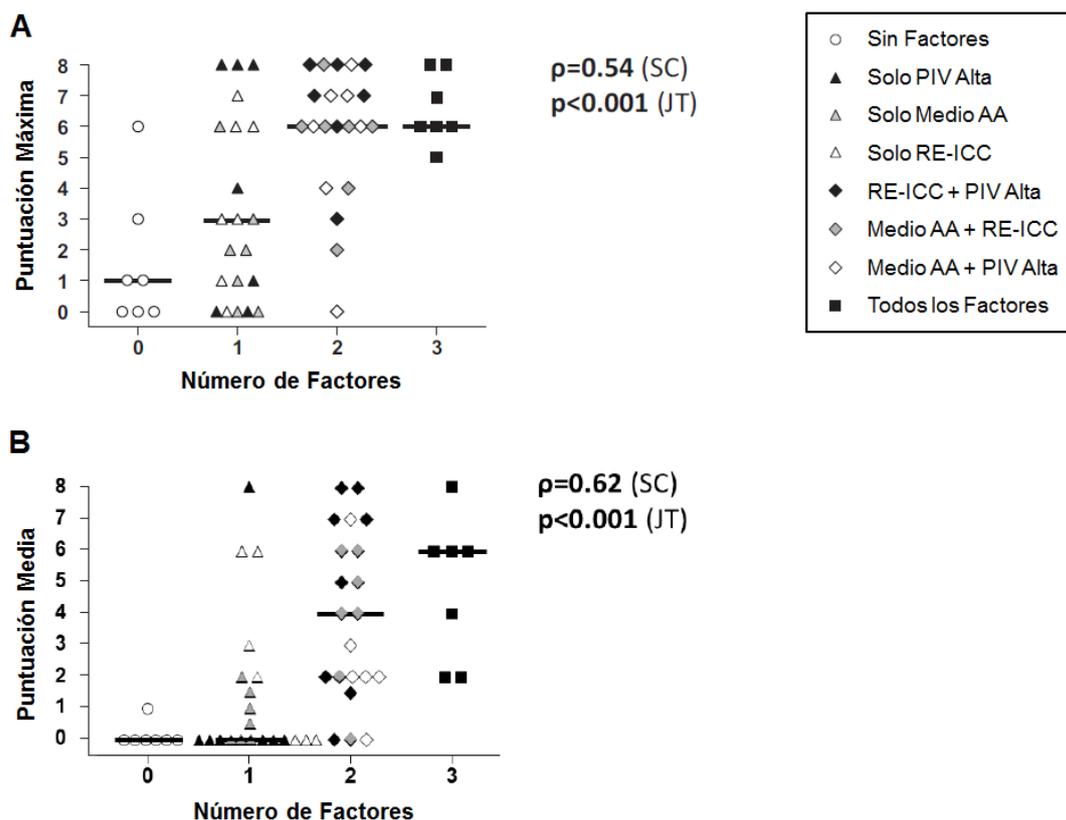


Figura 53. Inducibilidad arrítmica en función del número de factores pro-arrítmicos presentes. A. Puntuación máxima y B. Puntuación media. De izquierda a derecha, se van agregando factores que muestran una clara correlación positiva. Las barras negras representan la mediana. AA = Adrenérgico Acidificado, PIV = Presión Intraventricular, RE-IC = Remodelado Electrofisiológico por Insuficiencia Cardiaca, SC = Correlación de Spearman (no paramétrica), JT = Prueba Jonckheere-Terpstra (no paramétrica).

Por último, con la finalidad de medir la contribución individual de los diferentes factores en la inducción de arritmias ventriculares malignas durante la estimulación a 300ms (n=56 puntuaciones), se evaluó el riesgo absoluto para la inducción de una puntuación máxima ≥ 6 (por ejemplo, la peor taquicardia inducida sería una TV o FV). Como resultado se obtuvo que, el remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca incrementa el riesgo absoluto en 6.8 (IC_{95%} 1.2-38.5; p = 0.029), y la presión intraventricular aumentada en 6.5 (IC_{95%} 1.4-31.3; p = 0.020), mientras que el medio

adrenérgico acidificado produce un incremento no significativo de 2.2 (IC_{95%} 0.6-7.7; p = 0.215). Estos hallazgos sugieren que, tanto el remodelado electrofisiológico en insuficiencia cardíaca, como el incremento de la presión intraventricular, son similarmente perjudiciales respecto a la inducción de arritmias sostenidas por mecanismo reentrante.

2.4.4.2 Heterogeneidad de la respuesta arrítmica a la estimulación eléctrica programada.

Si se utiliza estimulación eléctrica programada con un tren de al menos 8 impulsos (S1), más un extraestímulo (S2) 10ms por encima del periodo refractario efectivo (PRE), en un corazón sometido a las mismas condiciones, se espera que la respuesta arrítmica sea homogénea. Esto fue así en la gran mayoría de los corazones. Sin embargo, en algunos casos se obtuvieron puntuaciones arrítmicas diferentes a pesar de haber utilizado protocolos de estimulación y condiciones idénticas. Incluso se llegó a presentar la situación extrema, en el que en un intento no se indujo ninguna arritmia (puntuación 0), e inmediatamente antes o después, se indujo una arritmia ventricular sostenida (puntuación ≥ 6) bajo las mismas condiciones y con el mismo protocolo de estimulación. Este fenómeno se observó en 8 de los 14 corazones (57%, 4 controles y 4 con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca), pero siempre en presencia de la combinación de tres factores: estimulación con una longitud de ciclo de 300ms, Tyrode adrenérgico acidificado y presión intraventricular elevada.

Dicho fenómeno sugiere que, la interacción entre el medio adrenérgico y el estrés parietal producido por el aumento de las presiones intraventriculares, favorece dramáticamente una heterogeneidad en la inducción de arritmias, tanto en los corazones con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, como en los controles.

En la Figura 54 y las Películas 1-3 del apéndice, se muestra un ejemplo de un corazón control, donde se puede observar cómo, bajo las mismas condiciones (estimulación con LC 300ms + S2 10ms por encima del PRE, presión intraventricular elevada y medio adrenérgico acidificado), no se presentan arritmias (puntuación 0), se induce una pareja ventricular (2 puntos), e incluso una fibrilación ventricular (8 puntos). Y en la Figura 55, se muestra el electrocardiograma de un corazón con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, que presentó una respuesta heterogénea similar.

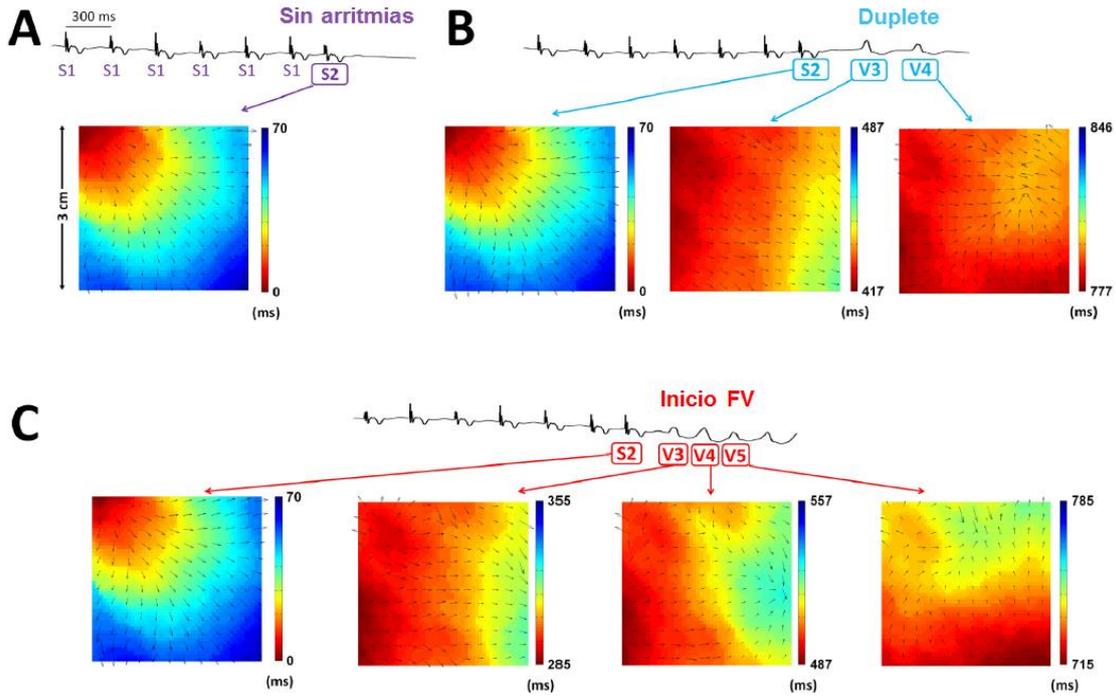


Figura 54. Respuesta arrítmica heterogénea intra-sujeto, con el mismo protocolo de estimulación (tren de 8 estímulos con LC 300ms + S2 con intervalo de acoplamiento del PRE + 10ms) y bajo la misma combinación de factores (medio adrenérgico acidificado y presión intraventricular alta). Se presenta el electrocardiograma conducido por volumen y los mapas ópticos de activación correspondientes. A. Sin inducción de arritmias (puntuación 0). B. Inducción de un duplete (puntuación 2). C. Inducción de FV (puntuación 8).

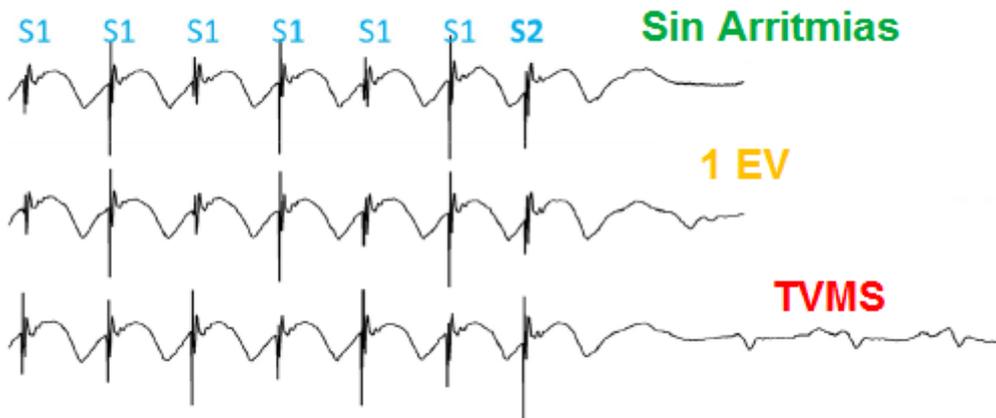


Figura 55. Ejemplo electrocardiográfico de una respuesta arrítmica heterogénea en un corazón con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, bajo el mismo protocolo de estimulación (8S1 y S2 PRE+10ms) y la misma combinación de factores (medio adrenérgico acidificado y presión intraventricular alta). EV = Extrasístole ventricular, TVMS = Taquicardia ventricular monomórfica sostenida.

A pesar de que se realizó un análisis exhaustivo de los datos de la cartografía óptica, no ha sido posible determinar el mecanismo exacto de la heterogeneidad en la respuesta arrítmica bajo la combinación de los dos factores, medio adrenérgico acidificado y presión intraventricular aumentada. Aunque otros mecanismos no han sido descartados, desde el punto de vista de la reentrada, lo más probable es que pequeños cambios en la orientación de los vectores, observados en las áreas periféricas de la zona analizada, pueden haber modificado el tiempo de llegada del extraestímulo (S2) a algunas líneas de bloqueo que se encuentren fuera del campo filmado, condicionando o no reentradas. En la Figura 56 se ejemplifica esto con los mapas de velocidad de conducción superpuestos de 3 frentes de activación S2, en 3 intentos consecutivos de inducción con diferentes puntuaciones arrítmicas.

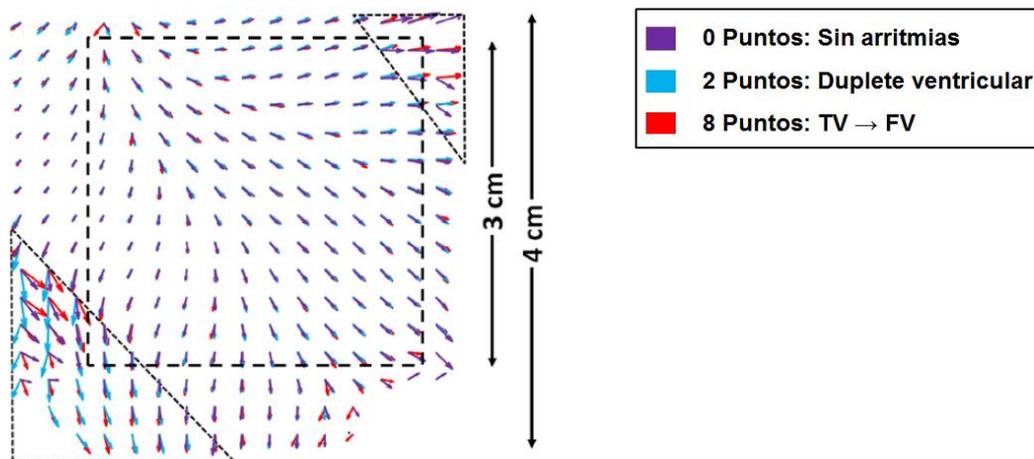


Figura 56. Mapas superpuestos de Velocidad de Conducción en 3 latidos S2 de 3 intentos consecutivos con el mismo protocolo de estimulación y bajo la misma combinación de factores (Medio adrenérgico acidificado y presión intraventricular alta), que presentan 3 respuestas arrítmicas diferentes (puntuación 0, 2 y 8). Fuera del campo de filmación y en los límites del mismo, se observan patrones diferentes de activación con giros de los vectores, probablemente debido a tiempos de llegada diferentes a potenciales líneas de bloqueo, que estarían más allá del campo filmado, es decir, más lejanas a punto de estimulación. Esta variabilidad en el tiempo de llegada a las potenciales líneas de bloqueo, aunado al aumento de la dispersión de la repolarización, da como resultado heterogeneidad en la respuesta arrítmica.

2.4.4.3 Evaluación del sitio de origen del primer latido de las arritmias inducidas

Se analizaron todas las imágenes obtenidas del primer latido de cada arritmia inducida en los 4 escenarios diferentes, tanto en los corazones controles y como en los de remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, con la intención de identificar si existe alguna relación con el frente de activación.

Los resultados obtenidos, demostraron que las arritmias inducidas, independientemente del tipo, se originaron desde distintos puntos, sin seguir un patrón, ni mostrar tendencias respecto a los factores estudiados, como remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, presión intraventricular elevada, o medio adrenérgico acidificado.

2.4.5 Resumen de resultados

En la Tabla 15 se presenta un resumen global de los resultados, donde se puede observar el efecto que tienen los distintos factores estudiados (remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, presión intraventricular elevada y medio adrenérgico acidificado) en el electrocardiograma conducido por volumen, y las propiedades electrofisiológicas del tejido, como la velocidad de conducción, duración del potencial de acción, dispersión de la repolarización y longitud de onda, así como en el riesgo absoluto para la inducción de arritmias ventriculares malignas.

	RE-IC		PIV alta		Medio AA		S1 300ms		S2	
QRS	↑48%	<i>P</i> <0.001	↑22%	<0.001	=		-		-	
QTc	↑15%	0.002	↓8%	<0.001	↓10%	<0.001	-		-	
VC	↓34%	0.002	↓17%	0.001	=		↓16%	<0.001	↓18%	<0.001
DPA	↑11%	0.024	↓8%	<0.001	↓9%	<0.001	↓24%	<0.001	↓10%	<0.001
DoR	↑21%	0.007	↑36%	<0.001	=		=		↑13%	<0.001
LO	↓28%	0.039	↓33%	<0.001	=		↓36%	<0.001	↓28%	<0.001
OR	6.8	IC95%	6.5	IC95%	2.2	IC95%				
TV/FV		1.2-38.5 <i>p</i> 0.029		1.4-31.1 <i>p</i> 0.02		0.6-7.7 <i>p</i> NS				

Tabla 15. Tabla de resultados globales. Efecto que tienen los distintos factores estudiados [remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca (RE-IC), presión intraventricular (PIV) elevada y medio adrenérgico acidificado (AA)] en el electrocardiograma conducido por volumen (duración del QRS y QTc), y las propiedades electrofisiológicas del tejido, como la velocidad de conducción (VC), duración del potencial de acción (DPA), dispersión de la repolarización (DoR) y longitud de onda (LO), así como en el riesgo absoluto (OR) para la inducción de arritmias ventriculares malignas (taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV)). Cabe resaltar el efecto que tiene la PIV elevada al modificar las propiedades electrofisiológicas del tejido, favoreciendo el sustrato reentrante. La ausencia de cambios en la DoR y la LO con el medio AA, se debió a una respuesta completamente opuesta entre los corazones controles y los de RE-IC, en estos últimos se observó una disminución de la DoR y aumento de la LO, mientras que en los controles la DoR aumentó y la LO disminuyó. Esta situación sugiere un efecto protector del RE-IC ante el estímulo adrenérgico. S1 = tren de estímulos, S2 = extraestímulo.

2.5 Discusión

2.5.1 Hallazgos principales

Este estudio experimental pretende cuantificar el peso relativo de tres factores claves potencialmente involucrados en el sustrato que favorece la presencia de reentradas en la insuficiencia cardíaca: (1) el remodelado electrofisiológico, (2) el incremento de la presión intraventricular y (3) la presencia de un medio adrenérgico acidificado. Hasta donde se conoce, es el primer trabajo de estas características sobre la interacción de dichos factores proarrítmicos.

Se sabe que los mecanismos moleculares e iónicos subyacentes al remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, son diferentes a los producidos por el estrés parietal secundario al aumento de la presión intraventricular[23, 25]. El mayor hallazgo de este amplio modelo es que, a pesar de estas diferencias, ambos factores contribuyen a la proarritmia en una extensión similar y por mecanismos análogos a nivel tisular, que incluyen la disminución en la velocidad de conducción, aumento de la dispersión de la repolarización, y disminución de la longitud de onda. De hecho, tanto el remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, como el aumento de la presión intraventricular, mostraron un incremento del riesgo mayor de 6 veces para la inducción de arritmias ventriculares malignas.

Por su parte, la perfusión rica en catecolaminas con cambios iónicos menores que simula un estado de insuficiencia cardíaca, produjo un acortamiento de la refractariedad, pero con poca influencia en el sustrato que favorece las reentradas, es decir en la velocidad de conducción, dispersión de la repolarización y longitud de onda. Esta situación se puede atribuir a un incremento de la heterogeneidad tanto inter como intra sujeto (Figuras 40, 44 y 50-56 del apartado de resultados).

Debido a la naturaleza del protocolo utilizado para la inducción, la mayoría de las arritmias provocadas deben haberse iniciado por un mecanismo reentrante. La dispersión de la repolarización producida tanto por el remodelado electrofisiológico de la insuficiencia cardíaca, como por el aumento de las presiones intraventriculares, favorece el bloqueo unidireccional, requisito indispensable para la inducción de arritmias ventriculares reentrantes. Mientras que la velocidad de conducción disminuida y el acortamiento de la refractariedad, también causados por ambos factores, ayudan al mantenimiento de las taquicardias reentrantes inducidas.

Contrariamente a lo observado con el aumento de la presión intraventricular, el remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, en promedio prolongó la

refractariedad, lo que en teoría haría menos probable la reentrada. Sin embargo, al igual que lo observado en estudios previos[12, 584], esta prolongación fue frecuencia dependiente, siendo generalmente menor o incluso ausente en la estimulación con ciclos cortos (300ms) y/o tras el extraestímulo (S2), condiciones bajo las cuales se indujo la mayoría de las arritmias reentrantes.

2.5.2 Remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca

El remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca se asoció claramente con la inducción, sostenibilidad y severidad de las arritmias ventriculares, incrementando 6.8 veces el riesgo absoluto para inducción de arritmias ventriculares sostenidas en comparación con el grupo control. Estos hallazgos fueron similares a lo descrito previamente por Wiegerinck en un estudio de corazón de conejo con insuficiencia cardiaca, donde se observó un aumento del periodo refractario efectivo y de la dispersión de la repolarización, aumentando la inducibilidad arrítmica [585].

Los datos de este estudio, revelan que la taquimiocardiopatía inducida por estimulación, produce un remodelado electrofisiológico manifiesto, con disminución en la velocidad de conducción, así como aumento en la duración del potencial de acción y en la dispersión de la repolarización, con una reducción en la longitud de onda, prolongando también la duración del QRS y el QTc.

Respecto al incremento en la duración del potencial de acción por insuficiencia cardiaca, se observó que este hallazgo fue más notorio cuando se estimula a una longitud de ciclo mayor (500ms), hecho que ha sido descrito previamente por otros autores [6, 273, 586]. Mientras que cuando se utilizaron ciclos de estimulación más cortos (300ms) o se administró un extraestímulo, la duración del potencial de acción, se vio mínimamente modificada o no se alteró en absoluto, ya que la estimulación rápida o los intervalos de acoplamiento cortos, disminuyen ya de por sí la duración del potencial de acción debido al acortamiento del periodo diastólico. Esta situación, genera una mayor vulnerabilidad para la inducción de arritmias ventriculares cuando se estimula a frecuencias altas, debido acortamiento de los periodos refractarios [587-589].

De hecho, estudios previos, han descrito que la prolongación del potencial de acción en los corazones con insuficiencia cardiaca es frecuencia dependiente[12, 584], demostrando incluso en algunos trabajos, que el potencial de acción puede ser más corto en los corazones con remodelado por insuficiencia cardiaca que los controles cuando se estimula a longitudes de ciclo cortas (<400ms[584], <360ms[12]). Más recientemente, se ha encontrado que la duración del potencial de acción es similar entre corazones humanos normales y con miocardiopatía cuando se estimula con longitudes de ciclo de 300ms[520].

Todos estos hallazgos están en concordancia con los resultados obtenidos en este estudio, donde las diferencias en la duración del potencial de acción entre los corazones del grupo de remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca y el grupo control, se observaron solo cuando se administraron trenes con longitud de ciclo

largo (500ms), mientras que con longitudes de ciclo corto (300ms) la duración del potencial de acción fue similar entre los dos grupos.

Por lo tanto, sería asumible, que los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada, y por ende con frecuencias altas compensadoras, serían más susceptibles a presentar arritmias ventriculares reentrantes, ya que no contarían con el efecto aparentemente protector, que puede proporcionar el aumento de la duración del potencial de acción que existe a frecuencias cardiacas bajas.

En cuanto a la dispersión de la repolarización, hay trabajos publicados en modelos de insuficiencia cardiaca que se han enfocado en el estudio de la repolarización transmural, observando la existencia de un gradiente de endocardio a epicardio.[273, 520, 586]. No obstante, este estudio está enfocado en el análisis del epicardio, donde se observó un incremento de la dispersión de la repolarización en los corazones con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca. El hallazgo, es consistente con otros trabajos realizados en modelos de insuficiencia cardiaca inducida por estimulación, donde se ha encontrado un aumento de la dispersión epicárdica, tanto en duración del potencial de acción, como en gradientes de repolarización, en corazones de conejo[584] y perro[590].

Respecto a la activación, se encontró una considerable disminución de la velocidad de conducción en el grupo con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca. La mayoría de los estudios han arrojado resultados similares en modelos inducidos por estimulación rápida[513, 591], e incluso en corazones humanos con fracaso ventricular por miocardiopatía dilatada no isquémica, obtenidos de pacientes en el momento del trasplante [520]. En este último trabajo, Glukhov et al observan que la activación transmural se reduce significativamente del endocardio al epicardio, debido a una regulación a la baja de la conexina 43, proteína principal de la unión intercelular de las células miocárdicas. Por lo tanto, en el modelo de insuficiencia cardiaca inducida por estimulación ventricular rápida, la velocidad de conducción disminuida no parece estar relacionada exclusivamente con una reducción de la excitabilidad o incremento de la fibrosis[591], si no, principalmente por alteraciones que sufre la conexina 43, con una reducción anisotrópica de su expresión en la insuficiencia cardiaca[513, 514, 520, 585], así como a alteraciones en su estado de fosforilación y distribución, presentando un desplazamiento de la misma, de los discos intercalares al a membrana celular lateral[520, 591], lo que puede contribuir a la disfunción de la unión intercelular, favoreciendo la reducción de la velocidad de conducción[591].

Cabe mencionar, que en algún trabajo se ha encontrado un resultado opuesto, observando aumento de la velocidad de conducción en corazones de conejo con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, los autores atribuyen esta situación a que, en su modelo, la reducción en la expresión de conexina 43, fue compensada por un incremento en las dimensiones de los miocardiocitos, lo que puede contribuir a una mejoría en la velocidad de conducción.[585]

En términos generales se asume que la reducción de la velocidad de conducción es un fenómeno relacionado a la insuficiencia cardiaca, y esto a su vez se asocia al desarrollo de reentradas tanto anatómicas como funcionales. Además, si a esta situación agregamos la posibilidad de anomalías ultraestructurales y de fibrosis intersticial [527, 530, 531, 592], que pueden estar presentes en mayor o menor grado en la insuficiencia cardiaca, dependiendo de la etiología, y que a su vez, alteran la propagación y generan zonas de bloqueo unidireccional, se generan condiciones propicias e indispensables para la presencia de reentradas.

Por lo tanto, se puede decir que nos encontramos ante un importante sustrato arritmogénico de mecanismo reentrante, capaz de derivar en taquiarritmias ventriculares letales para pacientes con disfunción ventricular severa.

2.5.3 Presión intraventricular aumentada

La presión intraventricular elevada incrementó de manera muy notoria el riesgo para desarrollar arritmias ventriculares, y lo hizo en una proporción similar a la encontrada con el remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca.

Este hallazgo se encuentra en sintonía con estudios clínicos realizados previamente, donde se ha visto, que los pacientes con insuficiencia cardiaca incrementan al doble el riesgo para desarrollar taquicardia ventricular o fibrilación ventricular durante los días que tienen la presión intraventricular aumentada, en comparación con sus propios valores medios[11]. Así mismo, se sabe que las modalidades de tratamiento con IECA, ARA-II, inhibidores de aldosterona y la resincronización cardiaca, además de mejorar las propiedades bioquímicas y neurohumorales, contribuyen también a mantener presiones de llenado ventricular adecuadas, asociándose a una menor incidencia de muerte súbita y menor proporción de implantes apropiados de desfibriladores automáticos[593-595].

Como ejemplo se encuentra el trabajo de Stambler et al, donde se estudió el efecto de la eplerenona en el remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca inducida mediante estimulación rápida, demostrando que dicho fármaco previene el desarrollo de arritmias ventriculares, gracias a una menor disminución de la velocidad de conducción, menor incremento en la dispersión de la repolarización, así como menor fragmentación de los electrogramas, y menor retraso de la activación local tras el extra-estímulo con intervalo de acoplamiento corto, además de prevenir la reducción de la duración del potencial de acción a nivel epicárdico, con menor dispersión en la duración del potencial de acción[4, 596]. Sin embargo, establecer el mecanismo mediante el cual un inhibidor de aldosterona previene el remodelado electrofisiológico es complejo, puesto que estos fármacos actúan a varios niveles, mejorando el remodelado estructural, disminuyendo el grado de fibrosis, aumentando el tono parasimpático y disminuyendo el simpático, mejorando la función endotelial, y modificando el volumen plasmático y la excreción de electrolitos[597]. Por otro lado, se ha demostrado que la aldosterona altera directamente los canales iónicos del miocardio mediante diversas vías, con disminución de la corriente I_{to} , y aumento de I_{CaL} , I_{Na} e I_{Ca} , lo que no se descarta que pueda tener cierta relación con la reducción de la presión intraventricular[229, 598-601].

Lo que sí es evidente, es que tanto los inhibidores de la aldosterona como el resto del arsenal terapéutico en la insuficiencia cardiaca, aunque valiéndose de diferentes mecanismos, tienen un papel importante en la reducción del estrés parietal,

disminuyendo la presión intraventricular, hecho que este trabajo ha demostrado ser muy deletéreo en cuanto a arritmogenicidad se refiere.

Este modelo porcino encontró que, el aumento de la presión intraventricular disminuye la velocidad de conducción, como es el caso del remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, pero desde un punto de vista mecánico. Dicho enlentecimiento de la conducción fue significativo, aunque en menor magnitud que con el remodelado por insuficiencia cardíaca.

Existe algún estudio en conejos, donde no se encontró cambios en la velocidad de conducción sobre capas finas de epicardio ventricular tras estrés parietal agudo[9], sin embargo, otros trabajos en miocardio tridimensional de conejos y perros, han objetivado una reducción significativa en la velocidad de conducción con el aumento de las presiones de llenado ventricular[10, 426, 429, 602], de manera coincidente con los resultados del presente estudio. Esta reducción en la velocidad de conducción no parece deberse en gran medida a las corrientes iónicas activadas por el estrés parietal, o a alteraciones en el potencial de membrana en reposo, sino más bien a la reducción de la resistencia intercelular con el concurrente incremento de la capacitancia efectiva de membrana[602]. De hecho, se ha observado que el aumento de la presión intraventricular, causa desdoblamiento de la membrana celular laxa, con la consiguiente integración de las caveolas dentro del sarcolema[603, 604], aumentando así la carga capacitiva eléctrica en el frente de despolarización, lo que representa una pérdida de corriente, dando como resultado la disminución de la velocidad de conducción. En efecto, a mayor capacitancia de la membrana celular, es necesario más tiempo, para que una célula logre cargar a su vecina desde el potencial en reposo hasta el umbral de despolarización[602].

Respecto a la refractariedad, los hallazgos son comparables con la mayoría de los estudios experimentales en estrés parietal agudo, donde se observó, acortamiento de la duración del potencial de acción[9, 10], así como aumento en la dispersión, tanto de la duración del potencial de acción, como de los tiempos de repolarización[9, 10, 433].

Por lo tanto, los efectos que tiene el aumento de presión intraventricular, tanto en la disminución de la velocidad de conducción, como en el incremento de la dispersión de la repolarización, favorecen la presencia del mecanismo reentrante como desencadenante de arritmias ventriculares, de forma similar a lo observado con el remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca.

Actualmente se desconoce los mecanismos que intervienen en los cambios electrofisiológicos inducidos por el aumento de la presión intraventricular, aunque el papel de la contribución de factores mecánicos en el desencadenamiento y mantenimiento de las arritmias es evidente. La retroalimentación mecanoeléctrica parece ser una de las principales vías, donde se encuentran incluidos mecanismos que actúan a distintos niveles, que van desde la activación de canales iónicos sensibles al estrés parietal (SAC), que alteran la duración del potencial de acción[414], reducen la velocidad de conducción[604] o incrementan la dispersión de la despolarización, cambios en la expresión de canales iónicos modulados mecánicamente[605], alteraciones en la expresión y fosforilación de la conexina[606], así como los la activación del remodelado tisular, con alteraciones en su composición e inervación[607].

2.5.4 Medio adrenérgico acidificado

Las agudizaciones de la insuficiencia cardiaca, generalmente se acompañan de niveles plasmáticos altos de catecolaminas y desequilibrio hidroelectrolítico, que se acentúa aún más con el uso crónico de diuréticos[2], característico de este grupo de pacientes. El modelo utilizado en el presente estudio, pretendió evaluar el peso específico de esta situación en el desarrollo de arritmias ventriculares, y su efecto en las propiedades electrofisiológicas del miocardio.

De manera interesante, el medio adrenérgico acidificado no fue abiertamente deletéreo respecto al sustrato arrítmico reentrante, como en el caso del remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca o la presión intraventricular elevada, puesto que no modificó de manera consistente la velocidad de conducción.

Se puede especular que la falta de reproducibilidad en los cambios de la velocidad de conducción, se debieron a la presencia de una sensibilidad disímil de los distintos corazones a los mecanismos potencialmente involucrados con uso del medio adrenérgico acidificado, como sería el incremento en la función de los canales de sodio inducido por norepinefrina, que produce un aumento en la velocidad de conducción, y una menor disponibilidad de sodio y potasio extracelular, que disminuye la velocidad de conducción. Sin embargo, la duración del potencial de acción si se vio acortada de manera reproducible en este modelo, pero sin consistencia en el resto de las mediciones, es decir, sin reducción de la velocidad de conducción y de la longitud de onda, ni incremento de la dispersión de repolarización. Motivo por el cual, el aumento en la inducción de arritmias por mecanismo reentrante fue no significativo. La presencia de arritmias de comportamiento focal por actividad desencadenada, no fue evaluada en este modelo, puesto que la inducción se realizó mediante tren de estimulación con extraestímulo.

Respecto a la duración de la longitud de onda, se encontró que en términos generales el medio adrenérgico no modificó su duración. Sin embargo, en el análisis de subgrupos, se observó que en el medio adrenérgico acidificado producía una reducción en la duración de la longitud de onda en el grupo control, mientras que en el de remodelado por insuficiencia cardiaca, la longitud de onda no se vio modificada o aumentó ligeramente (interacción remodelado*medio $p=0.007$) (Figura 44) Este hallazgo, junto con el hecho de que en el grupo de insuficiencia cardiaca, el medio adrenérgico acidificado disminuye la dispersión de la repolarización, sugiere que puede jugar un papel protector en los corazones con remodelado electrofisiológico por

insuficiencia cardiaca, al menos en lo que respecta a la reentrada (disminución de la dispersión de la repolarización y aumento de la longitud de onda).

Tras el análisis exhaustivo de los datos de la cartografía óptica, no ha sido posible determinar el mecanismo exacto de la heterogeneidad en la respuesta arrítmica bajo la combinación de los dos factores, medio adrenérgico acidificado y presión intraventricular aumentada. Aunque otros mecanismos no han sido descartados, desde el punto de vista de la reentrada, es probable que pequeños cambios en la orientación de los vectores, observados en las áreas periféricas de la zona analizada, puedan haber modificado el tiempo de llegada del extraestímulo (S2) a algunas líneas de bloqueo que se encuentren fuera del campo filmado, condicionando o no la presencia de reentradas. (Figura 56)

Existen otras causas potenciales de no inducción de arritmias reentrantes bajo el efecto del medio adrenérgico.

Las catecolaminas facilitan la presencia de actividad desencadenada por posdespolarizaciones, secundarias a la liberación espontánea de calcio del retículo sarcoplásmico[3], por este motivo, el uso de betabloqueantes en el ámbito clínico, ha demostrado ser una terapia efectiva para la reducción de arritmias ventriculares en la población con insuficiencia cardiaca, puesto que suprimen la corriente espontánea de calcio, a través de una reducción directa en la duración de apertura del receptor cardiaco de rianodina[608]. No obstante, algunos trabajos sugieren también la participación catecolaminérgica en el mecanismo reentrante, mediante una reducción en la duración del potencial de acción y probablemente aumentando la dispersión de la repolarización[521]. Sin embargo, en este trabajo no fue posible demostrar dicho efecto.

2.5.5 Mecanismos de las arritmias sostenidas

Los mecanismos electrofisiológicos en la génesis y mantenimiento de arritmias ventriculares en la insuficiencia cardiaca, continúa siendo motivo de estudio y debate, debido a la multiplicidad de factores involucrados, que dificultan la identificación de los mismos.

Tradicionalmente, se ha considerado y aceptado al fenómeno focal como mecanismo principal en la génesis de las arritmias ventriculares en los pacientes con insuficiencia cardiaca[3, 12, 316, 468, 531, 544], basándose en la presencia de actividad desencadenada por pospotenciales tardíos secundarios a liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, fenómeno que generalmente sucede a frecuencias cardiacas altas bajo estímulo adrenérgico, y que corresponde a la situación clínica de pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada. De hecho, la actividad focal ha sido objetivada en distintos estudios con modelos de corazón animal y humano, incluyendo trabajos realizados con mapas de activación tridimensionales epicárdicos y endocárdicos.[545]

Sin embargo, la observación cada vez más frecuente de arritmias ventriculares con comportamiento reentrante en pacientes con insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica no isquémica, y la evidencia de alteraciones anisotrópicas con enlentecimiento de la conducción y dispersión de la repolarización, que favorecen la presencia bloqueos, demostrada tanto en modelos animales como de corazones humanos[527, 530, 531], en los que se induce TV o FV mediante estimulación eléctrica programada[546], han servido de fundamento para confirmar al mecanismo reentrante, como elemento activo en la dinámica arritmogénica de este grupo de pacientes.

Existen trabajos publicados con anterioridad, en los que se han objetivado alteraciones electrofisiológicas que predispone claramente a la reentrada, como lo es la dispersión de la duración del potencial de acción, y por lo tanto de la refractariedad[609-612], así como el aumento de la dispersión de la repolarización, que favorece el bloqueo unidireccional, mientras que la disminución de la velocidad de conducción y de la longitud de onda, permiten el mantenimiento de las arritmias ventriculares. Todos estos fenómenos fueron observados en este trabajo, y se encuentran respaldados por otras publicaciones[273, 513, 580, 584-586, 590, 591].

Además, el aumento de la presión intraventricular relacionada a los episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca, parece ser un elemento importante en el mecanismo reentrante, puesto que, como se demuestra este trabajo, disminuye la velocidad de conducción y la duración del potencial de acción, aumentando la dispersión

de la repolarización y acortando la longitud de onda, todos estos elementos que favorecen la presencia de arritmias reentrantes.

Por lo tanto, este trabajo explora y confirma la presencia de mecanismos reentrantes en la insuficiencia cardiaca, demostrando la existencia de un remodelado electrofisiológico favorable para las mismas, con una alta tasa de inducción de taquicardias por mecanismo reentrante, en las que el aumento de la presión intraventricular constituye un factor tan importante como el remodelado por insuficiencia cardiaca.

No obstante, la existencia del mecanismo reentrante no excluye al focal, puesto que las posdespolarizaciones espontáneas pueden ser de tal magnitud que desencadenen un potencial de acción, capaz de iniciar una arritmia que posteriormente se mantenga por mecanismo reentrante, debido al sustrato existente. Este mecanismo de inicio de las arritmias ventriculares no ha sido estudiado en este trabajo.

En términos generales, se puede decir que los mecanismos de la arritmogénesis en la insuficiencia cardiaca, dependen de una serie de factores que contribuyen al remodelado electrofisiológico, en los que la combinación de la gestión de iones como el calcio, la alteración de distintos canales iónicos como los que median la respuesta mecanoeléctrica, el remodelado de las uniones gap, entre otros (varios de ellos pendientes de descubrir), constituyen un sólido sustrato para el desarrollo de arritmias ventriculares reentrantes, más allá de la fibrosis, elemento frecuente pero de presencia variable, y no siempre indispensable en la arritmogénesis de los pacientes con insuficiencia cardiaca.

2.5.6 ¿Por qué no se utilizó Blebistatina?

La Blebistatina es un desacoplador electromecánico que no fue utilizado en este trabajo, puesto que se ha demostrado que modifica significativamente los efectos del estrés parietal ventricular agudo[431], y esto hubiera generado confusión en las medidas obtenidas durante el aumento de la presión intraventricular. Incluso, se ha publicado que esta sustancia tiene efectos electrofisiológicos significativos[574]. De hecho, la fibrilación auricular porcina inducida por estiramiento, finaliza instantáneamente cuando se agrega Blebistatina a la perfusión (comentario no publicado de David Filgueiras-Rama). Por lo tanto, en su lugar, se utilizó una combinación de fijación mecánica suave y un método validado para obtener tiempos de repolarización en presencia de artefactos de movimiento[582]

2.5.7 Limitaciones del estudio

El modelo de insuficiencia cardíaca inducido por estimulación rápida reproduce una insuficiencia cardíaca similar a la de los pacientes con taquimiocardiopatía, caracterizada por ausencia de fibrosis[591]. Por lo tanto, los hallazgos de este estudio podrían no ser extrapolables a estados de insuficiencia cardíaca congestiva, u otras etiologías de insuficiencia cardíaca con mayor proporción de fibrosis, o con otro tipo de distribución de la fibrosis. No obstante, la ausencia de fibrosis permite explorar la presencia de otros mecanismos reentrantes. Además, el modelo de estimulación rápida produce alteraciones neurohumorales y grados de disfunción de bomba, así como dilatación ventricular comparables a los encontrados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva[541]. Por lo que, este modelo se puede aplicar a episodios de insuficiencia cardíaca descompensada, donde el deterioro hemodinámico puede favorecer arritmias ventriculares mediante el mecanismo relacionado al estiramiento o estrés parietal.

Los modelos con corazones aislados no son capaces de reproducir con exactitud la situación clínica de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, el corazón aislado está desprovisto de pericardio, por lo que pudiese ser más propenso al estrés parietal que los corazones en situación clínica, donde el pericardio puede prevenir la sobre distensión proporcionando un espacio limitado en el que los corazones se pueden expandir. Hasta donde se sabe, esta limitación es compartida por la mayoría de los estudios sobre el efecto electrofisiológico del estrés parietal[6, 9, 10, 426, 429, 431, 433, 602]. Además, los centros neuroaxiales altos, que tienen un efecto significativo en la insuficiencia cardíaca, no están presentes en este modelo.

Por otro lado, la presión intraventricular fue incrementada por periodos cortos, lo que no refleja el incremento más mantenido de la presión intraventricular presente en los pacientes con insuficiencia cardíaca. No obstante, el estrés parietal crónico produce remodelado electrofisiológico[4], y sus efectos se pueden considerar como incluidos en el remodelado electrofisiológico de insuficiencia cardíaca generado durante el periodo de estimulación rápida que produjo dilatación ventricular. Además, el interés de este estudio fue evaluar los efectos del incremento agudo de la presión intraventricular, puesto que existen datos recientes de pacientes con insuficiencia cardíaca y portadores de desfibrilador automático implantable con monitor de la presión telediastólica pulmonar, la cual correlacionaría con la presión diastólica ventricular izquierda, en donde se ha demostrado una sensibilidad preferencial a eventos de taquicardia ventricular y/o fibrilación ventricular durante el incremento agudo de la presión ventricular, más que con la elevación crónica de la misma[11].

También se debe tomar con cautela la interpretación del riesgo obtenido, puesto que el tamaño muestral es pequeño (56 mediciones en 14 corazones sometidos a 4 condiciones).

Finalmente, la mayoría de los efectos deletéreos producidos por cambios humorales en la insuficiencia cardíaca, especialmente las catecolaminas, producen incrementos anormales de la automaticidad, y promueven las posdespolarizaciones [12], este estudio no ha sido diseñado para evaluar dichas alteraciones. Por lo tanto, se ha cuantificado y evaluado mayormente el efecto del medio adrenérgico en el desarrollo de reentradas.

A pesar de estas limitaciones, el modelo utilizado en este estudio, ha permitido evaluar la contribución individual y combinada de tres factores claves involucrados en el sustrato que favorece la reentrada en la insuficiencia cardíaca de corazones con tamaño similar al humano.

2.7 Conclusión

En este modelo animal de insuficiencia cardíaca, se han explorado las alteraciones electrofisiológicas que pueden repercutir en la inducción y mantenimiento de arritmias ventriculares reentrantes, donde el grado de fibrosis tendría, en teoría, que ser un factor importante, sin embargo, aunque en estos corazones no se realizó análisis histológico, se sabe que la taquimiocardiopatía inducida por estimulación no produce fibrosis tisular. Por lo tanto, se puede afirmar que los cambios tisulares observados mediante cartografía óptica epicárdica en los corazones con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca (disminución de la velocidad de conducción, aumento en la duración del potencial de acción y en la dispersión de la repolarización, y reducción de la longitud de onda), son debidos a otros mecanismos en los que la fibrosis no es partícipe, como podría ser las alteraciones de canales iónicos, remodelado de las uniones intercelulares, y/o modificaciones anisotrópicas.

Por su parte, el aumento agudo de la presión intraventricular ha demostrado tener un efecto electrofisiológico significativo a nivel tisular, disminuyendo la velocidad de conducción y la duración del potencial de acción, con aumento en la dispersión de la repolarización, y reducción de la longitud de onda. Todos estos factores que favorecen la presencia de reentradas.

Aunque este trabajo no ha sido diseñado para el estudio de los mecanismos a nivel iónico, molecular o microestructural, se ha evaluado el remodelado electrofisiológico tisular en la insuficiencia cardíaca y la elevación aguda de la presión intraventricular, mediante cartografía óptica, encontrando que ambos factores tienen similitudes importantes a nivel tisular, favoreciendo la presencia de reentradas ventriculares mediante la disminución en la velocidad de conducción, el incremento en la dispersión de la repolarización y el acortamiento de la longitud de onda.

En este modelo experimental, tanto el remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca, como el aumento de la presión intraventricular, de manera independiente, incrementaron por encima de seis veces el riesgo absoluto para la inducción de arritmias ventriculares reentrantes, convirtiéndose en componentes críticos del sustrato arrítmico en la cardiomiopatía no isquémica.

Estos hallazgos, junto con los datos recientes obtenidos en pacientes con insuficiencia cardíaca[11], resaltan la potencial importancia que tiene el incremento de la presión intraventricular en contribuir a la muerte súbita en la insuficiencia cardíaca.

CAPÍTULO 3

Las variaciones en la duración del complejo QRS se correlacionan con la disminución de la velocidad de conducción, producida por el aumento de la presión intraventricular y por el remodelado electrofisiológico de la insuficiencia cardiaca.

3. Las variaciones en la duración del complejo QRS se correlacionan con la disminución de la velocidad de conducción, producida por el aumento de la presión intraventricular y por el remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardiaca.

En el experimento del capítulo anterior, se demuestra que el aumento de las presiones intraventriculares y el remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca condiciona un incremento por encima de seis veces del riesgo de inducción de arritmias ventriculares, favoreciendo la reentrada mediante la disminución de la velocidad de conducción, el aumento en la dispersión de la repolarización y la disminución de la longitud de onda.

En la búsqueda de trasladar estos hallazgos a una herramienta de utilidad clínica práctica, que permita identificar a los sujetos con mayor riesgo de muerte súbita por arritmias ventriculares en la población de pacientes con insuficiencia cardiaca, se planteó la posibilidad de que la disminución de la velocidad de conducción observada en este modelo de insuficiencia cardiaca, se correlacione con el ensanchamiento del QRS en el electrocardiograma de superficie de los pacientes con insuficiencia cardiaca y deterioro hemodinámico. El valor de este parámetro no invasivo tendría gran relevancia, tomando en cuenta que los métodos de monitorización de las presiones intracardíacas aún se encuentran en fase de desarrollo, y no están exentos de complicaciones[222, 613]. De hecho, por el momento solo se cuenta con la indicación del dispositivo CardioMEMS™, ya que es el único que ha demostrado ser efectivo en la disminución de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca en pacientes con NYHA III y sin hipertensión pulmonar[222].

Además, en aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca y que son portadores de dispositivos electrónicos implantables cardíacos (DEIC) con seguimiento remoto, como en el caso de desfibriladores o resincronizadores, de los que se puede obtener registros de electrocardiogramas intracavitarios con configuraciones que registren gran parte de la actividad eléctrica ventricular como punta-bobina, sería de gran utilidad tener la posibilidad de evaluar el riesgo de eventos arrítmicos o de agudizaciones de su insuficiencia cardiaca, utilizando mediciones del complejo QRS.

3.1 Hipótesis

La disminución de la velocidad de conducción producida por el remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca y/o por el aumento de la presión intraventricular en un sistema de corazones de cerdo aislados y perfundidos con sistema Langendorff, da lugar a un ensanchamiento del complejo QRS en el electrocardiograma.

La duración del complejo QRS en el electrocardiograma de superficie durante ritmo sinusal, refleja los efectos del aumento de la poscarga ventricular izquierda en corazones de cerdo *in-vivo*.

3.2 Objetivos

Establecer la correlación ente la duración del complejo QRS y la disminución de la velocidad de conducción medida con cartografía óptica, como consecuencia del aumento de la presión intraventricular y/o el remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca en un modelo de corazones de cerdo perfundidos con sistema Langendorff.

Determinar si la duración del complejo QRS es también sensible a incrementos agudos de la poscarga ventricular izquierda durante ritmo sinusal en corazones de cerdo *in-vivo*.

3.3 Métodos

Para lograr los objetivos, el estudio se dividió en dos marcos experimentales. Por un lado, se realizó la medición y análisis del complejo QRS del electrocardiograma conducido por volumen del experimento previo (capítulo 2), realizado en corazones de cerdo aislados y perfundidos con sistema Langendorff, donde se demostró que el aumento de las presiones intraventriculares y el remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca condiciona un incremento por encima de seis veces del riesgo de inducción de arritmias ventriculares, favoreciendo la reentrada mediante la disminución de la velocidad de conducción, el incremento en la dispersión de la repolarización, y el acortamiento de la longitud de onda. Por otro lado, se realizó un nuevo experimento en cerdos a los que se les incrementó la poscarga ventricular izquierda *in-vivo*, mientras se monitorizaba la duración del complejo QRS de manera continua en el electrocardiograma de superficie.

3.3.1 Manejo ético de los animales y anestesia

El presente estudio ha sido realizado de acuerdo a las guías Europeas (2010/63/EU) y Nacionales (ECC/566/2015, RD53/2013) del cuidado y uso de laboratorios animales, siendo aprobado por el comité local de bienestar animal. Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados bajo anestesia profunda. Se premedicó a los animales con ketamina (20mg/kg i.m.). La inducción se realizó con propofol (6mg/kg i.v.) hasta lograr relajación de la musculatura extrínseca del globo ocular y pérdida del reflejo palpebral, a continuación, se administró atracurio (0,2 mg/kg i.v.) para la intubación. De mantenimiento se utilizó isoflurano (2%) y atracurio (1.25mg/kg/h i.v.). Para la analgesia se administró fentanilo (0.005 mg/kg/h i.v.). Los animales se mantuvieron con ventilación mecánica durante todo el procedimiento, siendo monitorizados con electrocardiograma, medición continua de CO₂ en aire espirado y oximetría de pulso, para controlar una anestesia adecuada y profunda. Se monitorizó la temperatura rectal, con la finalidad de prevenir hipertermia maligna.

Los experimentos *in-vivo* fueron evaluados y respaldados por *el Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC)* del Hospital Clínico San Carlos y de la Autoridad Local Competente.

3.3.2 Modelo de remodelado electrofisiológico en insuficiencia cardiaca y sistema de perfusión Langendorff en el corazón de cerdo.

Se utilizaron los 7 cerdos Pietrain con insuficiencia cardiaca inducida por estimulación rápida que finalizaron el experimento previo, y se tomaron 7 cerdos controles a los que no se les realizó implantación de marcapasos. Todos los corazones fueron conectados al sistema de perfusión Langendorff utilizando Tyrode a 37 °C y desfibrilándolos a ritmo sinusal en cuanto el corazón alcanzó la temperatura. Los 10 electrodos del electrocardiograma de superficie del polígrafo se distribuyeron de manera aleatoria y homogénea en el líquido de Tyrode en el que estaba sumergido el corazón, generando de esta manera un electrocardiograma conducido por volumen. (Figura 57)

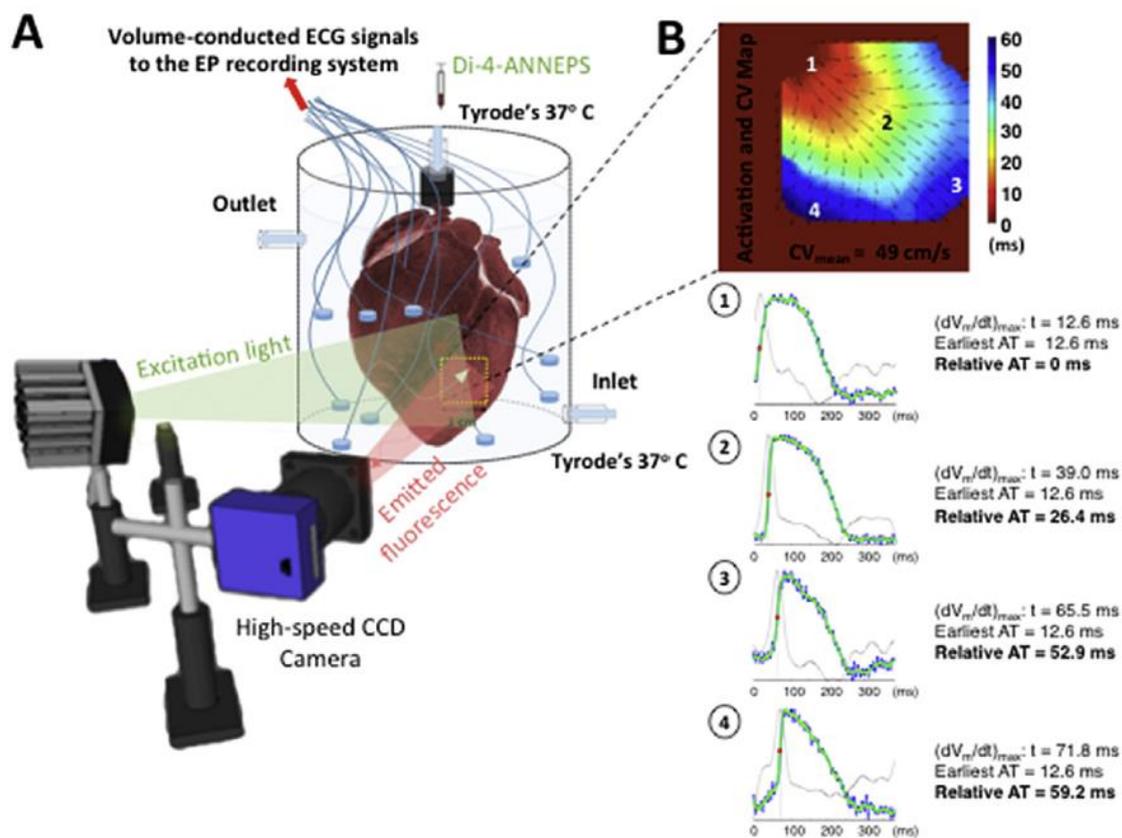


Figura 57. Experimento de cartografía óptica en corazón aislado. **A:** Representación esquemática de un corazón de cerdo perfundido por sistema de Langendorff, con el ECG-conducido por volumen y la cartografía óptica. En azul los electrodos del ECG sumergidos en la solución de Tyrode, a los que se intentó distribuir de manera homogénea, pero que no se posicionan en lugares específicos durante el experimento. **B:** Mapa de activación y velocidad de conducción con los ejemplos de los tiempos de activación $(dV/dt)_{max}$ en 4 puntos del campo de visión (1-4). Las líneas azules representan los potenciales de acción pre-acondicionados, las líneas verdes son estos potenciales de acción pre-acondicionados pasados por un filtro de paso bajo Butterworth. La primera derivada se realiza sobre estos potenciales de acción filtrados (línea negra), identificando un único punto de activación máximo absoluto (punto rojo).

Las grabaciones ópticas y el ECG conducido por volumen se obtuvieron con presión intraventricular baja y alta, tanto en corazones controles como con insuficiencia cardiaca. No se utilizó la Blebistatina como desacoplador por sus conocidos efectos electrofisiológicos[574] y por las alteraciones que produce en el efecto del esteres parietal.

El aumento de la presión intraventricular se obtuvo mediante el inflado con líquido de un balón intracavitario, hasta llegar a presiones de ≈ 20 mmHg, mientras que basalmente la presión intraventricular fue de ≈ 0 mmHg. Se utilizó el sistema de registro electrofisiológico *Prucka CardioLab, General Electric Medical, Milwaukee, USA*, para la monitorización continua del ECG conducido por volumen (índice de muestreo: 1KHz), de la presión de perfusión y de la presión intraventricular, manteniendo una presión de perfusión siempre superior a la intraventricular, con el fin de evitar isquemia subendocárdica.

La cartografía óptica se realizó sobre la pared anterior del ventrículo izquierdo, utilizando un protocolo estimulación de trenes continuos con un intervalo de ciclo de 500ms y 300ms, y un extraestímulo (S2) de 10ms por encima del periodo refractario ventricular. Se registró la fluorescencia emitida por los frentes de activación epicárdica S1 y S2, utilizando el contraste di-4-ANEPPS, a 800 cuadros por segundo.

3.3.3 Procesado y análisis de los datos obtenidos de los corazones perfundidos con sistema Langendorff

Para el correcto procesado de las señales obtenidas del campo de visión, se aplicó un máscara que restringe la zona filmada una superficie de 3 x 3 cm², lo que permite hacer cines comparables entre los corazones y disminuye los efectos de la propagación tridimensional. Se analizaron las secuencias de S1 y S2 en los distintos escenarios, con presión intraventricular baja o alta en corazones con insuficiencia cardiaca y controles, realizando un promediado de los cines en idénticas condiciones. El tiempo de activación de cada pixel se calculó con el tiempo de $(dV/dt)_{max}$ tras precondicionamiento con un filtro espacial de 3x3 pixeles y temporal de 3 cuadros con kernel en forma cónica para dar más peso específico a los pixeles centrales, y se aplicó un filtro Butterworth de bajo paso de orden 50 fase cero, para evitar retrasos no deseados en el filtro de salida.

Se midieron los vectores de velocidad local, que representan la magnitud y dirección de la velocidad de conducción en cada punto grabado. Para evitar una sobreestimación de las velocidades por tiempos de activación similares en pixeles adyacentes, se disminuyó el muestreo de la matriz dividiendo los puntos de activación entre cuatro. Posteriormente, los tiempos de activación resultantes fueron adaptados con una superficie suavizadora de hendiduras cúbicas, para proporcionar un campo escalonado que describe los tiempos de activación en función de su posición (Figura 57B).

Asumiendo que la propagación es normal al frente de activación para cada punto, a través del gradiente de esta función se obtuvo un campo de vectores con la velocidad de conducción en cada localización[581]. Previo al promediado, se descartaron y excluyeron del análisis los valores residuales falsos de la velocidad de conducción causados por captura simultánea del tejido adyacente al sitio de estimulación (electrodo virtual). Finalmente, se midió la magnitud de la velocidad de conducción media en todo el campo de visión, que incluyó principalmente, pero no en exclusiva, el componente longitudinal de la velocidad de conducción.

Respecto a la evaluación electrocardiográfica, esta se realizó con el ECG conducido por volumen, analizando las 12 derivaciones resultantes de los 10 electrodos convencionales sumergidos en la solución del Tyrode circundante al corazón. La medición del QRS se realizó de manera manual en el polígrafo a una velocidad de 200 mm/s, desde el inicio de la primera deflexión, ya sea positiva o negativa, hasta el final del complejo, tomando en cuenta las 12 derivaciones. Dos corazones con insuficiencia

cardiaca fueron excluidos del análisis electrocardiográfico, debido a un inadecuado índice señal-ruido.

La metodología utilizada en el modelo de corazones explantados y perfundidos con sistema Langendorff, para la realización de cartografía óptica, puede ser revisada con más detalle en el apartado 2.3, donde ha quedado reflejada de manera extensa.

3.3.4 Experimento en corazones de cerdo sometidos a una poscarga ventricular izquierda aumentada *in-vivo*

Se utilizaron 4 cerdos adicionales sin insuficiencia cardíaca, para la evaluación *in-vivo* del ensanchamiento del QRS mediante el aumento de la poscarga ventricular izquierda. Su peso aproximado fue de 40kg, y todos tenían una conducción normal a través del sistema His-Purkinje.

El procedimiento se realizó bajo anestesia general, canulando las arterias femorales derecha e izquierda con introductores 8 F para posicionar dos catéteres *pigtail*, uno proximal en la aorta ascendente, adyacente a la válvula aórtica, y un segundo catéter distal en la aorta torácica descendente. Se utilizó fluoroscopia para confirmar el adecuado posicionamiento de los catéteres (Figura 58).

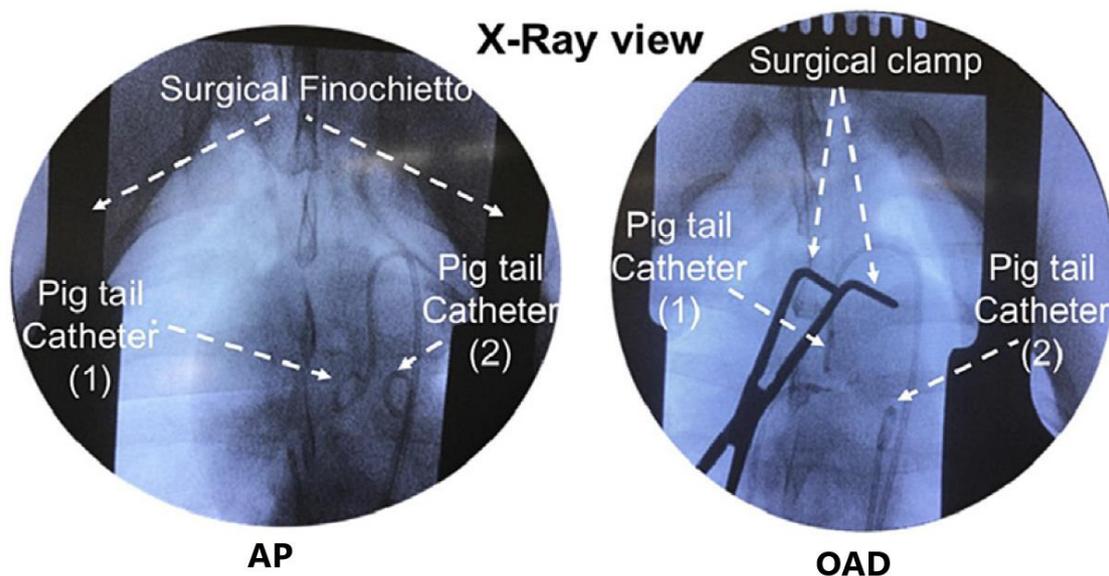


Figura 58. Experimento en corazones de cerdo sometidos a una poscarga ventricular izquierda aumentada *in-vivo*. Proyecciones por fluoroscopia en AP (anteroposterior) y OAD (oblicua anterior derecha), para confirmar la posición de los catéteres *pigtail* proximal y distal a la zona de clampaje de la aorta.

Una vez posicionados los catéteres, se realizó una cirugía a tórax abierto para exponer la aorta ascendente y la cara anterior del corazón (Figura 59). Se realizó una separación cuidadosa de la aorta ascendente y el tronco de la arteria pulmonar, para poder introducir el clampaje quirúrgico por encima del catéter *pigtail* proximal (Figura 58).

Open-chest view

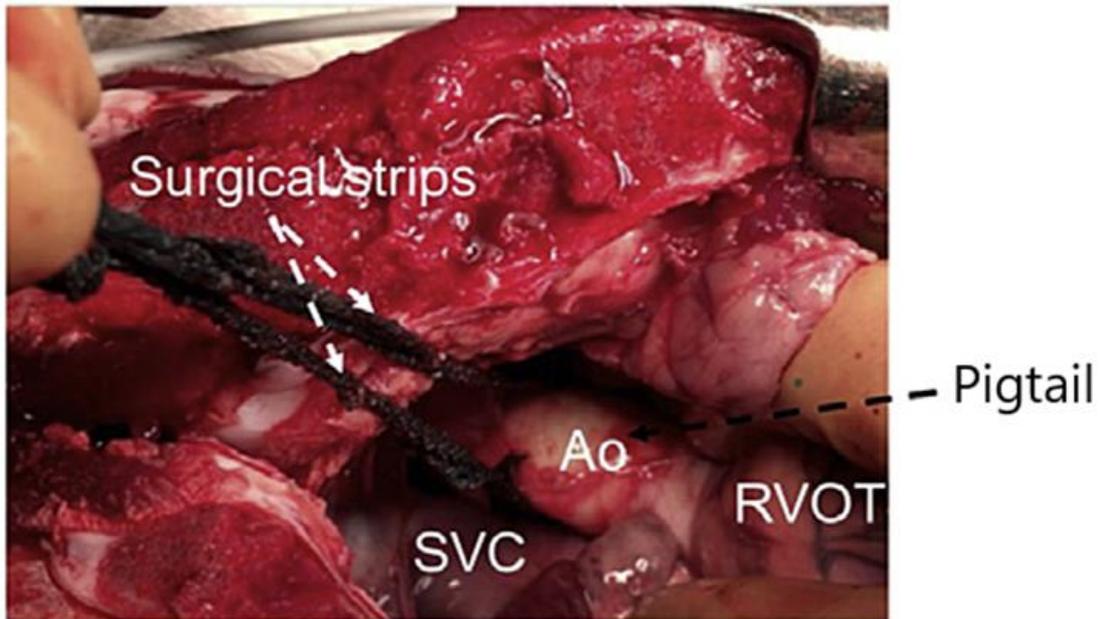


Figura 59. Visión de la aorta ascendente con el tórax abierto. Las tiras quirúrgicas alrededor de la aorta, indican el sitio en el que se realizó el clampaje aórtico. Ao: aorta, RVOT: tracto de salida del ventrículo derecho, SVC: vena cava superior.

Una vez realizado el registro del electrocardiograma inicial de 12 derivaciones convencionales, con 6 registros de las extremidades y 6 precordiales de V1-V6, se tomó la presión de la aorta proximal y distal en condiciones basales, para posteriormente incrementar la poscarga ventricular izquierda de manera progresiva, mediante el clampaje parcial de la aorta. Durante el procedimiento, se realizó una monitorización digital continua del electrocardiograma y las presiones aórticas proximal y distal, con una recogida de 100 muestras por segundo en el equipo de anestesia *Carecape Monitor, Datex-Ohmeda, General Electric Medical, Milwaukee, USA*, para posteriormente exportar los datos en archivos de “valores separados por comas” (*comma separated values*) utilizando el software apropiado (*S/5 software, Datex-Ohmeda, General Electric Medical, Milwaukee, USA*), e importándolos a Matlab. Se utilizó el software Matlab personalizado para realizar las mediciones del ancho del QRS, así como de los valores y tendencias de la presión aórtica (Figura 60). La señal electrocardiográfica fue interpolada (10x) entre las muestras, lo que resultó en un índice de muestreo post-interpolación de 1000 muestras/s. Esta interpolación fue necesaria para aumentar la precisión de detección del inicio y final del QRS.

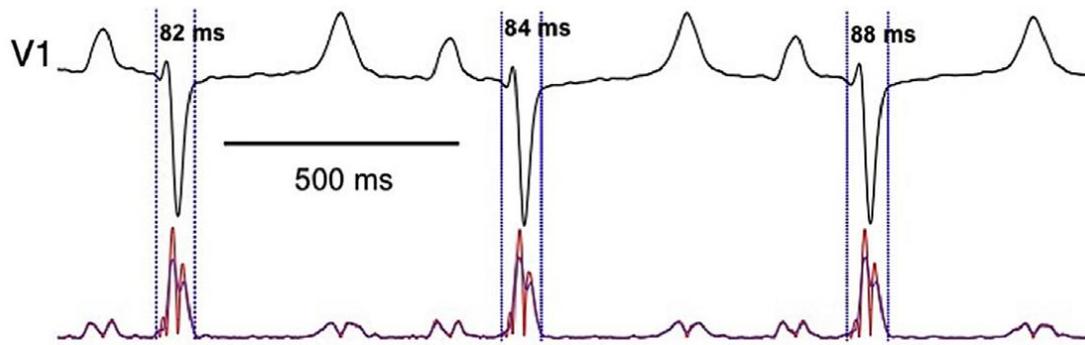


Figura 60. Ejemplo de la detección automática del inicio y fin del complejo QRS en el electrocardiograma (ECG) de superficie (derivación V1). En la parte superior se muestra el ECG de superficie tras una interpolación 10x entre muestras. Abajo la segunda derivada realizada sobre la señal del ECG, que ha sido rectificadas (trazado rojo, valor absoluto de la pendiente del ECG) y suavizada (trazado púrpura) con una regresión local, utilizando mínimos cuadrados lineales ponderados y un modelo polinómico de 2º grado. Se identificó como inicio y fin del QRS, a los momentos en los que el trazado púrpura cruzó un umbral del 4% del valor máximo de la pendiente. En la figura se muestran estos momentos en línea azul discontinua.

Las presiones sistólicas y diastólica, de la aorta proximal y distal, se compararon latido a latido con la duración del QRS.

Las señales obtenidas en uno de los cerdos no permitieron realizar medidas fiables de la duración del QRS, debido a la continua presencia de artefactos. Por lo que este animal se descartó, y se analizó los datos de los 3 cerdos restantes.

3.3.4 Análisis estadístico

Se utilizó el test de Shapiro-Wilk para la prueba de normalidad de variables continuas. El supuesto de independencia, impide que los modelos lineales generalizados se apliquen a datos correlacionados. Por lo tanto, se utilizó un modelo mixto basado en ecuaciones de estimación generalizadas (EEG), que amplía los modelos lineales generales para acomodar los datos correlacionados. Las únicas suposiciones del modelo, son aquellos casos en los que se asume dependencia con los sujetos e independencia entre sujetos. La matriz de correlación que representa las dependencias intra-sujetos, es estimada como parte del modelo. Por lo tanto, se implementó un modelo mixto de EEG para evaluar las diferencias significativas y la interacción entre los datos de la velocidad de conducción *ex-vivo* y del electrocardiograma, utilizando al identificador del sujeto como el factor “sujeto”, al remodelado (control o remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca) como factor “inter-sujetos”, y 3 factores “intra-sujetos” (mediciones repetidas): presión intraventricular normal o elevada, longitud de ciclo de estimulación de 500 o 300ms, y el tipo de estímulo, S1 o S2.

Se utilizó el coeficiente de Pearson para evaluar el grado de correlación entre las mediciones del QRS *in-vivo* y las presiones aórticas sistólicas y diastólicas.

Las variables continuas se expresan en medias \pm error estándar de la media (SEM), excepto cuando las variables no tuvieron una distribución normal. En estos casos, y también para rangos de cambios relativos y puntuación arrítmica, los datos se presentan como medianas y rango intercuartil, que es la mediana ($P_{25\%-75\%}$). De manera consecuente, se utilizaron pruebas no paramétricas para analizar estos datos. Se consideró estadísticamente significativa un valor de $P < 0.05$, de dos colas.

3.4 Resultados

3.4.1 El remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca y la presión intraventricular aumentada, disminuyen la velocidad de conducción en la preparación de corazones aislados y perfundidos con sistema Langendorff.

La velocidad de conducción epicárdica fue significativamente menor en los corazones con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca respecto a los controles, con un promedio de -40% ($p < 0.001$), independientemente de la longitud de ciclo con la que se estimuló.

El aumento de las presiones intraventriculares disminuyó significativamente la velocidad de conducción en comparación con la presión intraventricular baja, produciendo una reducción promedio de -15% ($p = 0.04$, Figura 61). Como era esperable, la estimulación con longitud de ciclo de 300ms y el extraestímulo S2 produjeron una disminución en la velocidad de propagación de un -17% ($p < 0.001$) y -20% ($p < 0.001$), respectivamente.

Los resultados de los test del efecto del modelo y sus cambios relativos de las mediciones pareadas de la velocidad de conducción se muestran en las Figuras 61B y 62.

En el análisis de los datos se encontraron las siguientes interacciones significativas respecto a la velocidad de conducción. Los corazones con remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca tuvieron una mayor reducción de la velocidad de conducción cuando se estimuló con una longitud de ciclo de 300ms durante el tren, que cuando se utilizó una LC de 500ms (LC 300ms: -49% vs. LC 500ms: -32%, interacción RE-IC*LC: $p 0.019$), así como un mayor porcentaje de reducción de la propagación durante la estimulación continua (S1), que con el extraestímulo (S1: -43% vs. S2: -37%, interacción RE-IC*S2: $p 0.011$). Además, la disminución de la velocidad de conducción con el extraestímulo fue más pronunciada en los corazones con insuficiencia cardiaca, cuando durante el tren se utilizó una longitud de ciclo de 500ms en comparación con 300ms (LC 500ms: -23% vs. LC 300ms: -15%, interacción RE-IC*S2: $p 0.004$).

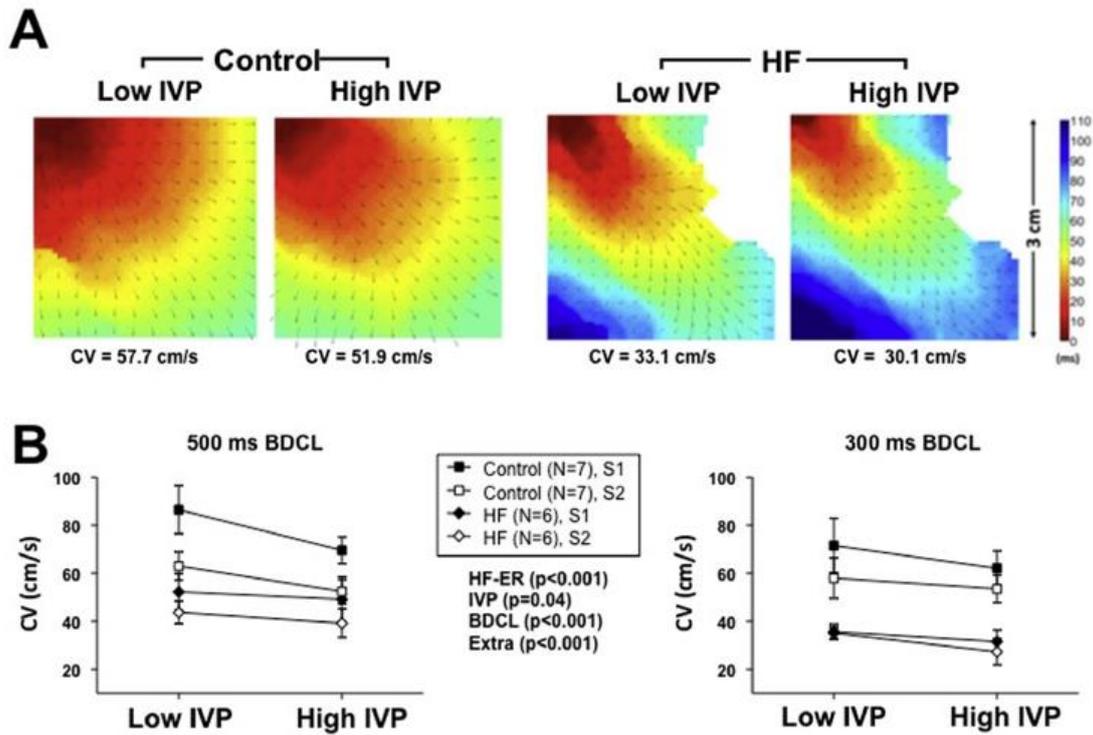


Figura 61. Mediciones de la velocidad de conducción en corazones ex-vivo controles y con insuficiencia cardiaca, con presión intraventricular normal y alta, del frente de activación durante el estímulo S1 y S2. La velocidad de conducción se pudo analizar en 7 corazones controles y 6 con insuficiencia cardiaca. **A:** ejemplo de un mapa de activación con los vectores de la velocidad de conducción, en un corazón control y otro con insuficiencia cardiaca, estimulando con longitud de ciclo de 300ms. En el mapa se despliega el promedio de las magnitudes de la velocidad de conducción. El tamaño de los vectores esta ajustado automáticamente para evitar la superposición de los mismos, por lo tanto, sus tamaños no son comparables entre los diferentes mapas del frente de activación. **B:** Representación de los datos obtenidos estimulando con una longitud de ciclo de 500 y 300ms. Los valores de p son globales, resultantes del test del efecto del modelo. BDCL: basic drive cycle length; CV: conduction velocity; Extra: extrastimuli. HF-ER: heart failure electrophysiological remodeling; IVP: intraventricular pressure.

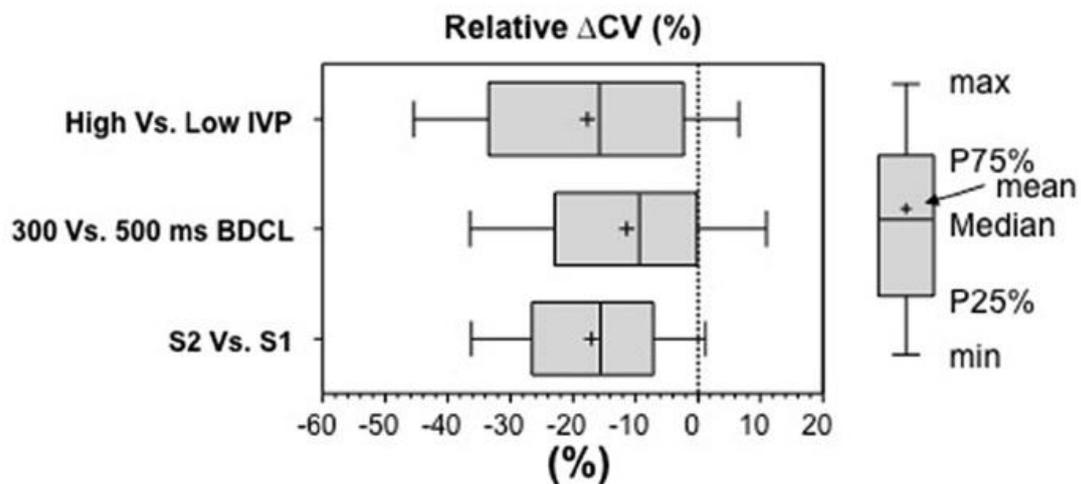


Figura 62. Cambios relativos en las mediciones pareadas de la velocidad de conducción (%) en corazones ex-vivo controles y con insuficiencia cardiaca, con presión intraventricular normal y alta, y durante el estímulo S1 y S2. BDCL: basic drive cycle length; CV: conduction velocity, Extra: extrastimuli (S2); HF-ER: heart failure electrophysiological remodeling; IVP: intraventricular pressure.

3.4.2 El remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardíaca y la presión intraventricular aumentada, prolongan la duración del QRS en la preparación de corazones aislados y perfundidos con sistema Langendorff.

La duración del QRS fue mayor en los corazones con insuficiencia cardíaca respecto a los controles, con un aumento del +41% ($p = 0.005$). Mientras con la presión intraventricular alta se produjo una prolongación promedio de +17% ($p < 0.001$), considerando a todos los corazones y bajo todas las situaciones (Figura 63).

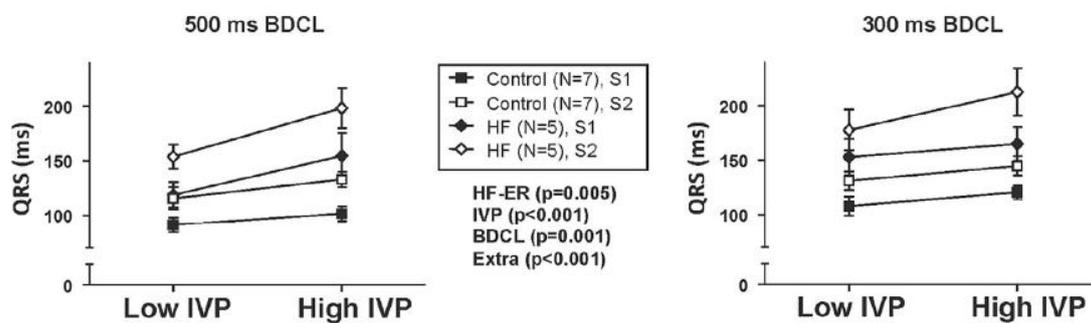


Figura 63. Mediciones del complejo QRS en el ECG-conducido por volumen en corazones controles y con insuficiencia cardíaca, durante el tren estimulando con una longitud de ciclo de 500 y 300ms, o con el extraestímulo S2. El análisis del QRS fue factible en 7 corazones controles y 5 con insuficiencia cardíaca. Los valores de p son globales como resultado del análisis del efecto del modelo. ECG: electrocardiograma. BDCL: basic drive cycle length; Extra: extrastimuli (S2); HF-ER: heart failure electrophysiological remodeling; IVP: intraventricular pressure.

No obstante, la prolongación del complejo QRS con el aumento de la presión intraventricular, fue más pronunciada en los corazones con insuficiencia cardíaca (Figura 64), mostrando una interacción significativa RE-IC*PIV alta, con +21% en insuficiencia cardíaca vs. +12% en el grupo control ($p = 0.004$).

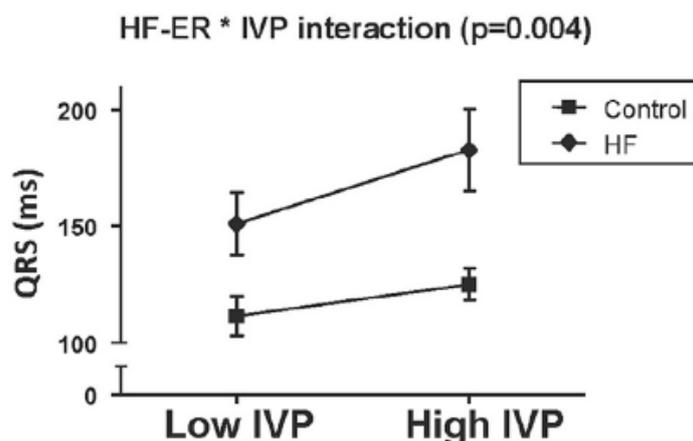


Figura 64. Interacción observada entre las mediciones del complejo QRS con presión intraventricular alta y baja, entre corazones controles y con insuficiencia cardiaca. HF-ER: heart failure electrophysiological remodeling; IVP: intraventricular pressure.

La duración del complejo QRS también aumentó cuando se estimuló con longitud de ciclo de 300ms, y tras la administración de un extraestímulo S2, teniendo un promedio de +14% (p = 0.001) y +25% (p < 0.001) respectivamente.

Los resultados del análisis de los efectos del modelo, y los cambios relativos de la duración del complejo QRS en las mediciones pareadas se muestran en la Figura 63 y 65, respectivamente.

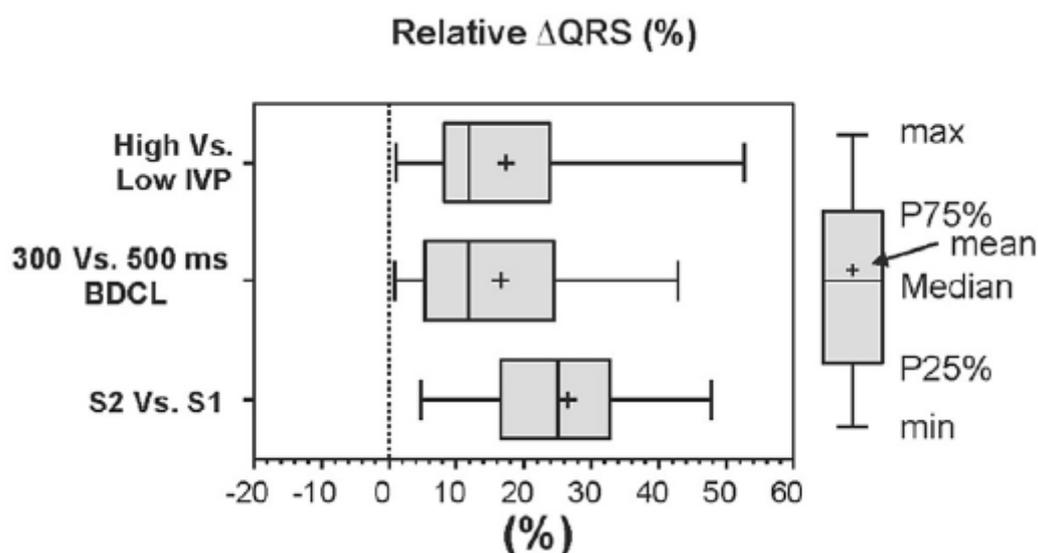


Figura 65. Cambio relativo en las mediciones pareadas de la duración del complejo QRS en el ECG-conducido por volumen de corazones controles y con insuficiencia cardiaca, comparando la presión intraventricular normal y la alta, el tren con longitud de ciclo de 500 y 300ms, y el tren (S1) con el extraestímulo (S2). BDCL: basic drive cycle length; Extra: extrastímuli; IVP: intraventricular pressure.

En la Tabla 10 se muestran los valores promedio de la duración del complejo QRS en corazones controles y con insuficiencia cardiaca, bajo cada una de las situaciones, así como las interacciones bidireccionales entre las variables respecto a la duración del complejo QRS.

QRS duration and statistical comparisons of 2-way interactions.

QRS duration (ms)			Low IVP	High IVP
Control	500 ms	S1	91.1 ± 6.9	101.6 ± 6.7
		S2	115.7 ± 10.3	133.0 ± 7.09
	300 ms	S1	108.1 ± 8.8	120.7 ± 6.2
		S2	131.3 ± 8.6	145.0 ± 8.9
HF	500 ms	S1	119.0 ± 11.5	154.6 ± 21.1
		S2	153.8 ± 11.1	198.4 ± 18.2
	300 ms	S1	153.0 ± 16.7	165.0 ± 15.7
		S2	177.8 ± 18.5	212.6 ± 21.7
Test of Model Effects (GEE)			P-value	
2-way interactions	HF*IVP		0.004	
	HF*BDCL		0.665	
	HF*Extra		0.071	
	IVP*BDCL		0.077	
	IVP*Extra		<0.001	
	BDCL*Extra		0.299	

BDCL: Basic Drive Cycle Length; Extra: Extrastimuli.
 GEE: Generalized Estimating Equations.
 HF: Heart Failure; IVP: Intraventricular Pressure.

Tabla 16. Valores promedio de la duración del complejo QRS e interacciones bidireccionales entre las variables respecto a la duración del complejo QRS. En la parte superior se muestran los valores promedio de la duración del complejo QRS, bajo las distintas situaciones posibles (control, insuficiencia cardiaca, tren con longitud de ciclo de 300 y 500ms, S1 o S2, con presión intraventricular alta y baja). Abajo las Interacciones bidireccionales entre las variables respecto a la duración del complejo QRS.

En la Figura 66 se muestran dos ejemplos de la prolongación del complejo QRS con el aumento de la presión intraventricular, en un corazón control y en otro con insuficiencia cardiaca.

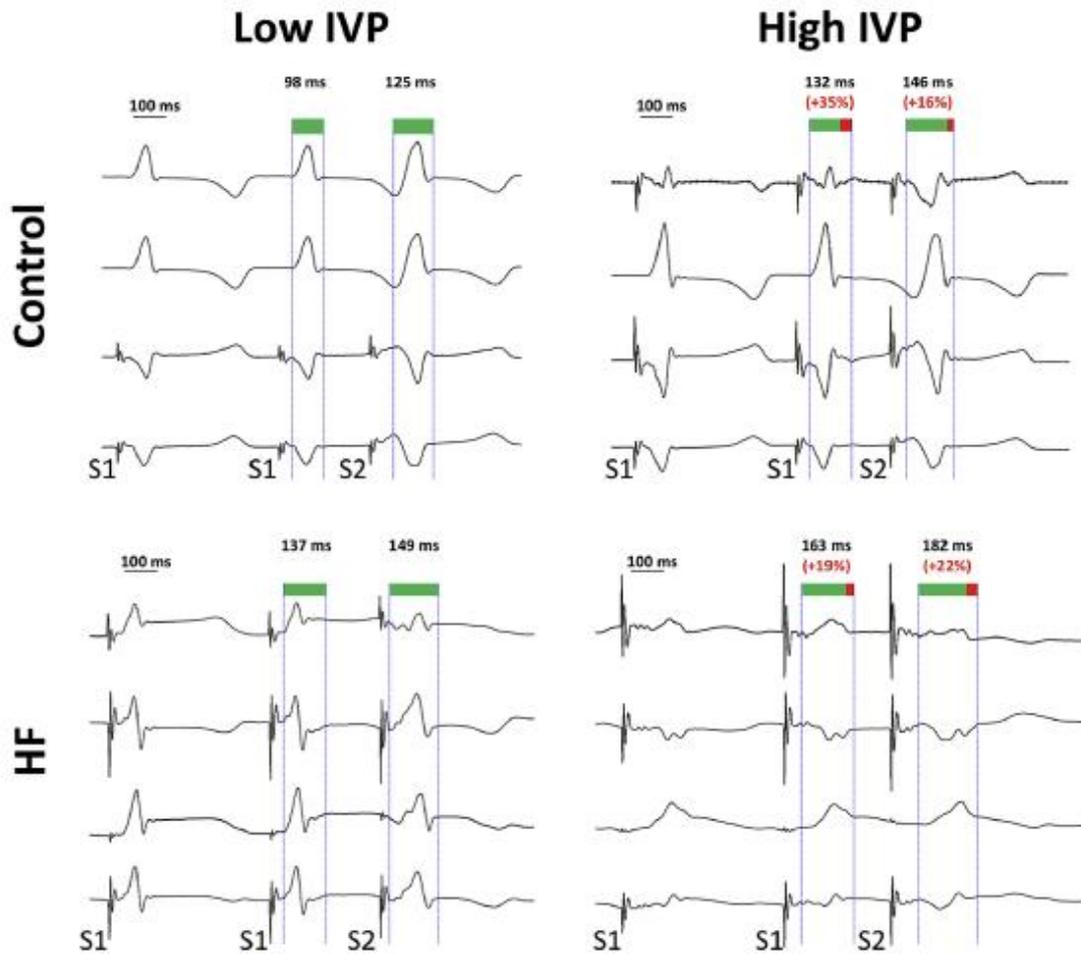


Figura 66. Ejemplo de la prolongación del complejo QRS con el aumento de la presión intraventricular, en corazones aislados con perfusión Langendorff y estimulando con una longitud de ciclo de 500ms. Arriba un corazón control y abajo otro con insuficiencia cardíaca. En cada panel se muestran cuatro derivaciones de ECG conducido por volumen. Las líneas azules verticales indican el inicio y el final del complejo QRS durante la estimulación con el tren (S1) y con el extraestímulo (S2). Se puede apreciar como el complejo QRS es más ancho en el corazón con insuficiencia cardíaca que en el control. La presión intraventricular alta incremento la duración del complejo QRS durante la estimulación con el tren (S1) y con el extraestímulo (S2), como resultado de la disminución de la velocidad de conducción en el tejido ventricular, tanto en los corazones con insuficiencia cardíaca como en los controles.

3.4.3 El aumento de la poscarga ventricular izquierda durante ritmo sinusal, prolonga la duración del QRS *in-vivo*.

Se analizó un total de 1,186 complejos QRS en ritmo sinusal de 3 cerdos, con sus correspondientes presiones aórticas tomadas simultáneamente, desde la situación basal hasta llegar a una poscarga ventricular izquierda alta.

El clampaje parcial y progresivo de la aorta ascendente incrementó las presiones sistólica y diastólica en la aorta proximal (raíz aórtica), y las disminuyó en la aorta distal (aorta torácica descendente). La poscarga ventricular izquierda alta se mantuvo durante 297 ± 183 segundos, alcanzando una presión aórtica proximal máxima de 270 mmHg en sístole y de 165 mmHg en diástole, mientras la presión aórtica distal disminuía (Figura 67A y 67B).

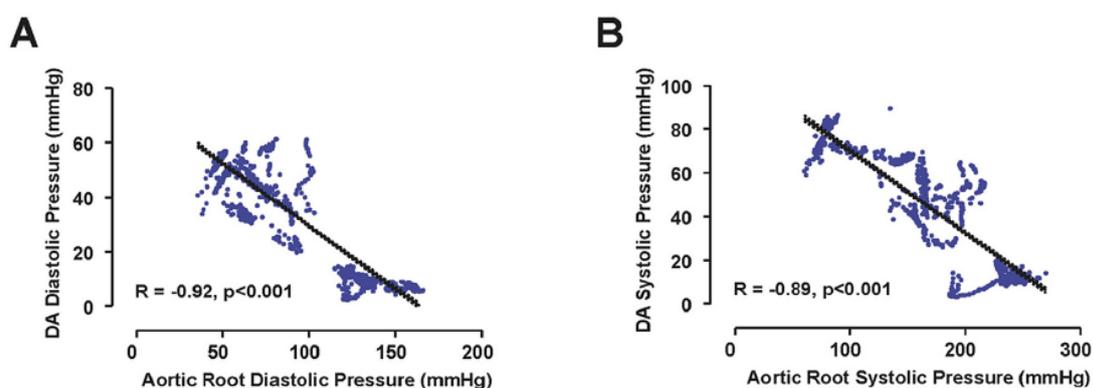


Figura 67. Correlación de las presiones sistólica (A) y diastólica (B) de aorta torácica descendente y de la raíz aórtica, como resultado del clampaje aórtico parcial de aorta ascendente. Se puede observar un incremento progresivo de la presión en aorta proximal (raíz aórtica), que correlaciona con la disminución progresiva de aorta distal (aorta torácica descendente).

Tras el análisis de datos, se encontró una correlación significativa entre la duración del complejo QRS y las presiones sistólica y diastólica de la aorta proximal. Obteniendo un coeficiente de Pearson ligeramente mayor entre la duración del complejo QRS y la presión aórtica proximal diastólica ($R = 0.58$), que entre la duración del complejo QRS y la presión aórtica proximal sistólica ($R = 0.54$), con una onda $P < 0.001$ para ambas correlaciones (Figura 68A y 68B).

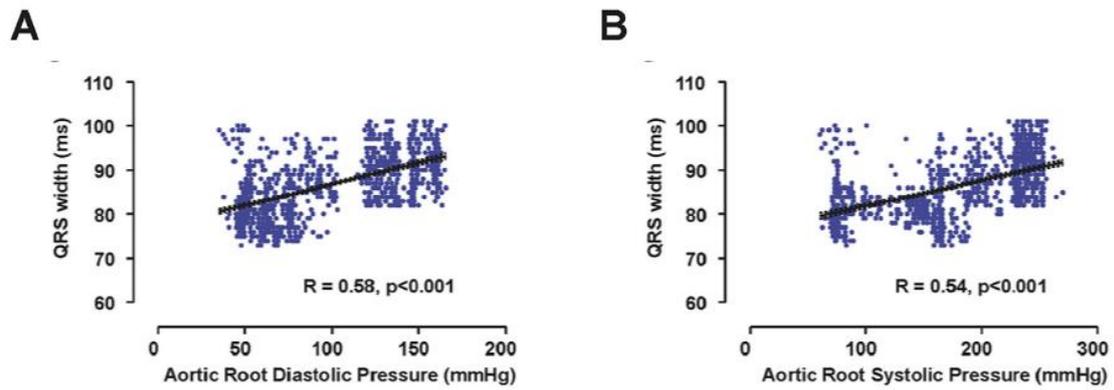


Figura 68. Correlación entre la duración del complejo QRS y la poscarga ventricular izquierda. Los datos se obtuvieron de 3 cerdos. Incremento significativo de la duración del complejo QRS en ritmo sinusal tras el aumento de la poscarga ventricular izquierda in-vivo.

La duración del complejo QRS tuvo una oscilación de 81ms (percentil 25) a 91ms (percentil 75), con un valor mínimo de 71ms basalmente y máximo de 101ms con la poscarga ventricular izquierda aumentada.

En la Figura 69 se muestra un ejemplo del ensanchamiento del complejo QRS tras el incremento de la poscarga ventricular izquierda.

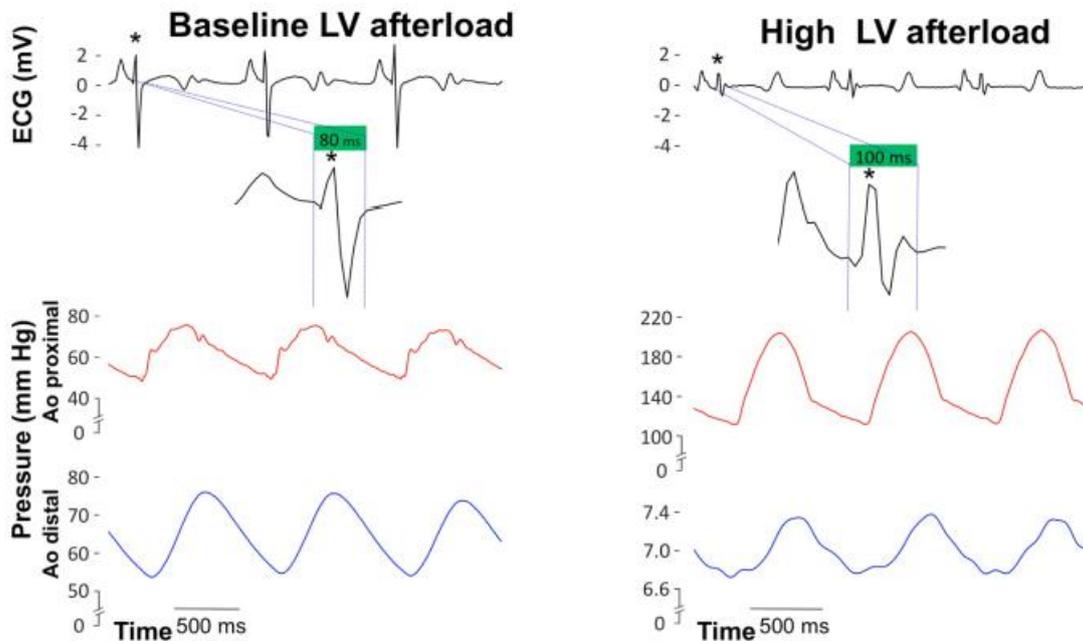


Figura 69. Ejemplo de la duración del complejo QRS en un cerdo sometido a poscarga ventricular izquierda alta. Durante ritmo sinusal, el complejo QRS incrementa su duración de 80ms (arriba a la izquierda) hasta 100ms (arriba a la derecha). En la parte inferior izquierda se muestran las presiones de la aorta proximal (raíz aórtica), y en la inferior derecha las de la aorta distal (aorta torácica descendente). Los rótulos de eje Y han sido ajustados a los valores de la presión aórtica en poscarga ventricular izquierda alta y baja.

3.4.4 Resumen de resultados

	RE-IC	PIV alta	S1 300ms	S2
VC	↓40% <i>P</i> <0.001	↓15% <0.04	↓17% <0.001	↓20% <0.001
QRS	↑41% 0.005	↑17% <0.001	↑14% 0.001	↑25% <0.001

INTERACCIONES

				P	
VC (cm/s)	RE-IC + S1 300ms	↓49%	RE-IC + S1 500ms	↓32%	0.019
	RE-IC + S1	↓43%	RE-IC + S2	↓37%	0.011
	S2 + S1 500ms	↓23%	S2 + S1 300ms	↓15%	0.004
QRS (ms)	PIV alta + RE-IC	↑21%	PIV alta + Control	↑12%	0.004

CORRELACION Sobrecarga sistólica VI y Duración QRS *in-vivo*

	R	P
TA sistólica proximal y Duración del QRS	0.54	<0.001
TA diastólica proximal y Duración del QRS	0.58	<0.001

Tabla 17. Tabla de resultados globales. En la parte superior se muestra el porcentaje de reducción de la velocidad de conducción (VC) y del aumento en la duración del QRS en el ECG conducido por volumen, bajo distintos factores estudiados [remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca (RE-IC), presión intraventricular (PIV) elevada, durante el tren de estimulación (S2) con longitud de ciclo (LC) de 300ms, y con el extraestímulo (S2)]. Se puede observar como la prolongación del QRS se produce en una proporción similar a la reducción de la VC. Mas abajo se presentan las interacciones significativas observadas, donde la reducción de la VC en los corazones con RE-IC fue más notoria durante S1 con LC de 300ms, en comparación con el S2 con LC de 500ms, o durante el S1 en comparación con el S2, mientras que el S2 presentó una mayor reducción de la VC cuando se utilizó un S1 con LC de 500ms que con el S1 con LC de 300ms. Por su parte, la duración del QRS durante la PIV alta mostró un mayor incremento en los corazones con RE-IC que en los controles. Por último, en la parte inferior se muestra la correlación positiva que existe entre las presiones sistólica y diastólica de la raíz aórtica (aorta proximal) y la duración del complejo QRS en el experimento *in-vivo* (Figura 68).

3.5 Discusión

En la primera fase de este estudio se demuestra que la presión intraventricular elevada y/o el remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, se asocian a una disminución significativa de la velocidad de conducción. Al analizar el efecto que puede tener esto en la señal electrocardiográfica, se encontró que el ensanchamiento significativo del QRS en el ECG conducido por volumen durante estimulación, se relaciona con la disminución en la velocidad de conducción secundaria al aumento de la presión intraventricular alta y/o remodelado por insuficiencia cardiaca.

Los experimentos complementarios realizados *in-vivo* también han demostrado que el incremento de la poscarga ventricular izquierda, que a su vez incide en el aumento del volumen y presión telediastólicas del ventrículo izquierdo[614], produce un ensanchamiento significativo del complejo QRS en ritmo sinusal.

El estiramiento de la pared miocárdica es un factor que ya se ha asociado previamente a la disminución de la velocidad de conducción. Eijsbouts et al, realizaron un estudio en corazones de conejo aislados con estimulación auricular rápida, donde demostraron una disminución significativa de la velocidad de conducción y un aumento de la anisotropía auricular, tras el aumento de la presión de llenado de la aurícula derecha[615].

Uno de los factores que puede explicar, al menos de manera parcial, el enlentecimiento de la velocidad de conducción bajo situaciones de estiramiento miocárdico, es la presencia de un potencial de membrana en reposo alterado como consecuencia de la activación de corrientes iónicas sensibles al estiramiento[410]. Por lo tanto, la reducción de la velocidad de conducción relacionada al estiramiento, parece ser el principal mecanismo mediante el cual, los corazones controles presentan un ensanchamiento del QRS en condiciones de sobrecarga.

En los corazones con insuficiencia cardiaca, la velocidad de conducción se encuentra ya de por sí disminuida, debido al remodelado electrofisiológico propio de la enfermedad, como consecuencia del remodelado iónico, la dilatación miocárdica y el remodelado histológico, todos ellos responsables del aumento en los tiempos de propagación. Sin embargo, el aumento de la presión intraventricular en estos corazones, ocasiona un mayor estiramiento del miocardio, que produce una reducción aún más manifiesta de la velocidad de conducción, y por lo tanto del aumento en la duración del complejo QRS.

Por su parte, el estiramiento progresivo mediante el aumento de la poscarga en corazones sanos, produce un ensanchamiento progresivo del complejo QRS, lo que traduciría una menor velocidad de conducción.

Una de las aportaciones más importantes de este trabajo, es la posibilidad de encontrar parámetros clínicos accesibles para la amplia población de insuficiencia cardiaca, que permitan identificar a los sujetos que presentan un aumento agudo de la presión intraventricular, y por lo tanto un mayor riesgo de muerte súbita, como se ha demostrado en estudios previos de pacientes portadores de desfibrilador con un sistema de monitorización de la presión diastólica pulmonar[11].

La monitorización de los cambios hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardiaca, es una estrategia que permite optimizar el tratamiento, y que ha demostrado reducir las hospitalizaciones por descompensación, así como el combinado de tiempo de sobrevida y reingreso, aunque sin diferencias significativas en cuanto a mortalidad en el seguimiento a 6 meses[222, 223]. Este hallazgo ha dado un poco de luz, tras los múltiples estudios fallidos de seguimiento remoto en pacientes con insuficiencia cardiaca, que hasta el momento habían aumentado la frecuencia de intervenciones en el tratamiento, sin lograr prevenir hospitalizaciones o mortalidad. Paradójicamente, el ajuste de tratamiento dirigido a disminuir la presión intraventricular, y la mejoría en calidad de vida de los pacientes, no se ha visto reflejada en una disminución de la mortalidad por eventos arrítmicos[616]. Esta situación probablemente se deba a que la presencia de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular polimórfica, es mucho menos frecuente que las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, con una presentación del 4.5% en un seguimiento a 2.5 años[617], en comparación con >20% de hospitalizaciones a 6 meses[223].

La monitorización remota de dispositivos implantados como desfibriladores o resincronizadores, ha abierto la posibilidad de incluir a este amplio grupo de pacientes con mayor riesgo de muerte súbita, para el análisis de los cambios de presión intracavitaria detectados por sensores que dirijan los ajustes de tratamiento, con la finalidad de lograr reducir los eventos arrítmicos. Este aumento en el número de casos, talvez tendría el suficiente poder estadístico como para obtener diferencias significativas en mortalidad arrítmica.

Además, la incorporación del análisis de la duración del complejo QRS durante estimulación en las transmisiones remotas, utilizando configuraciones que abarquen la mayor cantidad de miocardio posible, como punta-carcasa o bobina, permitirían obtener un parámetro indirecto del aumento de la presión intraventricular, que podría ser de

utilidad en la detección de pacientes con riesgo de arritmias ventriculares, ya que en este estudio, fue precisamente el grupo de insuficiencia cardiaca, el más sensible a la prolongación del QRS tras el incremento de la presión intraventricular.

En base a la reflexión anterior, parecería claro que la presencia de ensanchamiento del complejo QRS en el contexto de deterioro hemodinámico agudo o subagudo de la insuficiencia cardiaca, podría tener un impacto clínico significativo. Sin embargo, estos cambios deben ser lo suficientemente notorios para ser detectados por algoritmos automatizados adecuados, y durante estimulación en un solo electrodo, situación que parece más compleja en pacientes que se encuentran en ritmo sinusal o con dispositivos biventriculares, ya que en estos casos solo se podría realizar mediciones puntuales, sin la opción de obtener una monitorización del QRS en periodos más amplios.

Los datos de este trabajo, sugieren que los cambios hemodinámicos agudos también se ven reflejados en la duración del QRS durante ritmo sinusal, puesto que el aumento agudo de la poscarga ventricular, dio lugar a un ensanchamiento del QRS a pesar de que teóricamente, la activación del sistema Purkinje podría haber subsanado o minimizado el retraso en la propagación, si es que las células Purkinje no participan en el enlentecimiento de la conducción.

Además, es importante considerar que, a diferencia del humano donde el sistema Purkinje discurre por el endocardio, en el cerdo esta red penetra la pared ventricular y se extiende hasta casi la superficie epicárdica[618], lo que haría que en el humano, cualquier ensanchamiento del complejo QRS sea más relevante en condiciones fisiopatológicas con propagaciones del impulso miocárdico disminuidas, como el caso de la estimulación ventricular derecha.

Por otro lado, el modelo *in-vivo* de este trabajo, sometido a un aumento de la poscarga, se realizó en corazones sin cardiopatía, por lo que no se asemeja a los diferentes cambios estructurales y funcionales que presentan los corazones con patología estructural. Por lo tanto, en este estudio se podría afirmar que los cambios en la duración del QRS en ritmo sinusal tras el aumento de la poscarga, son el reflejo del estiramiento ventricular. De hecho, los corazones con cardiomiopatía dilatada y por lo tanto con sobrecarga de volumen, deberían ser más sensibles al ensanchamiento del QRS por deterioro hemodinámico con aumento agudo de las presiones intracavitarias[619]. E incluso, el corazón humano podría ser más sensible al aumento de la presión intraventricular, como consecuencia de un mayor estiramiento a nivel endocárdico que epicárdico.

Aranda et al, realizan un trabajo publicado en 2002 que llama mucho la atención por sus resultados. Los autores, motivados por la observación de que algunos pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca descompensada y con criterios para resincronización, presentaban una regresión del ensanchamiento del QRS tras el ajuste de tratamiento y al alcanzar un estado de euvolemia. Deciden analizar los electrocardiogramas recogidos en la base de datos de insuficiencia cardiaca de la Universidad de Florida, encontrando que aproximadamente el 70% de los casos que se estaban en ritmo sinusal, presentaron su mayor ensanchamiento del QRS durante hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca descompensada. Además, al compararlos con una población sin insuficiencia cardiaca, se observó que estos pacientes presentaban una variabilidad en la duración del QRS significativamente mayor a lo largo del tiempo[135]. Estos hallazgos pueden ser el reflejo de que los pacientes con insuficiencia cardiaca se encuentran más expuestos a los cambios hemodinámicos, metabólicos y farmacológicos.

La evaluación precisa de la duración del complejo QRS, es uno de los mayores retos en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Ya que por un lado las mediciones manuales no permiten detectar variaciones sutiles en la duración del QRS, mientras que por el otro, existe una serie de factores que pueden alterar la duración del QRS, como en el caso del edema generalizado que produce una disminución en el voltaje y un estrechamiento aparente del complejo QRS, dificultando incluso la medición automatizada, o las alteraciones electrolíticas, el uso de fármacos antiarrítmicos, y las variaciones dependientes de frecuencia, entre otras[142].

Por otro lado, el ensanchamiento del complejo QRS no necesariamente tiene que estar relacionado a una disminución en la velocidad de conducción, como se observa en un trabajo realizado con un modelo animal de insuficiencia cardiaca en corazones de conejo, en el que la hipertrofia miocárdica tras la sobrecarga de presión y de volumen, produjo un aumento en la velocidad de conducción. Los autores adjudican estos hallazgos, a un aumento compensador de la velocidad de conducción axial en la célula hipertrófica, mientras que el ensanchamiento del QRS sería el reflejo de una disminución en la velocidad de conducción global, como resultado de la hipertrofia y el aumento de la masa ventricular.[620] No obstante, en un trabajo realizado por el mismo grupo dos años después, donde utilizan corazones de conejo aislados y el mismo método de inducción de insuficiencia cardiaca, la velocidad de conducción no se vio modificada en comparación con los controles[585], lo que al menos sugiere que en corazones *in-vivo* con insuficiencia cardiaca, es poco probable que esta produzca un

aumento en la velocidad de conducción, aunque a nivel celular la hipertrofia del miocardiocito así lo demuestre.

Además, la duración del complejo QRS también se puede ver afectada por otros factores que se dan con relativa frecuencia en los pacientes con insuficiencia cardiaca, incrementando el riesgo de presentar un aumento en la duración del QRS, que no sea secundario a la sobrecarga de presión e insuficiencia cardiaca descompensada, como es el caso del remodelado y dilatación ventricular progresiva, especialmente en etapas avanzadas de la enfermedad.[621]

A pesar de las limitaciones que existen en la inferencia de los mecanismos que contribuyen al ensanchamiento del complejo QRS en los pacientes con insuficiencia cardiaca, la tecnología de la monitorización remota de los dispositivos como desfibriladores y resincronizadores, podía permitir implementar técnicas que ayuden a mejorar la detección de aquellos pacientes con mayor riesgo arrítmico. Para este fin, los sistemas tendrían que permitir ciertos aspectos esenciales que garanticen una evaluación correcta de la duración del QRS como lo es: una monitorización continua con tendencias periódicas que pueden ser semanales, utilizando una configuración que se acerque lo mayor posible a las derivaciones del electrocardiograma de superficie, como por ejemplo punta-carcasa; y el desarrollo de algoritmos automatizados con capacidad de detección precisa del inicio y el fin del complejo QRS, permitiendo un índice de adquisición de muestra adecuado. Todo ello permitiría subsanar las limitaciones que tiene la medición manual de la duración del QRS en electrocardiogramas de superficie durante el seguimiento.[135-137] No obstante, independientemente de los avances tecnológicos que se realicen para la medición y monitorización adecuada del QRS, será necesario tomar en cuenta también otros parámetros, ya que probablemente, este dato aislado no sea capaz de predecir hospitalizaciones y/o eventos arrítmicos por sí solo. Posiblemente, la combinación de la duración del complejo QRS, como indicador de alteraciones en la conducción, y el uso de otros parámetros eléctricos, como la alternancia de la onda T, que refleja el gradiente espacial de repolarización, podrán en conjunto, incrementar la sensibilidad y especificidad para predecir hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y eventos arrítmicos.

Por lo tanto, la identificación de parámetros eléctricos a través de la tecnología de monitorización remota, tiene el potencial de poder identificar alteraciones electrofisiológicas subyacentes, producidas por el aumento de la presión intraventricular y/o el remodelado por insuficiencia cardiaca, que se asocian a un mayor riesgo de arritmias ventriculares.

3.5.1 Limitaciones

Los cambios observados en la duración del QRS como resultado del aumento de la poscarga ventricular izquierda durante ritmo sinusal en el cerdo, no son exactamente superponibles al corazón humano, puesto que en este último el sistema Purkinje tiene una distribución endocárdica[236], mientras que, en el corazón de cerdo el trayecto de las fibras Purkinje cruza la pared ventricular, estableciendo una densa red intramiocárdica que se extiende hasta zonas cercanas la superficie epicárdica[622, 623], lo que probablemente sea responsable de la presencia de un QRS más estrecho en estos animales[624]. Por lo tanto, si la sensibilidad al estiramiento de la pared miocárdica es similar entre el corazón del cerdo y el humano, la prolongación de la duración del QRS con el aumento de la presión intraventricular debería ser aún más notoria en humanos, y especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca, debido a la distribución más endocárdica del sistema Purkinje. Además, el hecho de que el corazón de cerdo tenga una distribución intramural de la red Purkinje, puede favorecer la presencia de un frente de activación de todo el miocardio, sin gradientes transmurales significativos, facilitando el estudio de las propiedades de la activación, conducción y repolarización desde el epicardio, como se ha realizado en la primera fase de este trabajo.

Por otro lado, el modelo de aumento de la poscarga no reproduce estados avanzados de insuficiencia cardiaca, situación que respalda la presencia de un enlentecimiento de la velocidad de conducción como consecuencia del aumento del estrés parietal miocárdico.

El electrodo de estimulación se colocó en puntos muy cercanos al capo de filmación, con el objetivo de evitar que las mediciones de la velocidad de conducción incluyeran el eje lento de propagación. Por lo tanto, el hecho que los corazones con insuficiencia cardiaca presentaran una propagación anisotrópica cualitativamente mejor, de alguna manera pudo haber dado lugar a una infraestimación de la reducción de la velocidad de conducción, tras el aumento de la presión intraventricular en los corazones con insuficiencia cardiaca. Figura 61A

El índice de muestreo en la adquisición del electrocardiograma durante los experimentos *in-vivo* fue de 100 Hz, lo que impide detectar pequeños cambios en la duración de QRS. Sin embargo, la obtención de un gran número de muestras de electrocardiograma por animal, junto con el hecho de que se realizó una interpolación 1-ms entre muestras consecutivas, permite subsanar al menos parcialmente la limitación de la adquisición. Por otro lado, se debe tener cierta precaución al interpretar

los coeficientes de correlación (Figura 68A y 68B), puesto que la varianza explicada no fue muy alta, lo que pudiera deberse en parte a la variabilidad inter-corazones.

Por último, los corazones aislados y perfundidos con el sistema Langendorff, carecen de denervación y de pericardio parietal, por lo que no reproducen las condiciones exactas del corazón *in-vivo*.

3.6 Conclusión

En este modelo animal, realizado con corazones aislados de cerdo y cartografía óptica, se demuestra la presión intraventricular alta y/o el remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardíaca reducen la velocidad de conducción de manera significativa.

Este enlentecimiento de la velocidad de conducción se correlaciona con el ensanchamiento del complejo QRS en el electrocardiograma conducido por volumen durante estimulación ventricular.

Además, el aumento del estrés parietal como consecuencia del incremento de la poscarga ventricular izquierda en corazones *in-vivo* de cerdo, produce también un ensanchamiento del complejo QRS en electrocardiograma conducido por volumen, durante ritmo sinusal.

Los hallazgos de este trabajo sugieren que, la duración del complejo QRS podría ser una herramienta de utilidad en la detección de pacientes con riesgo arrítmico elevado, puesto que el aumento agudo de la presión intraventricular se asocia a una mayor incidencia de arritmias ventriculares, y según lo observado en este estudio, el aumento agudo de la presión intraventricular se correlaciona con la prolongación del complejo QRS.

CONCLUSIONES GLOBALES

4. Conclusiones globales

Las conclusiones de esta tesis son las siguientes:

1. Aunque de una manera completamente diferente del nivel iónico y molecular, el remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardiaca y la elevación aguda de la presión intraventricular, tienen similitudes importantes a nivel tisular. Ambas favorecen la presencia de reentradas ventriculares mediante la disminución en la velocidad de conducción, el incremento en la dispersión de la repolarización y el acortamiento de la longitud de onda.
2. En este modelo experimental, tanto el remodelado electrofisiológico por insuficiencia cardiaca, como el aumento de la presión intraventricular, incrementaron de manera independiente, más de seis veces el riesgo absoluto para la inducción de arritmias ventriculares, convirtiéndose en componentes críticos del sustrato arrítmico en la cardiomiopatía no isquémica.
3. Estos hallazgos, junto con los datos recientes obtenidos en pacientes con insuficiencia cardiaca[11], resaltan la potencial importancia que tiene el incremento de la presión intraventricular en contribuir a la muerte súbita en la insuficiencia cardiaca.
4. La presión intraventricular alta y/o el remodelado electrofisiológico en la insuficiencia cardiaca reducen la velocidad de conducción. Este enlentecimiento de la velocidad de conducción se correlaciona con el ensanchamiento del complejo QRS en el electrocardiograma conducido por volumen durante estimulación ventricular.
5. El aumento del estrés parietal como consecuencia del incremento de la poscarga ventricular izquierda en corazones *in-vivo* de cerdo, produce también un ensanchamiento del complejo QRS en electrocardiograma conducido por volumen, durante ritmo sinusal.
6. Los hallazgos de este trabajo sugieren que, la duración del complejo QRS podría ser una herramienta de utilidad en la detección de pacientes con riesgo arrítmico elevado, puesto que el aumento agudo de la presión intraventricular se asocia a una mayor incidencia de arritmias ventriculares, y según lo observado en este estudio, el aumento agudo de la presión intraventricular se correlaciona con la prolongación del complejo QRS.

BIBLIOGRAFÍA

5. Bibliografía

1. Goldberger, J.J., *Sudden cardiac death risk stratification in dilated cardiomyopathy: climbing the pyramid of knowledge*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014. **7**(6): p. 1006-8.
2. Lane, R.E., M.R. Cowie, and A.W. Chow, *Prediction and prevention of sudden cardiac death in heart failure*. *Heart*, 2005. **91**(5): p. 674-80.
3. Janse, M.J., *Electrophysiological changes in heart failure and their relationship to arrhythmogenesis*. *Cardiovasc Res*, 2004. **61**(2): p. 208-17.
4. Hussain, W., et al., *The Renin-Angiotensin system mediates the effects of stretch on conduction velocity, connexin43 expression, and redistribution in intact ventricle*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010. **21**(11): p. 1276-83.
5. De Mello, W., et al., *Aliskiren, at low doses, reduces the electrical remodeling in the heart of the TGR(mRen2)27 rat independently of blood pressure*. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2013. **14**(1): p. 23-33.
6. Moreno, J., et al., *Effect of remodelling, stretch and ischaemia on ventricular fibrillation frequency and dynamics in a heart failure model*. *Cardiovasc Res*, 2005. **65**(1): p. 158-66.
7. Peyronnet, R., J.M. Nerbonne, and P. Kohl, *Cardiac Mechano-Gated Ion Channels and Arrhythmias*. *Circ Res*, 2016. **118**(2): p. 311-29.
8. Severs, N.J., et al., *Remodelling of gap junctions and connexin expression in diseased myocardium*. *Cardiovasc Res*, 2008. **80**(1): p. 9-19.
9. Reiter, M.J., et al., *Electrophysiological effects of acute dilatation in the isolated rabbit heart: cycle length-dependent effects on ventricular refractoriness and conduction velocity*. *Circulation*, 1997. **96**(11): p. 4050-6.
10. Zabel, M., S. Portnoy, and M.R. Franz, *Effect of sustained load on dispersion of ventricular repolarization and conduction time in the isolated intact rabbit heart*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1996. **7**(1): p. 9-16.
11. Reiter, M.J., et al., *Influence of intracardiac pressure on spontaneous ventricular arrhythmias in patients with systolic heart failure: insights from the REDUCEhf trial*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013. **6**(2): p. 272-8.
12. Vermeulen, J.T., et al., *Triggered activity and automaticity in ventricular trabeculae of failing human and rabbit hearts*. *Cardiovasc Res*, 1994. **28**(10): p. 1547-54.
13. Bardy, G.H., et al., *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(3): p. 225-37.
14. De Asmundis, C., *Epidemiología de la muerte súbita cardíaca*. *Rev Esp Cardiol Supl.*, 2013. **13**(A): p. 2-6.
15. Zipes, D.P., et al., *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society*. *Europace*, 2006. **8**(9): p. 746-837.
16. Narang, R., et al., *Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification*. *Eur Heart J*, 1996. **17**(9): p. 1390-403.
17. von Olshausen, K., et al., *Ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy*. *Br Heart J*, 1984. **51**(2): p. 195-201.
18. Chakko, S., et al., *Ventricular arrhythmias in congestive heart failure*. *Clin Cardiol*, 1989. **12**(9): p. 525-30.
19. Parmley, W.W., *Factors causing arrhythmias in chronic congestive heart failure*. *Am Heart J*, 1987. **114**(5): p. 1267-72.

20. Kjekshus, J., *Arrhythmias and mortality in congestive heart failure*. Am J Cardiol, 1990. **65**(19): p. 421-481.
21. Singh, S.N., P.E. Carson, and S.G. Fisher, *Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure*. Circulation, 1997. **96**(10): p. 3794-5.
22. Guo, A., et al., *Emerging mechanisms of T-tubule remodelling in heart failure*. Cardiovasc Res, 2013. **98**(2): p. 204-15.
23. Coronel, R., et al., *Electrophysiological changes in heart failure and their implications for arrhythmogenesis*. Biochim Biophys Acta, 2013. **1832**(12): p. 2432-41.
24. Nattel, S., et al., *Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation*. Physiol Rev, 2007. **87**(2): p. 425-56.
25. Akar, F.G., *Left ventricular repolarization heterogeneity as an arrhythmic substrate in heart failure*. Minerva Cardioangiol, 2010. **58**(2): p. 205-12.
26. Dargie, H.J., et al., *Relation of arrhythmias and electrolyte abnormalities to survival in patients with severe chronic heart failure*. Circulation, 1987. **75**(5 Pt 2): p. IV98-107.
27. Dyckner, T. and P.O. Wester, *Potassium/magnesium depletion in patients with cardiovascular disease*. Am J Med, 1987. **82**(3A): p. 11-7.
28. Goldstein, D.S., *Plasma norepinephrine as an indicator of sympathetic neural activity in clinical cardiology*. Am J Cardiol, 1981. **48**(6): p. 1147-54.
29. Cohn, J.N., et al., *Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure*. N Engl J Med, 1984. **311**(13): p. 819-23.
30. Segev, A. and Y.A. Mekori, *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*. Lancet, 1999. **353**(9161): p. 1361.
31. Investigators, M.-H., *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)*. Lancet, 1999. **353**(9169): p. 2001-7.
32. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2016. **37**(27): p. 2129-200.
33. Mosterd, A. and A.W. Hoes, *Clinical epidemiology of heart failure*. Heart, 2007. **93**(9): p. 1137-46.
34. Redfield, M.M., et al., *Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic*. Jama, 2003. **289**(2): p. 194-202.
35. Ceia, F., et al., *Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study*. Eur J Heart Fail, 2002. **4**(4): p. 531-9.
36. Bleumink, G.S., et al., *Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study*. Eur Heart J, 2004. **25**(18): p. 1614-9.
37. Anguita Sanchez, M., et al., *Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study*. Rev Esp Cardiol, 2008. **61**(10): p. 1041-9.
38. <http://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=1894&capsel=1895>.
39. Fernandez Gasso, M.L., et al., *Trends and Characteristics of Hospitalization for Heart Failure in a Population Setting From 2003 to 2013*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2017.
40. Heidenreich, P.A., et al., *Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association*. Circ Heart Fail, 2013. **6**(3): p. 606-19.
41. McKay, R.G., et al., *Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion*. Circulation, 1986. **74**(4): p. 693-702.

42. Felker, G.M. and J.R. Teerlink, *Dignosis and Management of Acute Heart Failure*, in *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*, D.L. Mann, et al., Editors. 2015. p. 2 volumes (xxvii, 1943 pages, 63 variously numbered pages).
43. Mann, D.L., et al., *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*. Tenth edition. ed. 2015. 2 volumes (xxvii, 1943 pages, 63 variously numbered pages).
44. Verrier, R.L. and C. Antzelevitch, *Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new*. *Curr Opin Cardiol*, 2004. **19**(1): p. 2-11.
45. Gold, M.R., et al., *Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Heart Failure: The INOVATE-HF Trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **68**(2): p. 149-58.
46. De Ferrari, G.M., et al., *Long-term vagal stimulation for heart failure: Eighteen month results from the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) trial*. *Int J Cardiol*, 2017. **244**: p. 229-234.
47. Givertz, M.M., et al., *Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study*. *Circulation*, 2015. **131**(20): p. 1763-71.
48. Mann, D.L., *Left ventricular size and shape: determinants of mechanical signal transduction pathways*. *Heart Fail Rev*, 2005. **10**(2): p. 95-100.
49. Ross, J., Jr., *Mechanisms of cardiac contraction. What roles for preload, afterload and inotropic state in heart failure?* *Eur Heart J*, 1983. **4 Suppl A**: p. 19-28.
50. Pouleur, H., et al., *Cardiac mechanics during development of heart failure. SOLVD Investigators*. *Circulation*, 1993. **87**(5 Suppl): p. Iv14-20.
51. Vatner, S.F., *Reduced subendocardial myocardial perfusion as one mechanism for congestive heart failure*. *Am J Cardiol*, 1988. **62**(8): p. 94e-98e.
52. Shannon, R.P., et al., *Impaired regional subendocardial coronary flow reserve in conscious dogs with pacing-induced heart failure*. *Am J Physiol*, 1993. **265**(3 Pt 2): p. H801-9.
53. LeGrice, I.J., et al., *Impaired subendocardial function in tachycardia-induced cardiac failure*. *Am J Physiol*, 1995. **268**(5 Pt 2): p. H1788-94.
54. Mann, D.L., *Basic mechanisms of left ventricular remodeling: the contribution of wall stress*. *J Card Fail*, 2004. **10**(6 Suppl): p. S202-6.
55. Kono, T., et al., *Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 1992. **20**(7): p. 1594-8.
56. Harjola, V.P., et al., *Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur J Heart Fail*, 2017. **19**(7): p. 821-836.
57. Chaudhry, S.I., et al., *Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure*. *Circulation*, 2007. **116**(14): p. 1549-54.
58. Mehta, R.H., et al., *Association of weight change with subsequent outcomes in patients hospitalized with acute decompensated heart failure*. *Am J Cardiol*, 2009. **103**(1): p. 76-81.
59. Verbrugge, F.H., et al., *Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(6): p. 485-95.
60. Fallick, C., P.A. Sobotka, and M.E. Dunlap, *Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation*. *Circ Heart Fail*, 2011. **4**(5): p. 669-75.
61. Nieminen, M.S., et al., *EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population*. *Eur Heart J*, 2006. **27**(22): p. 2725-36.
62. Gheorghide, M., et al., *Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure*

- association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*, 2010. **12**(5): p. 423-33.
63. Harjola, V.P., et al., *Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock*. *Eur J Heart Fail*, 2015. **17**(5): p. 501-9.
 64. Rudiger, A., *Understanding cardiogenic shock*. *Eur J Heart Fail*, 2015. **17**(5): p. 466-7.
 65. Nijst, P., et al., *The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(4): p. 378-88.
 66. Habib, F., et al., *Enhanced basal nitric oxide production in heart failure: another failed counter-regulatory vasodilator mechanism?* *Lancet*, 1994. **344**(8919): p. 371-3.
 67. Adamson, P.B., et al., *Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **41**(4): p. 565-71.
 68. Kim, B.K., et al., *Clinical application of liver stiffness measurement using transient elastography in chronic liver disease from longitudinal perspectives*. *World J Gastroenterol*, 2013. **19**(12): p. 1890-900.
 69. Marti, C.N., et al., *Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(16): p. 1455-69.
 70. Volpe, M., M. Carnovali, and V. Mastromarino, *The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment*. *Clin Sci (Lond)*, 2016. **130**(2): p. 57-77.
 71. Januzzi, J.L., Jr., et al., *Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(18): p. 2265-71.
 72. Collins, S.P., et al., *Identification of Emergency Department Patients With Acute Heart Failure at Low Risk for 30-Day Adverse Events: The STRATIFY Decision Tool*. *JACC Heart Fail*, 2015. **3**(10): p. 737-47.
 73. Thygesen, K., et al., *Third universal definition of myocardial infarction*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(20): p. 2551-67.
 74. Felker, G.M., et al., *Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study*. *Eur J Heart Fail*, 2015. **17**(12): p. 1262-70.
 75. Pang, P.S., et al., *Use of High-Sensitivity Troponin T to Identify Patients With Acute Heart Failure at Lower Risk for Adverse Outcomes: An Exploratory Analysis From the RELAX-AHF Trial*. *JACC Heart Fail*, 2016. **4**(7): p. 591-599.
 76. Ware, L.B. and M.A. Matthay, *Clinical practice. Acute pulmonary edema*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(26): p. 2788-96.
 77. Ritter, S., A. Rudiger, and M. Maggiorini, *Transpulmonary thermodilution-derived cardiac function index identifies cardiac dysfunction in acute heart failure and septic patients: an observational study*. *Crit Care*, 2009. **13**(4): p. R133.
 78. Guazzi, M., et al., *Endothelial dysfunction and lung capillary injury in cardiovascular diseases*. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015. **57**(5): p. 454-62.
 79. Guglin, M. and H. Khan, *Pulmonary hypertension in heart failure*. *J Card Fail*, 2010. **16**(6): p. 461-74.
 80. Agostoni, P., et al., *Cardiopulmonary interaction in heart failure*. *Pulm Pharmacol Ther*, 2007. **20**(2): p. 130-4.
 81. Ronco, C., et al., *Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(6): p. 703-11.
 82. Mullens, W., et al., *Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **53**(7): p. 589-96.
 83. Nohria, A., et al., *Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **41**(10): p. 1797-804.

84. Mullens, W. and P. Nijst, *Cardiac Output and Renal Dysfunction: Definitely More Than Impaired Flow*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(19): p. 2209-12.
85. Legrand, M., et al., *When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome*. Crit Care Med, 2014. **42**(9): p. 2109-17.
86. Ishihara, S., et al., *Similar hemodynamic decongestion with vasodilators and inotropes: systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 35 studies on acute heart failure*. 2016. **105**(12): p. 971-980.
87. Fliser, D., et al., *A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy*. Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**(12): p. 4263-72.
88. Nikolaou, M., et al., *Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure*. Eur Heart J, 2013. **34**(10): p. 742-9.
89. Suzuki, N., et al., *Assessment of transthyretin combined with mini nutritional assessment on admission provides useful prognostic information in patients with acute decompensated heart failure*. Int Heart J, 2015. **56**(2): p. 226-33.
90. Levin, S.N., et al., *Cognitive status in patients hospitalized with acute decompensated heart failure*. Am Heart J, 2014. **168**(6): p. 917-23.
91. Kindermann, I., et al., *Cognitive function in patients with decompensated heart failure: the Cognitive Impairment in Heart Failure (CogImpair-HF) study*. Eur J Heart Fail, 2012. **14**(4): p. 404-13.
92. Ghali, J.K., et al., *Bedside diagnosis of preserved versus impaired left ventricular systolic function in heart failure*. Am J Cardiol, 1991. **67**(11): p. 1002-6.
93. Stevenson, L. and J.K. Perloff, *The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure*. JAMA, 1989. **261**(6): p. 884-888.
94. Maisel, A.S., et al., *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure*. N Engl J Med, 2002. **347**(3): p. 161-7.
95. Chioncel, O., et al., *Epidemiology, pathophysiology, and in-hospital management of pulmonary edema: data from the Romanian Acute Heart Failure Syndromes registry*. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2016. **17**(2): p. 92-104.
96. Mebazaa, A., et al., *Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine*. Eur J Heart Fail, 2015. **17**(6): p. 544-58.
97. Masip, J., et al., *Pulse oximetry in the diagnosis of acute heart failure*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2012. **65**(10): p. 879-84.
98. Lainscak, M. and S.D. Anker, *Heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma: numbers, facts, and challenges*. ESC Heart Fail, 2015. **2**(3): p. 103-107.
99. Mueller, C., et al., *Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea*. N Engl J Med, 2004. **350**(7): p. 647-54.
100. Volpicelli, G., et al., *International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound*. Intensive Care Med, 2012. **38**(4): p. 577-91.
101. Marriott, H.J., *ELECTROCARDIOGRAPHIC ABNORMALITIES, CONDUCTION DISORDERS AND ARRHYTHMIAS IN PRIMARY MYOCARDIAL DISEASE*. Prog Cardiovasc Dis, 1964. **7**: p. 99-114.
102. Hamby, R.I. and F. Raia, *Electrocardiographic aspects of primary myocardial disease in 60 patients*. Am Heart J, 1968. **76**(3): p. 316-28.
103. Song, J., et al., *Effect of diuresis on P-wave duration and dispersion*. Pharmacotherapy, 2002. **22**(5): p. 564-8.

104. Camsari, A., et al., *Long-term effects of beta blocker therapy on P-wave duration and dispersion in congestive heart failure patients: a new effect?* J Electrocardiol, 2003. **36**(2): p. 111-6.
105. Proietti, R., A. Mafrici, and D.H. Spodick, *Dynamic variations of P-wave duration in a patient with acute decompensated congestive heart failure.* Cardiol J, 2012. **19**(1): p. 95-7.
106. Sanders, P., et al., *Electrical Remodeling of the Atria in Congestive Heart Failure.* Electrophysiological and Electroanatomic Mapping in Humans, 2003. **108**(12): p. 1461-1468.
107. Casella, M., et al., *Feasibility of combined unipolar and bipolar voltage maps to improve sensitivity of endomyocardial biopsy.* Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015. **8**(3): p. 625-32.
108. de Leeuw, N., et al., *Histopathologic findings in explanted heart tissue from patients with end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy.* Transpl Int, 2001. **14**(5): p. 299-306.
109. Santangeli, P. and F.E. Marchlinski, *Ventricular Ectopy as a Modifiable Risk Factor for Heart Failure and Death: "Deja Vu All Over Again" May Be a Good Thing.* J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(2): p. 110-2.
110. Carballeira Pol, L., et al., *Ventricular premature depolarization QRS duration as a new marker of risk for the development of ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy.* Heart Rhythm, 2014. **11**(2): p. 299-306.
111. Deyell, M.W., et al., *Predictors of recovery of left ventricular dysfunction after ablation of frequent ventricular premature depolarizations.* Heart Rhythm, 2012. **9**(9): p. 1465-72.
112. Saumarez, R.C., et al., *Paced ventricular electrogram fractionation predicts sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy.* Eur Heart J, 2008. **29**(13): p. 1653-61.
113. Surawicz, B., T.K. Knilans, and T.-C. Chou, *Chou's electrocardiography in clinical practice : adult and pediatric.* 6th ed. 2008, Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. xiii, 732 p.
114. Okin, P.M., et al., *Electrocardiographic strain pattern and prediction of new-onset congestive heart failure in hypertensive patients: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) study.* Circulation, 2006. **113**(1): p. 67-73.
115. Palmieri, V., et al., *Electrocardiographic strain pattern and left ventricular diastolic function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study.* J Hypertens, 2006. **24**(10): p. 2079-84.
116. Rautaharju, P.M., et al., *Electrocardiographic predictors of incident congestive heart failure and all-cause mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative.* Circulation, 2006. **113**(4): p. 481-9.
117. Madias, J.E., et al., *Diagnosis of myocardial infarction-induced ventricular aneurysm in the presence of complete left bundle branch block.* J Electrocardiol, 2001. **34**(2): p. 147-54.
118. Madias, J.E., et al., *Diagnosis of ventricular aneurysm and other severe segmental left ventricular dysfunction consequent to a myocardial infarction in the presence of right bundle branch block: ECG correlates of a positive diagnosis made via echocardiography and/or contrast ventriculography.* Ann Noninvasive Electrocardiol, 2005. **10**(1): p. 53-9.
119. Iuliano, S., et al., *QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure.* Am Heart J, 2002. **143**(6): p. 1085-91.
120. Shenkman, H.J., et al., *Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study.* Chest, 2002. **122**(2): p. 528-34.
121. Kalra, P.R., et al., *Clinical characteristics and survival of patients with chronic heart failure and prolonged QRS duration.* Int J Cardiol, 2002. **86**(2-3): p. 225-31.
122. Shamim, W., et al., *Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure.* Int J Cardiol, 1999. **70**(2): p. 171-8.

123. Sandhu, R. and R.C. Bahler, *Prevalence of QRS prolongation in a community hospital cohort of patients with heart failure and its relation to left ventricular systolic dysfunction*. Am J Cardiol, 2004. **93**(2): p. 244-6.
124. Shen, A.Y., et al., *Proportion of patients in a congestive heart failure care management program meeting criteria for cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol, 2004. **94**(5): p. 673-6.
125. Baldasseroni, S., et al., *Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database)*. Ital Heart J, 2003. **4**(9): p. 607-13.
126. Bode-Schnurbus, L., et al., *QRS duration: a simple marker for predicting cardiac mortality in ICD patients with heart failure*. Heart, 2003. **89**(10): p. 1157-62.
127. Galizio, N.O., et al., *Which patients with congestive heart failure may benefit from biventricular pacing?* Pacing Clin Electrophysiol, 2003. **26**(1 Pt 2): p. 158-61.
128. Grimm, W., et al., *How many patients with dilated cardiomyopathy may potentially benefit from cardiac resynchronization therapy?* Pacing Clin Electrophysiol, 2003. **26**(1 Pt 2): p. 155-7.
129. Kearney, M.T., et al., *Cardiac size, autonomic function, and 5-year follow-up of chronic heart failure patients with severe prolongation of ventricular activation*. J Card Fail, 2003. **9**(2): p. 93-9.
130. Yu, C.M., et al., *High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration*. Heart, 2003. **89**(1): p. 54-60.
131. Farwell, D., et al., *How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization?* Eur Heart J, 2000. **21**(15): p. 1246-50.
132. Baldasseroni, S., et al., *Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure*. Am Heart J, 2002. **143**(3): p. 398-405.
133. Kashani, A. and S.S. Barold, *Significance of QRS complex duration in patients with heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(12): p. 2183-92.
134. Shamim, W., et al., *Incremental changes in QRS duration in serial ECGs over time identify high risk elderly patients with heart failure*. Heart, 2002. **88**(1): p. 47-51.
135. Aranda, J.M., et al., *QRS duration variability in patients with heart failure*. Am J Cardiol, 2002. **90**(3): p. 335-7.
136. Wang, N.C., et al., *Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction*. Jama, 2008. **299**(22): p. 2656-66.
137. Xiao, H.B., et al., *Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy*. Int J Cardiol, 1996. **53**(2): p. 163-70.
138. Zimetbaum, P.J., et al., *Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial*. Circulation, 2004. **110**(7): p. 766-9.
139. Madias, J.E., *The resting electrocardiogram in the management of patients with congestive heart failure: established applications and new insights*. Pacing Clin Electrophysiol, 2007. **30**(1): p. 123-8.
140. Childers, R., et al., *Left bundle branch block and right axis deviation: a report of 36 cases*. J Electrocardiol, 2000. **33** Suppl: p. 93-102.
141. Horwich, T., S.J. Lee, and L. Saxon, *Usefulness of QRS prolongation in predicting risk of inducible monomorphic ventricular tachycardia in patients referred for electrophysiologic studies*. Am J Cardiol, 2003. **92**(7): p. 804-9.

142. Madias, J.E., *QRS duration: problems in its implementation in patients with heart failure*. Pacing Clin Electrophysiol, 2009. **32**(7): p. 918-21.
143. Vicent, L. and M. Martinez-Selles, *Electrocardiogeriatrics: ECG in advanced age*. J Electrocardiol, 2017. **50**(5): p. 698-700.
144. Rotmensch, H.H., et al., *Incidence and Significance of the Low-Voltage Electrocardiogram in Acute Myocardial Infarction*. CHEST. **71**(6): p. 708-711.
145. Madias, J.E., *Acute anterior myocardial infarction followed by acute inferoposterior myocardial infarction: the case of the necrotic QRS counterpoise*. J Electrocardiol, 2007. **40**(3): p. 271-5.
146. Ogasawara, S., et al., *Prognosis of dilated cardiomyopathy. An integrated analysis including endomyocardial biopsy findings*. Heart Vessels, 1985. **1**(2): p. 78-82.
147. Kamath, S.A., et al., *Low voltage on the electrocardiogram is a marker of disease severity and a risk factor for adverse outcomes in patients with heart failure due to systolic dysfunction*. Am Heart J, 2006. **152**(2): p. 355-61.
148. Madias, J.E., *Low voltage ECG in myocarditis: peripheral edema as a plausible contributing mechanism*. Pacing Clin Electrophysiol, 2007. **30**(3): p. 448-52.
149. Goldberger, A.L., *A specific ECG triad associated with congestive heart failure*. Pacing Clin Electrophysiol, 1982. **5**(4): p. 593-9.
150. Madias, J.E., *A proposal for monitoring patients with heart failure via "smart phone technology"-based electrocardiograms*. J Electrocardiol, 2016. **49**(5): p. 699-706.
151. Madias, J.E., *Decrease/disappearance of pacemaker stimulus "spikes" due to anasarca: further proof that the mechanism of attenuation of ECG voltage with anasarca is extracardiac in origin*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2004. **9**(3): p. 243-51.
152. Sheng, F., et al., *The Effect of Diuresis on the Paced QRS Complexes in Pacing-Dependent Patients with Heart Failure*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2016. **21**(2): p. 175-80.
153. Littmann, L., *Large T wave inversion and QT prolongation associated with pulmonary edema: a report of nine cases*. J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(4): p. 1106-10.
154. Vrtovec, B., et al., *Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure*. Circulation, 2003. **107**(13): p. 1764-9.
155. Radman, A., et al., *[QT interval dispersion in hypertensive diabetics and in patients with hypertension with chronic heart failure without diabetes]*. Vnitr Lek, 2003. **49**(10): p. 802-7.
156. Piccirillo, G., et al., *Indexes of temporal myocardial repolarization dispersion and sudden cardiac death in heart failure: any difference?* Ann Noninvasive Electrocardiol, 2013. **18**(2): p. 130-9.
157. Morin, D.P., et al., *Relationships between the T-peak to T-end interval, ventricular tachyarrhythmia, and death in left ventricular systolic dysfunction*. Europace, 2012. **14**(8): p. 1172-9.
158. Das, M.K., et al., *Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008. **1**(4): p. 258-68.
159. Sha, J., et al., *Fragmented QRS is associated with all-cause mortality and ventricular arrhythmias in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2011. **16**(3): p. 270-5.
160. Neeland, I.J., et al., *Biomarkers of Chronic Cardiac Injury and Hemodynamic Stress Identify a Malignant Phenotype of Left Ventricular Hypertrophy in the General Population*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **61**(2): p. 187-195.
161. Jorgensen, P.G., et al., *Plasma pro-brain natriuretic peptide and electrocardiographic changes in combination improve risk prediction in persons without known heart disease*. Int J Cardiol, 2015. **201**: p. 104-9.

162. Ouwerkerk, W., A.A. Voors, and A.H. Zwinderman, *Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure*. JACC Heart Fail, 2014. **2**(5): p. 429-36.
163. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016. **69**(12): p. 1167.
164. Rahimi, K., et al., *Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis*. JACC Heart Fail, 2014. **2**(5): p. 440-6.
165. Faris, R.F., et al., *Diuretics for heart failure*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(2): p. Cd003838.
166. González-Juanatey, J.R., *Actualización del tratamiento de la insuficiencia cardiaca según la guía de la Sociedad Europea de Cardiología*, in *Sacubitrilo/valsartán: una nueva referencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida*, S.E.d. Cardiología, Editor. 2017. p. 3.
167. Garg, R. and S. Yusuf, *Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials*. Jama, 1995. **273**(18): p. 1450-6.
168. Packer, M., et al., *Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group*. Circulation, 1999. **100**(23): p. 2312-8.
169. Yusuf, S., et al., *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure*. N Engl J Med, 1991. **325**(5): p. 293-302.
170. Man, D.L., *Tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección reducida*, in *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*, D.L. Mann, et al., Editors. 2015. p. 512.
171. Pratt, C.M., et al., *Lack of long-term ventricular arrhythmia reduction by enalapril in heart failure. SOLVD Investigators*. Am J Cardiol, 1995. **75**(17): p. 1244-9.
172. *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)*. N Engl J Med, 1987. **316**(23): p. 1429-35.
173. Cleland, J.G., et al., *Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators*. Eur Heart J, 1997. **18**(1): p. 41-51.
174. Cohn, J.N., et al., *A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure*. N Engl J Med, 1991. **325**(5): p. 303-10.
175. Fletcher, R.D., et al., *Enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT II VA Cooperative Studies Group*. Circulation, 1993. **87**(6 Suppl): p. Vi49-55.
176. Mann, D.L. and M.R. Bristow, *Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond*. Circulation, 2005. **111**(21): p. 2837-49.
177. *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial*. Lancet, 1999. **353**(9146): p. 9-13.
178. *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)*. Lancet, 1999. **353**(9169): p. 2001-7.
179. Packer, M., et al., *The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group*. N Engl J Med, 1996. **334**(21): p. 1349-55.
180. Pitt, B., et al., *Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction*. N Engl J Med, 2003. **348**(14): p. 1309-21.
181. Pitt, B., et al., *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med, 1999. **341**(10): p. 709-17.

182. Blair, J.E., et al., *Weight changes after hospitalization for worsening heart failure and subsequent re-hospitalization and mortality in the EVEREST trial*. Eur Heart J, 2009. **30**(13): p. 1666-73.
183. Bohm, M., et al., *Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study*. Clin Res Cardiol, 2013. **102**(1): p. 11-22.
184. Swedberg, K., et al., *Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study*. Lancet, 2010. **376**(9744): p. 875-85.
185. Hata, N., et al., *Effects of carperitide on the long-term prognosis of patients with acute decompensated chronic heart failure: the PROTECT multicenter randomized controlled study*. Circ J, 2008. **72**(11): p. 1787-93.
186. Abraham, W.T., et al., *Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure*. J Card Fail, 1998. **4**(1): p. 37-44.
187. Sackner-Bernstein, J.D., H.A. Skopicki, and K.D. Aaronson, *Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure*. Circulation, 2005. **111**(12): p. 1487-91.
188. van Deursen, V.M., et al., *Nesiritide, renal function, and associated outcomes during hospitalization for acute decompensated heart failure: results from the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF)*. Circulation, 2014. **130**(12): p. 958-65.
189. McKie, P.M., et al., *Chronic subcutaneous brain natriuretic peptide therapy in asymptomatic systolic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2016. **18**(4): p. 433-41.
190. Wan, S.H., et al., *Chronic Peptide Therapy With B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Pre-Clinical Diastolic Dysfunction (Stage B Heart Failure)*. JACC Heart Fail, 2016. **4**(7): p. 539-547.
191. Packer, M., et al., *Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality in Acute Heart Failure*. N Engl J Med, 2017. **376**(20): p. 1956-1964.
192. Kim, D.H., F.J. Chien, and H.J. Eisen, *Pharmacologic Management for Heart Failure and Emerging Therapies*. Curr Cardiol Rep, 2017. **19**(10): p. 94.
193. Teerlink, J.R., et al., *Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study*. Eur J Heart Fail, 2017. **19**(6): p. 800-809.
194. Meems, L.M.G. and J.C. Burnett, Jr., *Innovative Therapeutics: Designer Natriuretic Peptides*. JACC Basic Transl Sci, 2016. **1**(7): p. 557-567.
195. Rouleau, J.L., et al., *Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial*. Lancet, 2000. **356**(9230): p. 615-20.
196. Packer, M., et al., *Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE)*. Circulation, 2002. **106**(8): p. 920-6.
197. Kostis, J.B., et al., *Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial*. Am J Hypertens, 2004. **17**(2): p. 103-11.
198. Solomon, S.D., et al., *The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial*. Lancet, 2012. **380**(9851): p. 1387-95.
199. McMurray, J.J., et al., *Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure*. N Engl J Med, 2014. **371**(11): p. 993-1004.
200. Lewin, J., et al., *Clinical deterioration in established heart failure: what is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis?* Eur J Heart Fail, 2005. **7**(6): p. 953-7.
201. Balion, C., et al., *B-type natriuretic peptide-guided therapy: a systematic review*. Heart Fail Rev, 2014. **19**(4): p. 553-64.

202. Troughton, R.W., et al., *Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis*. Eur Heart J, 2014. **35**(23): p. 1559-67.
203. De Vecchis, R., et al., *B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure: a systematic review with meta-analysis*. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2014. **15**(2): p. 122-34.
204. Troughton, R., G. Michael Felker, and J.L. Januzzi, Jr., *Natriuretic peptide-guided heart failure management*. Eur Heart J, 2014. **35**(1): p. 16-24.
205. Felker, G.M., et al., *Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial*. Jama, 2017. **318**(8): p. 713-720.
206. Chaudhry, S.I., et al., *Telemonitoring in patients with heart failure*. N Engl J Med, 2010. **363**(24): p. 2301-9.
207. Koehler, F., et al., *Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: study design*. Eur J Heart Fail, 2010. **12**(12): p. 1354-62.
208. Koehler, F., et al., *Telemedicine in heart failure: pre-specified and exploratory subgroup analyses from the TIM-HF trial*. Int J Cardiol, 2012. **161**(3): p. 143-50.
209. Angermann, C.E., et al., *Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study*. Circ Heart Fail, 2012. **5**(1): p. 25-35.
210. Lynga, P., et al., *Weight monitoring in patients with severe heart failure (WISH). A randomized controlled trial*. Eur J Heart Fail, 2012. **14**(4): p. 438-44.
211. Boyne, J.J., et al., *Tailored telemonitoring in patients with heart failure: results of a multicentre randomized controlled trial*. Eur J Heart Fail, 2012. **14**(7): p. 791-801.
212. Ong, M.K., et al., *Effectiveness of Remote Patient Monitoring After Discharge of Hospitalized Patients With Heart Failure: The Better Effectiveness After Transition -- Heart Failure (BEAT-HF) Randomized Clinical Trial*. JAMA Intern Med, 2016. **176**(3): p. 310-8.
213. Yu, C.M., et al., *Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization*. Circulation, 2005. **112**(6): p. 841-8.
214. Ypenburg, C., et al., *Intrathoracic impedance monitoring to predict decompensated heart failure*. Am J Cardiol, 2007. **99**(4): p. 554-7.
215. Abraham, W.T., et al., *Intrathoracic impedance vs daily weight monitoring for predicting worsening heart failure events: results of the Fluid Accumulation Status Trial (FAST)*. Congest Heart Fail, 2011. **17**(2): p. 51-5.
216. Abraham, W.T., *Disease management: remote monitoring in heart failure patients with implantable defibrillators, resynchronization devices, and haemodynamic monitors*. Europace, 2013. **15 Suppl 1**: p. i40-i46.
217. Adamson, P.B., et al., *Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure: prognostic value of heart rate variability measured by an implanted cardiac resynchronization device*. Circulation, 2004. **110**(16): p. 2389-94.
218. Whellan, D.J., et al., *Combined heart failure device diagnostics identify patients at higher risk of subsequent heart failure hospitalizations: results from PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure) study*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(17): p. 1803-10.
219. Morgan, J.M., et al., *Remote management of heart failure using implantable electronic devices*. Eur Heart J, 2017. **38**(30): p. 2352-2360.

220. Zile, M.R., et al., *Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures*. *Circulation*, 2008. **118**(14): p. 1433-41.
221. Bourge, R.C., et al., *Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **51**(11): p. 1073-9.
222. Abraham, W.T. and L. Perl, *Implantable Hemodynamic Monitoring for Heart Failure Patients*. *J Am Coll Cardiol*, 2017. **70**(3): p. 389-398.
223. Abraham, W.T., et al., *Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2011. **377**(9766): p. 658-66.
224. Abraham, W.T., et al., *Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10017): p. 453-61.
225. Abraham, J., et al., *Under Pressure: When to Stick Your Neck Out?* *JACC Heart Fail*, 2017. **5**(2): p. 156.
226. Maurer, M.S., et al., *Rationale and Design of the Left Atrial Pressure Monitoring to Optimize Heart Failure Therapy Study (LAPTOP-HF)*. *J Card Fail*, 2015. **21**(6): p. 479-88.
227. Peters, N.S. and C. Cabo, *Arrhythmogenic mechanisms: automaticity, triggered activity and reentry.*, in *Cardiac electrophysiology : from cell to bedside*, D.P. Zipes and J. Jalife, Editors. 2004, Saunders: Philadelphia. p. 345-55.
228. Shah, M., F.G. Akar, and G.F. Tomaselli, *Molecular basis of arrhythmias*. *Circulation*, 2005. **112**(16): p. 2517-29.
229. Tomaselli, G.F. and D.P. Zipes, *What causes sudden death in heart failure?* *Circ Res*, 2004. **95**(8): p. 754-63.
230. Barbuti, A., M. Baruscotti, and D. DiFrancesco, *The pacemaker current: from basics to the clinics*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007. **18**(3): p. 342-7.
231. Yao, J.A., et al., *Cell coupling between ventricular myocyte pairs from connexin43-deficient murine hearts*. *Circ Res*, 2003. **93**(8): p. 736-43.
232. Baruscotti, M., A. Bucchi, and D. DiFrancesco, *Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ("funny") current*. *Pharmacol Ther*, 2005. **107**(1): p. 59-79.
233. Gaztañaga, L., F.E. Marchlinski, and B.P. Betensky, *Mecanismos de las arritmias cardíacas*. *Revista Española de Cardiología*, 2012. **65**(02): p. 174-185.
234. Kleber, A.G. and Y. Rudy, *Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias*. *Physiol Rev*, 2004. **84**(2): p. 431-88.
235. Kanaporis, G., et al., *Gap junction channels exhibit connexin-specific permeability to cyclic nucleotides*. *J Gen Physiol*, 2008. **131**(4): p. 293-305.
236. Rubart, M. and D.P. Zipes, *Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiologic considerations*, in *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*, D.L. Mann, et al., Editors. 2015. p. 629.
237. Scornik, F.S., et al., *Functional expression of "cardiac-type" Nav1.5 sodium channel in canine intracardiac ganglia*. *Heart Rhythm*, 2006. **3**(7): p. 842-50.
238. Mangoni, M.E. and J. Nargeot, *Genesis and regulation of the heart automaticity*. *Physiol Rev*, 2008. **88**(3): p. 919-82.
239. Jalife, J., et al., *Basic cardiac electrophysiology for the clinician*. 2a. ed. ed. 2009: Wiley-Blackwell.
240. Hutter, O.F. and W. Trautwein, *Effect of vagal stimulation on the sinus venosus of the frog's heart*. *Nature*, 1955. **176**(4480): p. 512-3.
241. Janse, M.J. and A.L. Wit, *Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction*. *Physiol Rev*, 1989. **69**(4): p. 1049-169.
242. Dangman, K.H. and B.F. Hoffman, *Studies on overdrive stimulation of canine cardiac Purkinje fibers: maximal diastolic potential as a determinant of the response*. *J Am Coll Cardiol*, 1983. **2**(6): p. 1183-90.

243. Ellis, E. and M.E. Josephson, *Ventricular arrhythmias and heart failure*, in *Heart Failure A Comprehensive Guide to Pathophysiology and Clinical Care*, H. Eisen, Editor. 2017, SpringerLink. p. 339-69.
244. Antzelevitch, C. and A. Burashnikov, *Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia*. *Cardiac electrophysiology clinics*, 2011. **3**(1): p. 23-45.
245. Song, Y., J.C. Shryock, and L. Belardinelli, *An increase of late sodium current induces delayed afterdepolarizations and sustained triggered activity in atrial myocytes*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008. **294**(5): p. H2031-9.
246. Yamada, M., et al., *kContribution of L-type Ca²⁺ channels to early afterdepolarizations induced by I_{Kr} and I_{Ks} channel suppression in guinea pig ventricular myocytes*. *J Membr Biol*, 2008. **222**(3): p. 151-66.
247. Maruyama, M., et al., *Genesis of phase 3 early afterdepolarizations and triggered activity in acquired long-QT syndrome*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011. **4**(1): p. 103-11.
248. Bongianino, R. and S.G. Priori, *Gene therapy to treat cardiac arrhythmias*. *Nat Rev Cardiol*, 2015. **12**(9): p. 531-46.
249. Rohr, S., *Role of gap junctions in the propagation of the cardiac action potential*. *Cardiovasc Res*, 2004. **62**(2): p. 309-22.
250. Benito, B. and M.E. Josephson, *Ventricular Tachycardia in Coronary Artery Disease*. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2012. **65**(10): p. 939-955.
251. Cabo, C. and A.L. Wit, *Cellular electrophysiologic mechanisms of cardiac arrhythmias*. *Cardiol Clin*, 1997. **15**(4): p. 517-38.
252. Allesie, M.A., F.I. Bonke, and F.J. Schopman, *Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle*. *Circ Res*, 1977. **41**(1): p. 9-18.
253. Davidenko, J.M., et al., *Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle*. *Nature*, 1992. **355**(6358): p. 349-51.
254. Valderrabano, M., *Influence of anisotropic conduction properties in the propagation of the cardiac action potential*. *Prog Biophys Mol Biol*, 2007. **94**(1-2): p. 144-68.
255. Antzelevitch, C., *Basic mechanisms of reentrant arrhythmias*. *Curr Opin Cardiol*, 2001. **16**(1): p. 1-7.
256. Chorro Gascó, F.J., et al., *Cardiología clínica*. 2007, Valencia: Universitat de València.
257. Bayés de Luna, A. and R. Elosua, *Muerte súbita*. *Revista Española de Cardiología*, 2012. **65**(11): p. 1039-1052.
258. Roberts, D.E., L.T. Hersh, and A.M. Scher, *Influence of cardiac fiber orientation on wavefront voltage, conduction velocity, and tissue resistivity in the dog*. *Circ Res*, 1979. **44**(5): p. 701-12.
259. Saffitz, J.E., et al., *The molecular basis of anisotropy: role of gap junctions*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1995. **6**(6): p. 498-510.
260. Spach, M.S. and P.C. Dolber, *Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age*. *Circ Res*, 1986. **58**(3): p. 356-71.
261. Luke, R.A. and J.E. Saffitz, *Remodeling of ventricular conduction pathways in healed canine infarct border zones*. *J Clin Invest*, 1991. **87**(5): p. 1594-602.
262. Smith, J.H., et al., *Altered patterns of gap junction distribution in ischemic heart disease. An immunohistochemical study of human myocardium using laser scanning confocal microscopy*. *Am J Pathol*, 1991. **139**(4): p. 801-21.
263. de Bakker, J.M. and F.H. Wittkampf, *The pathophysiologic basis of fractionated and complex electrograms and the impact of recording techniques on their detection and interpretation*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010. **3**(2): p. 204-13.

264. Gardner, P.I., et al., *Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts*. *Circulation*, 1985. **72**(3): p. 596-611.
265. Miller, J.M., et al., *Anterior left ventricular aneurysm: factors associated with the development of sustained ventricular tachycardia*. *J Am Coll Cardiol*, 1988. **12**(2): p. 375-82.
266. Cassidy, D.M., et al., *The value of catheter mapping during sinus rhythm to localize site of origin of ventricular tachycardia*. *Circulation*, 1984. **69**(6): p. 1103-10.
267. Halliday, B.P., et al., *Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future*. *Circulation*, 2017. **136**(2): p. 215-231.
268. Rubart, M. and D.P. Zipes, *Mechanisms of sudden cardiac death*. *J Clin Invest*, 2005. **115**(9): p. 2305-15.
269. Carmeliet, E., *Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias*. *Physiol Rev*, 1999. **79**(3): p. 917-1017.
270. Coronel, R., et al., *Heterogeneities in [K⁺]_o and TQ potential and the inducibility of ventricular fibrillation during acute regional ischemia in the isolated perfused porcine heart*. *Circulation*, 1995. **92**(1): p. 120-9.
271. Arnar, D.O., J.R. Bullinga, and J.B. Martins, *Role of the Purkinje system in spontaneous ventricular tachycardia during acute ischemia in a canine model*. *Circulation*, 1997. **96**(7): p. 2421-9.
272. Tomaselli, G.F. and E. Marban, *Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure*. *Cardiovasc Res*, 1999. **42**(2): p. 270-83.
273. Akar, F.G. and D.S. Rosenbaum, *Transmural electrophysiological heterogeneities underlying arrhythmogenesis in heart failure*. *Circ Res*, 2003. **93**(7): p. 638-45.
274. Beuckelmann, D.J., M. Nabauer, and E. Erdmann, *Alterations of K⁺ currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure*. *Circ Res*, 1993. **73**(2): p. 379-85.
275. Nabauer, M., D.J. Beuckelmann, and E. Erdmann, *Characteristics of transient outward current in human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure*. *Circ Res*, 1993. **73**(2): p. 386-94.
276. Wettwer, E., et al., *Transient outward current in human ventricular myocytes of subepicardial and subendocardial origin*. *Circ Res*, 1994. **75**(3): p. 473-82.
277. Kaab, S., et al., *Ionic mechanism of action potential prolongation in ventricular myocytes from dogs with pacing-induced heart failure*. *Circ Res*, 1996. **78**(2): p. 262-73.
278. Tsuji, Y., et al., *Pacing-induced heart failure causes a reduction of delayed rectifier potassium currents along with decreases in calcium and transient outward currents in rabbit ventricle*. *Cardiovasc Res*, 2000. **48**(2): p. 300-9.
279. Li, G.R., et al., *Transmural action potential and ionic current remodeling in ventricles of failing canine hearts*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002. **283**(3): p. H1031-41.
280. Koumi, S., C.L. Backer, and C.E. Arentzen, *Characterization of inwardly rectifying K⁺ channel in human cardiac myocytes. Alterations in channel behavior in myocytes isolated from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. *Circulation*, 1995. **92**(2): p. 164-74.
281. Furukawa, T., et al., *The ionic mechanism of reperfusion-induced early afterdepolarizations in feline left ventricular hypertrophy*. *J Clin Invest*, 1993. **91**(4): p. 1521-31.
282. Maltsev, V.A., et al., *Novel, Ultraslow Inactivating Sodium Current in Human Ventricular Cardiomyocytes*. *Circulation*, 1998. **98**(23): p. 2545-2552.
283. Michael, G., et al., *Remodelling of cardiac repolarization: how homeostatic responses can lead to arrhythmogenesis*. *Cardiovasc Res*, 2009. **81**(3): p. 491-9.
284. Hasenfuss, G. and D.L. Mann, *Pathophysiology of Heart Failure*, in *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*, D.L. Mann, et al., Editors. 2015. p. 2 volumes (xxvii, 1943 pages, 63 variously numbered pages).

285. Marx, S.O., et al., *PKA Phosphorylation Dissociates FKBP12.6 from the Calcium Release Channel (Ryanodine Receptor)*. *Cell*. **101**(4): p. 365-376.
286. Yano, M., et al., *Altered Stoichiometry of FKBP12.6 Versus Ryanodine Receptor as a Cause of Abnormal Ca^{2+} Leak Through Ryanodine Receptor in Heart Failure*. *Circulation*, 2000. **102**(17): p. 2131-2136.
287. Baartscheer, A., et al., *SR calcium handling and calcium after-transients in a rabbit model of heart failure*. *Cardiovasc Res*, 2003. **58**(1): p. 99-108.
288. Pogwizd, S.M., et al., *Arrhythmogenesis and contractile dysfunction in heart failure: Roles of sodium-calcium exchange, inward rectifier potassium current, and residual beta-adrenergic responsiveness*. *Circ Res*, 2001. **88**(11): p. 1159-67.
289. Bers, D.M., D.A. Eisner, and H.H. Valdivia, *Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} and heart failure: roles of diastolic leak and Ca^{2+} transport*. *Circ Res*, 2003. **93**(6): p. 487-90.
290. Bers, D.M., *Cardiac sarcoplasmic reticulum calcium leak: basis and roles in cardiac dysfunction*. *Annu Rev Physiol*, 2014. **76**: p. 107-27.
291. Sipido, K.R., et al., *Altered Na/Ca exchange activity in cardiac hypertrophy and heart failure: a new target for therapy?* *Cardiovasc Res*, 2002. **53**(4): p. 782-805.
292. Fujiwara, K., et al., *Burst emergence of intracellular Ca^{2+} waves evokes arrhythmogenic oscillatory depolarization via the Na^{+} - Ca^{2+} exchanger: simultaneous confocal recording of membrane potential and intracellular Ca^{2+} in the heart*. *Circ Res*, 2008. **103**(5): p. 509-18.
293. Han, W., et al., *Ionic Remodeling of Cardiac Purkinje Cells by Congestive Heart Failure*. *Circulation*, 2001. **104**(17): p. 2095-2100.
294. Yusuf, S., et al., *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(3): p. 145-53.
295. Eichhorn, E.J., et al., *A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(22): p. 1659-67.
296. Kober, L., et al., *A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group*. *N Engl J Med*, 1995. **333**(25): p. 1670-6.
297. Porter, T.R., et al., *Autonomic pathophysiology in heart failure patients. Sympathetic-cholinergic interrelations*. *J Clin Invest*, 1990. **85**(5): p. 1362-71.
298. Binkley, P.F., et al., *Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure*. *J Am Coll Cardiol*, 1991. **18**(2): p. 464-72.
299. Cao, J.M., et al., *Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia*. *Circulation*, 2000. **101**(16): p. 1960-9.
300. Takei, M., et al., *The autonomic control of the transmural dispersion of ventricular repolarization in anesthetized dogs*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999. **10**(7): p. 981-9.
301. Kim, S. and H. Iwao, *Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases*. *Pharmacol Rev*, 2000. **52**(1): p. 11-34.
302. Dhein, S., *Pharmacology of gap junctions in the cardiovascular system*. *Cardiovasc Res*, 2004. **62**(2): p. 287-98.
303. Iravanian, S., et al., *Inhibition of renin-angiotensin system (RAS) reduces ventricular tachycardia risk by altering connexin43*. *J Mol Med (Berl)*, 2011. **89**(7): p. 677-87.
304. Yu, H., et al., *Effects of the renin-angiotensin system on the current I_{to} in epicardial and endocardial ventricular myocytes from the canine heart*. *Circ Res*, 2000. **86**(10): p. 1062-8.
305. Daleau, P. and J. Turgeon, *Angiotensin II modulates the delayed rectifier potassium current of guinea pig ventricular myocytes*. *Pflugers Arch*, 1994. **427**(5-6): p. 553-5.

306. Clement-Chomienne, O., M.P. Walsh, and W.C. Cole, *Angiotensin II activation of protein kinase C decreases delayed rectifier K⁺ current in rabbit vascular myocytes*. J Physiol, 1996. **495 (Pt 3)**: p. 689-700.
307. Caballero, R., et al., *Losartan and its metabolite E3174 modify cardiac delayed rectifier K⁽⁺⁾ currents*. Circulation, 2000. **101(10)**: p. 1199-205.
308. Ebinger, M.W., S. Krishnan, and C.D. Schuger, *Mechanisms of ventricular arrhythmias in heart failure*. Curr Heart Fail Rep, 2005. **2(3)**: p. 111-7.
309. Zhu, W.X., et al., *Impact of volume loading and load reduction on ventricular refractoriness and conduction properties in canine congestive heart failure*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30(3)**: p. 825-33.
310. Koilpillai, C., et al., *Relation of ventricular size and function to heart failure status and ventricular dysrhythmia in patients with severe left ventricular dysfunction*. Am J Cardiol, 1996. **77(8)**: p. 606-11.
311. Xydas, S., et al., *Mechanical unloading leads to echocardiographic, electrocardiographic, neurohormonal, and histologic recovery*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25(1)**: p. 7-15.
312. Josephson, M.E., *Recurrent ventricular tachycardia*, in *Clinical cardiac electrophysiology techniques and interpretations*. 2008, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins,: Philadelphia. p. 446-642.
313. Lazzara, R. and B.J. Scherlag, *Mechanisms of monomorphic ventricular tachycardia in coronary artery disease*. J Interv Card Electrophysiol, 2003. **8(2)**: p. 87-92.
314. Wu, T.J., et al., *Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32(1)**: p. 187-96.
315. Soejima, K., et al., *Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia associated with dilated cardiomyopathy: the importance of low-voltage scars*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43(10)**: p. 1834-42.
316. Pogwizd, S.M., J.P. McKenzie, and M.E. Cain, *Mechanisms underlying spontaneous and induced ventricular arrhythmias in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. Circulation, 1998. **98(22)**: p. 2404-14.
317. Schofer, J., et al., *Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: a noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 1988. **12(5)**: p. 1252-8.
318. Chiale, P.A., et al., *Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction*. Circulation, 2001. **103(13)**: p. 1765-71.
319. Iwata, M., et al., *Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37(2)**: p. 418-24.
320. Sanchez Munoz, J.J., et al., *Premature ventricular complexes as a trigger for ventricular fibrillation*. Rev Esp Cardiol, 2010. **63(7)**: p. 798-801.
321. Basso, C., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia*. Hum Pathol, 2000. **31(8)**: p. 988-98.
322. Choudhury, L., et al., *Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40(12)**: p. 2156-64.
323. Moon, J.C., et al., *Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41(9)**: p. 1561-7.
324. Moon, J.C., et al., *The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43(12)**: p. 2260-4.

325. Adabag, A.S., et al., *Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(14): p. 1369-74.
326. Richardson, P., et al., *Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 841-2.
327. Pinamonti, B., et al., *Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia*. Am Heart J, 1992. **123**(3): p. 711-24.
328. Corrado, D., et al., *Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes*. N Engl J Med, 1998. **339**(6): p. 364-9.
329. Douglas, P.S., et al., *Different effects of prolonged exercise on the right and left ventricles*. J Am Coll Cardiol, 1990. **15**(1): p. 64-9.
330. Kirchhof, P., et al., *Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice*. Circulation, 2006. **114**(17): p. 1799-806.
331. Haissaguerre, M., et al., *Distinctive response of arrhythmogenic right ventricular disease to high dose isoproterenol*. Pacing Clin Electrophysiol, 1990. **13**(12 Pt 2): p. 2119-26.
332. Leclercq, J.F., et al., *Determinants of spontaneous occurrence of sustained monomorphic ventricular tachycardia in right ventricular dysplasia*. J Am Coll Cardiol, 1996. **28**(3): p. 720-4.
333. Francis, G.S., *Development of arrhythmias in the patient with congestive heart failure: pathophysiology, prevalence and prognosis*. Am J Cardiol, 1986. **57**(3): p. 3b-7b.
334. Teerlink, J.R., et al., *Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators*. Circulation, 2000. **101**(1): p. 40-6.
335. Podrid, P.J., R.I. Fogel, and T.T. Fuchs, *Ventricular arrhythmia in congestive heart failure*. Am J Cardiol, 1992. **69**(18): p. 82G-95G; discussion 95G-96G.
336. Packer, M., *Lack of relation between ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic heart failure*. Circulation, 1992. **85**(1 Suppl): p. I50-6.
337. Dukes, J.W., et al., *Ventricular Ectopy as a Predictor of Heart Failure and Death*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(2): p. 101-9.
338. Echt, D.S., et al., *Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*. N Engl J Med, 1991. **324**(12): p. 781-8.
339. Teo, K.K., S. Yusuf, and C.D. Furberg, *Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials*. Jama, 1993. **270**(13): p. 1589-95.
340. Epstein, A.E., et al., *Mortality following ventricular arrhythmia suppression by encainide, flecainide, and moricizine after myocardial infarction. The original design concept of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)*. Jama, 1993. **270**(20): p. 2451-5.
341. Mason, J.W., *A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic-drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators*. N Engl J Med, 1993. **329**(7): p. 445-51.
342. Duffee, D.F., W.K. Shen, and H.C. Smith, *Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy*. Mayo Clin Proc, 1998. **73**(5): p. 430-3.
343. Bogun, F., et al., *Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention*. Heart Rhythm, 2007. **4**(7): p. 863-7.

344. Aliot, E.M., et al., *EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA)*. *Heart Rhythm*, 2009. **6**(6): p. 886-933.
345. Lamba, J., et al., *Radiofrequency catheter ablation for the treatment of idiopathic premature ventricular contractions originating from the right ventricular outflow tract: a systematic review and meta-analysis*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2014. **37**(1): p. 73-8.
346. Santangeli, P., et al., *Imaging of scar in patients with ventricular arrhythmias of right ventricular origin: cardiac magnetic resonance versus electroanatomic mapping*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011. **22**(12): p. 1359-66.
347. Campos, B., et al., *New unipolar electrogram criteria to identify irreversibility of nonischemic left ventricular cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(21): p. 2194-204.
348. Cairns, J.A., et al., *Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators*. *Lancet*, 1997. **349**(9053): p. 675-82.
349. Julian, D.G., et al., *Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators*. *Lancet*, 1997. **349**(9053): p. 667-74.
350. Meinertz, T., et al., *Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*, 1984. **53**(7): p. 902-7.
351. Singh, S.N., et al., *Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilator therapy. Department of Veterans Affairs CHF STAT Investigators*. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **32**(4): p. 942-7.
352. Bigger, J.T., Jr., J.L. Fleiss, and L.M. Rolnitzky, *Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recordings in the late hospital phase of acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol*, 1986. **58**(13): p. 1151-60.
353. Mukharji, J., et al., *Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: two-year follow-up*. *Am J Cardiol*, 1984. **54**(1): p. 31-6.
354. McKenna, W.J., et al., *Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: Influence on prognosis*. *Br Heart J*, 1981. **46**(2): p. 168-72.
355. Elliott, P.M., et al., *Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **36**(7): p. 2212-8.
356. Monserrat, L., et al., *Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **42**(5): p. 873-9.
357. Larsen, L., J. Markham, and C.I. Haffajee, *Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy: role of ventricular arrhythmias*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1993. **16**(5 Pt 1): p. 1051-9.
358. Kligfield, P., et al., *Relation of sudden death in pure mitral regurgitation, with and without mitral valve prolapse, to repetitive ventricular arrhythmias and right and left ventricular ejection fractions*. *Am J Cardiol*, 1987. **60**(4): p. 397-9.
359. Buxton, A.E., et al., *A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators*. *N Engl J Med*, 1999. **341**(25): p. 1882-90.
360. Moss, A.J., et al., *Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators*. *N Engl J Med*, 1996. **335**(26): p. 1933-40.

361. Ramires, F.J., et al., *Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2000. **85**(10): p. 1207-11.
362. Thomas, K.E. and M.E. Josephson, *The role of electrophysiology study in risk stratification of sudden cardiac death*. Prog Cardiovasc Dis, 2008. **51**(2): p. 97-105.
363. Waldo, A.L., et al., *Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol*. Lancet, 1996. **348**(9019): p. 7-12.
364. Reynolds, M.R., et al., *The frequency and incremental cost of major complications among medicare beneficiaries receiving implantable cardioverter-defibrillators*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(12): p. 2493-7.
365. Germano, J.J., et al., *Frequency and causes of implantable cardioverter-defibrillator therapies: is device therapy proarrhythmic?* Am J Cardiol, 2006. **97**(8): p. 1255-61.
366. Amabile, C.M. and A.P. Spencer, *Keeping your patient with heart failure safe: a review of potentially dangerous medications*. Arch Intern Med, 2004. **164**(7): p. 709-20.
367. Doval, H.C., et al., *Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA)*. Lancet, 1994. **344**(8921): p. 493-8.
368. *Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators*. Lancet, 1997. **350**(9089): p. 1417-24.
369. Singh, S.N., et al., *Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure*. N Engl J Med, 1995. **333**(2): p. 77-82.
370. Torp-Pedersen, C., et al., *The safety of amiodarone in patients with heart failure*. J Card Fail, 2007. **13**(5): p. 340-5.
371. Piepoli, M., et al., *Overview and meta-analysis of randomised trials of amiodarone in chronic heart failure*. Int J Cardiol, 1998. **66**(1): p. 1-10.
372. Sanchez Munoz, J.J., et al., *Usefulness of the contact force sensing catheter to assess the areas of myocardial scar in patients with ventricular tachycardia*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2015. **68**(2): p. 159-60.
373. Reddy, V.Y., et al., *Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy*. N Engl J Med, 2007. **357**(26): p. 2657-65.
374. Priori, S.G., et al., *2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)*. Eur Heart J, 2015. **36**(41): p. 2793-867.
375. Josephson, M.E., A.H. Harken, and L.N. Horowitz, *Endocardial excision: a new surgical technique for the treatment of recurrent ventricular tachycardia*. Circulation, 1979. **60**(7): p. 1430-9.
376. Swerdlow, C.D., et al., *Results of operations for ventricular tachycardia in 105 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1986. **92**(1): p. 105-13.
377. Krishnan, S.C. and M.E. Josephson, *Surgery for postinfarction ventricular tachycardia: is it obsolete?* Pacing Clin Electrophysiol, 2000. **23**(8): p. 1295-301.
378. Kadish, A., et al., *Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy*. N Engl J Med, 2004. **350**(21): p. 2151-8.
379. Tung, R., P. Zimetbaum, and M.E. Josephson, *A critical appraisal of implantable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(14): p. 1111-21.

380. Romero, J., R. Chaudhary, and J. Garg, *Role of implantable cardioverter defibrillator in non-ischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of prospective randomized clinical trials*. 2017. **49**(3): p. 263-270.
381. Investigators, A., *A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias*. N Engl J Med, 1997. **337**(22): p. 1576-83.
382. Connolly, S.J., et al., *Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone*. Circulation, 2000. **101**(11): p. 1297-302.
383. Kuck, K.H., et al., *Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH)*. Circulation, 2000. **102**(7): p. 748-54.
384. Connolly, S.J., et al., *Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study*. Eur Heart J, 2000. **21**(24): p. 2071-8.
385. Barakat, A.F., et al., *Primary prevention implantable cardioverter defibrillator in patients with non-ischaemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ Open, 2017. **7**(6): p. e016352.
386. Ruwald, A.C., et al., *The impact of co-morbidity burden on appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy and all-cause mortality: insight from Danish nationwide clinical registers*. Eur J Heart Fail, 2017. **19**(3): p. 377-386.
387. Abuissa, H., et al., *Use of the Impella microaxial blood pump for ablation of hemodynamically unstable ventricular tachycardia*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2010. **21**(4): p. 458-61.
388. Friedman, P.A., et al., *Percutaneous endocardial and epicardial ablation of hypotensive ventricular tachycardia with percutaneous left ventricular assist in the electrophysiology laboratory*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007. **18**(1): p. 106-9.
389. Maile, S., et al., *Intractable ventricular tachycardia and bridging to heart transplantation with a non-pulsatile flow assist device in a patient with isolated left-ventricular non-compaction*. J Heart Lung Transplant, 2004. **23**(1): p. 147-9.
390. Kulick, D.M., et al., *Management of recurrent ventricular tachycardia with ventricular assist device placement*. Ann Thorac Surg, 1998. **66**(2): p. 571-3.
391. Cesario, D.A., et al., *Ventricular tachycardia in the era of ventricular assist devices*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011. **22**(3): p. 359-63.
392. Osaki, S., et al., *Successful radiofrequency ablation therapy for intractable ventricular tachycardia with a ventricular assist device*. J Heart Lung Transplant, 2008. **27**(3): p. 353-6.
393. Dandamudi, G., et al., *Endocardial catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with ventricular assist devices*. Heart Rhythm, 2007. **4**(9): p. 1165-9.
394. Lindenfeld, J., et al., *HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline*. J Card Fail, 2010. **16**(6): p. e1-194.
395. Coleman, M.A., et al., *Videoscopic left cardiac sympathetic denervation for patients with recurrent ventricular fibrillation/malignant ventricular arrhythmia syndromes besides congenital long-QT syndrome*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2012. **5**(4): p. 782-8.
396. Zipes, D.P., et al., *Treatment of ventricular arrhythmia by permanent atrial pacemaker and cardiac sympathectomy*. Ann Intern Med, 1968. **68**(3): p. 591-7.
397. Collura, C.A., et al., *Left cardiac sympathetic denervation for the treatment of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using video-assisted thoracic surgery*. Heart Rhythm, 2009. **6**(6): p. 752-9.

398. Conceicao-Souza, G.E., et al., *Left cardiac sympathetic denervation for treatment of symptomatic systolic heart failure patients: a pilot study*. Eur J Heart Fail, 2012. **14**(12): p. 1366-73.
399. Tan, A.Y., et al., *Percutaneous stellate ganglia block for acute control of refractory ventricular tachycardia*. Heart Rhythm, 2012. **9**(12): p. 2063-7.
400. Allen, F., B. Weaver, and A. Burkey, *Bilateral thoracic sympathetic block for refractory polymorphic tachycardia*. Can J Anaesth, 2011. **58**(12): p. 1110-4.
401. Patel, R.A., et al., *Left stellate ganglion blockade for the management of drug-resistant electrical storm*. Pain Med, 2011. **12**(8): p. 1196-8.
402. Zhang, Y. and T.N. Mazgalev, *Arrhythmias and vagus nerve stimulation*. Heart Fail Rev, 2011. **16**(2): p. 147-61.
403. Lopshire, J.C. and D.P. Zipes, *Device therapy to modulate the autonomic nervous system to treat heart failure*. Curr Cardiol Rep, 2012. **14**(5): p. 593-600.
404. Vanoli, E., et al., *Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction*. Circ Res, 1991. **68**(5): p. 1471-81.
405. Zheng, C., et al., *Vagal stimulation markedly suppresses arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after myocardial infarction*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2005. **7**: p. 7072-5.
406. De Ferrari, G.M., et al., *Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure*. Eur Heart J, 2011. **32**(7): p. 847-55.
407. Reeves, J.T., et al., *Operation Everest II: Cardiac filling pressures during cycle exercise at sea level*. Respiration Physiology, 1990. **80**(2): p. 147-154.
408. Claessen, G., et al., *Accuracy of Echocardiography to Evaluate Pulmonary Vascular and RV Function During Exercise*. JACC Cardiovasc Imaging, 2016. **9**(5): p. 532-43.
409. Uetake, S., et al., *Left ventricular stiffness estimated by diastolic wall strain is associated with paroxysmal atrial fibrillation in structurally normal hearts*. Clin Cardiol, 2016. **39**(12): p. 728-732.
410. Kamkin, A., et al., *Characterization of stretch-activated ion currents in isolated atrial myocytes from human hearts*. Pflugers Arch, 2003. **446**(3): p. 339-46.
411. Kamkin, A., et al., *Mechano-electric feedback in right atrium after left ventricular infarction in rats*. J Mol Cell Cardiol, 2000. **32**(3): p. 465-77.
412. Ravelli, F., et al., *Acute atrial dilatation slows conduction and increases AF vulnerability in the human atrium*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011. **22**(4): p. 394-401.
413. Reiter, M.J., D.P. Synhorst, and D.E. Mann, *Electrophysiological effects of acute ventricular dilatation in the isolated rabbit heart*. Circ Res, 1988. **62**(3): p. 554-62.
414. Franz, M.R., et al., *Mechanically induced action potential changes and arrhythmia in isolated and in situ canine hearts*. Cardiovasc Res, 1989. **23**(3): p. 213-23.
415. Ip, J.E., et al., *Temporal associations between thoracic volume overload and malignant ventricular arrhythmias: a study of intrathoracic impedance*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011. **22**(3): p. 293-9.
416. Meola, F., *La commozione toracica*. Gior Internaz Sci Med, 1879. **1**: p. 14.
417. Nélaton, A., *Elements de pathologie chirurgicale* 1876: Librairie Germer Bateliere et Co.
418. Kelly, D., et al., *Gene expression of stretch-activated channels and mechanoelectric feedback in the heart*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2006. **33**(7): p. 642-8.
419. Dean, J.W. and M.J. Lab, *Arrhythmia in heart failure: role of mechanically induced changes in electrophysiology*. Lancet, 1989. **1**(8650): p. 1309-12.
420. White, C.W., et al., *Alterations in ventricular excitability in conscious dogs during development of chronic heart failure*. Am J Physiol, 1986. **250**(6 Pt 2): p. H1022-9.

421. Kaufmann, R. and U. Theophile, [*Autonomously promoted extension effect in Purkinje fibers, papillary muscles and trabeculae carneae of rhesus monkeys*]. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere*, 1967. **297**(3): p. 174-89.
422. Ravelli, F., et al., *Ventricular beats induce variations in cycle length of rapid (type II) atrial flutter in humans. Evidence of leading circle reentry*. *Circulation*, 1994. **89**(5): p. 2107-16.
423. Sutherland, G.R., *Sudden cardiac death: the pro-arrhythmic interaction of an acute loading with an underlying substrate*. *Eur Heart J*, 2017. **38**(40): p. 2986-2994.
424. Timmermann, V., et al., *An integrative appraisal of mechano-electric feedback mechanisms in the heart*. *Prog Biophys Mol Biol*, 2017.
425. Wang, Y., et al., *Stretch-activated channel activation promotes early afterdepolarizations in rat ventricular myocytes under oxidative stress*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009. **296**(5): p. H1227-35.
426. Calkins, H., et al., *Electrophysiological effect of volume load in isolated canine hearts*. *Am J Physiol*, 1989. **256**(6 Pt 2): p. H1697-706.
427. Calkins, H., J.H. Levine, and D.A. Kass, *Electrophysiological effect of varied rate and extent of acute in vivo left ventricular load increase*. *Cardiovasc Res*, 1991. **25**(8): p. 637-44.
428. Hansen, D.E., C.S. Craig, and L.M. Hondeghem, *Stretch-induced arrhythmias in the isolated canine ventricle. Evidence for the importance of mechanoelectrical feedback*. *Circulation*, 1990. **81**(3): p. 1094-105.
429. Sung, D., et al., *Ventricular filling slows epicardial conduction and increases action potential duration in an optical mapping study of the isolated rabbit heart*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003. **14**(7): p. 739-49.
430. Alvarez, J., *2,3-Butanedione monoxime attenuates the β -adrenergic response of the L-type Ca^{2+} current in rat ventricular cardiomyocytes*. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 2016. **4**(6): p. 206-2016.
431. Brines, L., et al., *Modifications of mechanoelectric feedback induced by 2,3-butanedione monoxime and Blebbistatin in Langendorff-perfused rabbit hearts*. *Acta Physiol (Oxf)*, 2012. **206**(1): p. 29-41.
432. Lou, Q., W. Li, and I.R. Efimov, *The role of dynamic instability and wavelength in arrhythmia maintenance as revealed by panoramic imaging with blebbistatin vs. 2,3-butanedione monoxime*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012. **302**(1): p. H262-9.
433. Burton, F.L. and S.M. Cobbe, *Effect of sustained stretch on dispersion of ventricular fibrillation intervals in normal rabbit hearts*. *Cardiovasc Res*, 1998. **39**(2): p. 351-9.
434. Chorro, F.J., et al., *Modification of ventricular fibrillation activation patterns induced by local stretching*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005. **16**(10): p. 1087-96.
435. Narayan, S.M., et al., *Acute volume overload elevates T-wave alternans magnitude*. *J Appl Physiol (1985)*, 2007. **102**(4): p. 1462-8.
436. Walters, T.E., et al., *Acute atrial stretch results in conduction slowing and complex signals at the pulmonary vein to left atrial junction: insights into the mechanism of pulmonary vein arrhythmogenesis*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014. **7**(6): p. 1189-97.
437. Coronel, R., et al., *Left atrial pressure reduction for mitral stenosis reverses left atrial direction-dependent conduction abnormalities*. *Cardiovasc Res*, 2010. **85**(4): p. 711-8.
438. Taggart, P., et al., *Effect of abrupt changes in ventricular loading on repolarization induced by transient aortic occlusion in humans*. *Am J Physiol*, 1992. **263**(3 Pt 2): p. H816-23.
439. Levine, J.H., et al., *Changes in myocardial repolarization in patients undergoing balloon valvuloplasty for congenital pulmonary stenosis: evidence for contraction-excitation feedback in humans*. *Circulation*, 1988. **77**(1): p. 70-7.

440. James, P.R., S.M. Hardman, and P. Taggart, *Physiological changes in ventricular filling alter cardiac electrophysiology in patients with abnormal ventricular function*. Heart, 2002. **88**(2): p. 149-52.
441. Sarubbi, B., et al., *Electrophysiological changes following balloon valvuloplasty and angioplasty for aortic stenosis and coarctation of aorta: clinical evidence for mechano-electrical feedback in humans*. Int J Cardiol, 2004. **93**(1): p. 7-11.
442. Chen, Z., et al., *Left ventricular epicardial electrograms show divergent changes in action potential duration in responders and nonresponders to cardiac resynchronization therapy*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013. **6**(2): p. 265-71.
443. Taggart, P. and M. Lab, *Cardiac mechano-electric feedback and electrical restitution in humans*. Prog Biophys Mol Biol, 2008. **97**(2-3): p. 452-60.
444. Lab, M.J., *Contraction-excitation feedback in myocardium. Physiological basis and clinical relevance*. Circ Res, 1982. **50**(6): p. 757-66.
445. Sachs, F., et al., *Single-channel mechanosensitive currents*. Science, 1991. **253**(5021): p. 800-1.
446. Franz, M.R., et al., *Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias*. Circulation, 1992. **86**(3): p. 968-78.
447. Kohl, P., C. Bollensdorff, and A. Garny, *Effects of mechanosensitive ion channels on ventricular electrophysiology: experimental and theoretical models*. Exp Physiol, 2006. **91**(2): p. 307-21.
448. Quinn, T.A. and P. Kohl, *Rabbit models of cardiac mechano-electric and mechano-mechanical coupling*. Prog Biophys Mol Biol, 2016. **121**(2): p. 110-22.
449. Hu, H. and F. Sachs, *Stretch-activated ion channels in the heart*. J Mol Cell Cardiol, 1997. **29**(6): p. 1511-23.
450. Guharay, F. and F. Sachs, *Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle*. J Physiol, 1984. **352**: p. 685-701.
451. Craelius, W., V. Chen, and N. el-Sherif, *Stretch activated ion channels in ventricular myocytes*. Biosci Rep, 1988. **8**(5): p. 407-14.
452. Huang, H., et al., *Mechanical effects on KATP channel gating in rat ventricular myocytes*. PLoS One, 2013. **8**(5): p. e63337.
453. Baumgarten, C.M. and H.F. Clemo, *Swelling-activated chloride channels in cardiac physiology and pathophysiology*. Prog Biophys Mol Biol, 2003. **82**(1-3): p. 25-42.
454. Swyers, T., D. Redford, and D.F. Larson, *Volatile anesthetic-induced preconditioning*. Perfusion, 2014. **29**(1): p. 10-5.
455. Guilak, F., *Compression-induced changes in the shape and volume of the chondrocyte nucleus*. J Biomech, 1995. **28**(12): p. 1529-41.
456. Versaevel, M., T. Grevesse, and S. Gabriele, *Spatial coordination between cell and nuclear shape within micropatterned endothelial cells*. Nat Commun, 2012. **3**: p. 671.
457. Seth, M., et al., *TRPC1 channels are critical for hypertrophic signaling in the heart*. Circ Res, 2009. **105**(10): p. 1023-30.
458. Zabel, M., et al., *Stretch-induced voltage changes in the isolated beating heart: importance of the timing of stretch and implications for stretch-activated ion channels*. Cardiovasc Res, 1996. **32**(1): p. 120-30.
459. Kohl, P., et al., *Sudden cardiac death by Commotio cordis: role of mechano-electric feedback*. Cardiovasc Res, 2001. **50**(2): p. 280-9.
460. Cooper, P.J., et al., *Selected contribution: axial stretch increases spontaneous pacemaker activity in rabbit isolated sinoatrial node cells*. J Appl Physiol (1985), 2000. **89**(5): p. 2099-104.
461. Waxman, M.B., et al., *Valsalva termination of ventricular tachycardia*. Circulation, 1980. **62**(4): p. 843-51.
462. Ambrosi, P., et al., *Valsalva manoeuvre for supraventricular tachycardia in transplanted heart recipient*. Lancet, 1995. **346**(8976): p. 713.

463. Eich, C., A. Bleckmann, and S.K. Schwarz, *Percussion pacing--an almost forgotten procedure for haemodynamically unstable bradycardias? A report of three case studies and review of the literature*. *Br J Anaesth*, 2007. **98**(4): p. 429-33.
464. Madias, C., et al., *Precordial thump for cardiac arrest is effective for asystole but not for ventricular fibrillation*. *Heart Rhythm*, 2009. **6**(10): p. 1495-500.
465. Monteleone, P.P., K. Alibertis, and W.J. Brady, *Emergent precordial percussion revisited--pacing the heart in asystole*. *Am J Emerg Med*, 2011. **29**(5): p. 563-5.
466. Guo, J., F. Sachs, and F. Meng, *Fluorescence-based force/tension sensors: a novel tool to visualize mechanical forces in structural proteins in live cells*. *Antioxid Redox Signal*, 2014. **20**(6): p. 986-99.
467. Members of the Sicilian, G., *New approaches to antiarrhythmic therapy, Part I: emerging therapeutic applications of the cell biology of cardiac arrhythmias*. *Circulation*, 2001. **104**(23): p. 2865-73.
468. Pogwizd, S.M., *Nonreentrant mechanisms underlying spontaneous ventricular arrhythmias in a model of nonischemic heart failure in rabbits*. *Circulation*, 1995. **92**(4): p. 1034-48.
469. Issa, Z.F., et al., *Ischemic ventricular arrhythmias during heart failure: a canine model to replicate clinical events*. *Heart Rhythm*, 2005. **2**(9): p. 979-83.
470. van Oort, R.J., et al., *Disrupted junctional membrane complexes and hyperactive ryanodine receptors after acute junctophilin knockdown in mice*. *Circulation*, 2011. **123**(9): p. 979-88.
471. Janse, M.J., et al., *Arrhythmogenesis in heart failure*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001. **12**(4): p. 496-9.
472. Ideker, R.E., W. Kong, and S. Pogwizd, *Purkinje fibers and arrhythmias*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009. **32**(3): p. 283-5.
473. Pinsky, D.J., R.R. Sciaccia, and J.S. Steinberg, *QT dispersion as a marker of risk in patients awaiting heart transplantation*. *J Am Coll Cardiol*, 1997. **29**(7): p. 1576-84.
474. Haigney, M.C., et al., *QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **44**(7): p. 1481-7.
475. Piccirillo, G., et al., *QT variability strongly predicts sudden cardiac death in asymptomatic subjects with mild or moderate left ventricular systolic dysfunction: a prospective study*. *Eur Heart J*, 2007. **28**(11): p. 1344-50.
476. Tereshchenko, L.G., et al., *Prediction of ventricular tachyarrhythmias by intracardiac repolarization variability analysis*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009. **2**(3): p. 276-84.
477. Dobson, C.P., et al., *QT variability index on 24-hour Holter independently predicts mortality in patients with heart failure: analysis of Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) trial*. *Heart Rhythm*, 2011. **8**(8): p. 1237-42.
478. Tereshchenko, L.G., et al., *Predictive value of beat-to-beat QT variability index across the continuum of left ventricular dysfunction: competing risks of noncardiac or cardiovascular death and sudden or nonsudden cardiac death*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012. **5**(4): p. 719-27.
479. Gwathmey, J.K., et al., *Abnormal intracellular calcium handling in myocardium from patients with end-stage heart failure*. *Circulation Research*, 1987. **61**(1): p. 70-76.
480. Beuckelmann, D.J., M. Näbauer, and E. Erdmann, *Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocytes from patients with terminal heart failure*. *Circulation*, 1992. **85**(3): p. 1046-1055.
481. Mercadier, J.J., et al., *Altered sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase gene expression in the human ventricle during end-stage heart failure*. *J Clin Invest*, 1990. **85**(1): p. 305-9.

482. Arai, M., et al., *Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure. A possible mechanism for alterations in systolic and diastolic properties of the failing myocardium*. *Circ Res*, 1993. **72**(2): p. 463-9.
483. O'Rourke, B., et al., *Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, I: experimental studies*. *Circ Res*, 1999. **84**(5): p. 562-70.
484. He, J., et al., *Reduction in density of transverse tubules and L-type Ca(2+) channels in canine tachycardia-induced heart failure*. *Cardiovasc Res*, 2001. **49**(2): p. 298-307.
485. Ibrahim, M., et al., *The structure and function of cardiac t-tubules in health and disease*. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2011.
486. Louch, W.E., et al., *Reduced synchrony of Ca2+ release with loss of T-tubules-a comparison to Ca2+ release in human failing cardiomyocytes*. *Cardiovasc Res*, 2004. **62**(1): p. 63-73.
487. Cannell, M.B., D.J. Crossman, and C. Soeller, *Effect of changes in action potential spike configuration, junctional sarcoplasmic reticulum micro-architecture and altered t-tubule structure in human heart failure*. *J Muscle Res Cell Motil*, 2006. **27**(5-7): p. 297-306.
488. Crossman, D.J., et al., *Changes in the Organization of Excitation-Contraction Coupling Structures in Failing Human Heart*. *PLoS ONE*, 2011. **6**(3): p. e17901.
489. Wei, S., et al., *Tubule Remodeling During Transition From Hypertrophy to Heart Failure*. *Circulation Research*, 2010. **107**(4): p. 520-531.
490. Sacconi, L., et al., *Action potential propagation in transverse-axial tubular system is impaired in heart failure*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012. **109**(15): p. 5815-5819.
491. Tao, W., et al., *Spatial variability in T-tubule and electrical remodeling of left ventricular epicardium in mouse hearts with transgenic Gαq overexpression-induced pathological hypertrophy*. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 2012. **53**(3): p. 409-419.
492. Orchard, C.H., M. Pasek, and F. Brette, *The role of mammalian cardiac t-tubules in excitation-contraction coupling: experimental and computational approaches*. *Exp Physiol*, 2009. **94**(5): p. 509-19.
493. Pasek, M., et al., *Modelling the cardiac transverse-axial tubular system*. *Prog Biophys Mol Biol*, 2008. **96**(1-3): p. 226-43.
494. Sah, R., R.J. Ramirez, and P.H. Backx, *Modulation of Ca²⁺ Release in Cardiac Myocytes by Changes in Repolarization Rate*. *Role of Phase-1 Action Potential Repolarization in Excitation-Contraction Coupling*, 2002. **90**(2): p. 165-173.
495. Harris, D.M., et al., *Alterations in Early Action Potential Repolarization Causes Localized Failure of Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ Release*. *Circulation Research*, 2005. **96**(5): p. 543-550.
496. Nikolaev, V.O., et al., *Beta2-adrenergic receptor redistribution in heart failure changes cAMP compartmentation*. *Science*, 2010. **327**(5973): p. 1653-7.
497. Xu, M., et al., *Intermolecular Failure of L-type Ca(2+) Channel and Ryanodine Receptor Signaling in Hypertrophy*. *PLoS Biology*, 2007. **5**(2): p. e21.
498. Xie, Y.-P., et al., *Sildenafil Prevents and Reverses Transverse-Tubule Remodeling and Ca²⁺ Handling Dysfunction in Right Ventricle Failure Induced by Pulmonary Artery Hypertension*. *Hypertension*, 2012. **59**(2): p. 355-362.
499. Chen, B., et al., *β-Adrenergic receptor antagonists ameliorate myocyte T-tubule remodeling following myocardial infarction*. *The FASEB Journal*, 2012. **26**(6): p. 2531-2537.
500. Minamisawa, S., et al., *Junctophilin type 2 is associated with caveolin-3 and is down-regulated in the hypertrophic and dilated cardiomyopathies*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004. **325**(3): p. 852-6.

501. Landstrom, A.P., et al., *Junctophilin-2 Expression Silencing Causes Cardiocyte Hypertrophy and Abnormal Intracellular Calcium-Handling*. *Circulation: Heart Failure*, 2011. **4**(2): p. 214-223.
502. Wu, H.-D., et al., *Ultrastructural remodelling of Ca(2+) signalling apparatus in failing heart cells*. *Cardiovascular Research*, 2012. **95**(4): p. 430-438.
503. Spach, M.S., P.C. Dolber, and J.F. Heidlage, *Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle. A model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation*. *Circ Res*, 1988. **62**(4): p. 811-32.
504. Allesie, M.A., et al., *Experimental electrophysiology and arrhythmogenicity. Anisotropy and ventricular tachycardia*. *Eur Heart J*, 1989. **10 Suppl E**: p. 2-8.
505. Peters, N.S., et al., *Spatiotemporal relation between gap junctions and fascia adherens junctions during postnatal development of human ventricular myocardium*. *Circulation*, 1994. **90**(2): p. 713-25.
506. Dhein, S., K. Krusemann, and T. Schaefer, *Effects of the gap junction uncoupler palmitoleic acid on the activation and repolarization wavefronts in isolated rabbit hearts*. *Br J Pharmacol*, 1999. **128**(7): p. 1375-84.
507. Salameh, A. and S. Dhein, *Adrenergic control of cardiac gap junction function and expression*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2011. **383**(4): p. 331-46.
508. Severs, N.J., et al., *Gap junction alterations in human cardiac disease*. *Cardiovasc Res*, 2004. **62**(2): p. 368-77.
509. Kostin, S., et al., *Gap junction remodeling and altered connexin43 expression in the failing human heart*. *Mol Cell Biochem*, 2003. **242**(1-2): p. 135-44.
510. Kostin, S., et al., *Connexin 43 expression and distribution in compensated and decompensated cardiac hypertrophy in patients with aortic stenosis*. *Cardiovasc Res*, 2004. **62**(2): p. 426-36.
511. Salameh, A., et al., *The signal transduction cascade regulating the expression of the gap junction protein connexin43 by beta-adrenoceptors*. *Br J Pharmacol*, 2009. **158**(1): p. 198-208.
512. Ai, X. and S.M. Pogwizd, *Connexin 43 downregulation and dephosphorylation in nonischemic heart failure is associated with enhanced colocalized protein phosphatase type 2A*. *Circ Res*, 2005. **96**(1): p. 54-63.
513. Poelzing, S. and D.S. Rosenbaum, *Altered connexin43 expression produces arrhythmia substrate in heart failure*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004. **287**(4): p. H1762-70.
514. Ai, X., W. Zhao, and S.M. Pogwizd, *Connexin43 knockdown or overexpression modulates cell coupling in control and failing rabbit left ventricular myocytes*. *Cardiovascular Research*, 2010. **85**(4): p. 751-762.
515. Hood, A.R., X. Ai, and S.M. Pogwizd, *Regulation of cardiac gap junctions by protein phosphatases*. *J Mol Cell Cardiol*, 2017. **107**: p. 52-57.
516. Gutstein, D.E., et al., *Conduction slowing and sudden arrhythmic death in mice with cardiac-restricted inactivation of connexin43*. *Circ Res*, 2001. **88**(3): p. 333-9.
517. Nakagami, T., et al., *Generation of reentrant arrhythmias by dominant-negative inhibition of connexin43 in rat cultured myocyte monolayers*. *Cardiovasc Res*, 2008. **79**(1): p. 70-9.
518. Akar, F.G., et al., *Dynamic changes in conduction velocity and gap junction properties during development of pacing-induced heart failure*. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 2007. **293**(2): p. H1223-H1230.
519. Beardslee, M.A., et al., *Rapid turnover of connexin43 in the adult rat heart*. *Circ Res*, 1998. **83**(6): p. 629-35.
520. Glukhov, A.V., et al., *Conduction remodeling in human end-stage nonischemic left ventricular cardiomyopathy*. *Circulation*, 2012. **125**(15): p. 1835-47.

521. Krandycheva, V., et al., *Ventricular repolarization in a rat model of global heart failure*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2013. **40**(7): p. 431-7.
522. Nunez, J., et al., *Long-Term Potassium Monitoring and Dynamics in Heart Failure and Risk of Mortality*. Circulation, 2017.
523. Mirvis, D.M. and A.L. Goldberger, *Electrocardiografia*, in *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*, D.L. Mann, et al., Editors. 2015. p. 114.
524. Beltrami, C.A., et al., *The cellular basis of dilated cardiomyopathy in humans*. J Mol Cell Cardiol, 1995. **27**(1): p. 291-305.
525. Liuba, I. and F.E. Marchlinski, *The substrate and ablation of ventricular tachycardia in patients with nonischemic cardiomyopathy*. Circ J, 2013. **77**(8): p. 1957-66.
526. Bogun, F.M., et al., *Delayed-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic cardiomyopathy: utility for identifying the ventricular arrhythmia substrate*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(13): p. 1138-45.
527. de Bakker, J.M., et al., *Fractionated electrograms in dilated cardiomyopathy: origin and relation to abnormal conduction*. J Am Coll Cardiol, 1996. **27**(5): p. 1071-8.
528. Hsia, H.H. and F.E. Marchlinski, *Electrophysiology studies in patients with dilated cardiomyopathies*. Card Electrophysiol Rev, 2002. **6**(4): p. 472-81.
529. Hsia, H.H., D.J. Callans, and F.E. Marchlinski, *Characterization of endocardial electrophysiological substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic ventricular tachycardia*. Circulation, 2003. **108**(6): p. 704-10.
530. Kawara, T., et al., *Activation delay after premature stimulation in chronically diseased human myocardium relates to the architecture of interstitial fibrosis*. Circulation, 2001. **104**(25): p. 3069-75.
531. Anderson, K.P., et al., *Myocardial electrical propagation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. J Clin Invest, 1993. **92**(1): p. 122-40.
532. Shinbane, J.S., et al., *Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(4): p. 709-15.
533. Hoogendijk, M.G., et al., *ST segment elevation by current-to-load mismatch: an experimental and computational study*. Heart Rhythm, 2011. **8**(1): p. 111-8.
534. Miragoli, M., G. Gaudesius, and S. Rohr, *Electrotonic modulation of cardiac impulse conduction by myofibroblasts*. Circ Res, 2006. **98**(6): p. 801-10.
535. Tanaka, H., T.A. Matsuyama, and T. Takamatsu, *Towards an integrated understanding of cardiac arrhythmogenesis - Growing roles of experimental pathology*. Pathol Int, 2017. **67**(1): p. 8-16.
536. Zlochiver, S., et al., *Electrotonic myofibroblast-to-myocyte coupling increases propensity to reentrant arrhythmias in two-dimensional cardiac monolayers*. Biophys J, 2008. **95**(9): p. 4469-80.
537. Askar, S.F., et al., *Connexin43 silencing in myofibroblasts prevents arrhythmias in myocardial cultures: role of maximal diastolic potential*. Cardiovasc Res, 2012. **93**(3): p. 434-44.
538. Souders, C.A., S.L. Bowers, and T.A. Baudino, *Cardiac fibroblast: the renaissance cell*. Circ Res, 2009. **105**(12): p. 1164-76.
539. Chen, Z., et al., *Myocardial tissue characterization by cardiac magnetic resonance imaging using T1 mapping predicts ventricular arrhythmia in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy patients with implantable cardioverter-defibrillators*. Heart Rhythm, 2015. **12**(4): p. 792-801.
540. Puntmann, V.O., et al., *T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure*. JACC Cardiovasc Imaging, 2016. **9**(1): p. 40-50.
541. Dixon, J.A. and F.G. Spinale, *Large animal models of heart failure: a critical link in the translation of basic science to clinical practice*. Circ Heart Fail, 2009. **2**(3): p. 262-71.

542. Lou, Q., et al., *Right ventricular arrhythmogenesis in failing human heart: the role of conduction and repolarization remodeling*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012. **303**(12): p. H1426-34.
543. Barth, A.S., A. Kumordzie, and G.F. Tomaselli, *Orchestrated regulation of energy supply and energy expenditure: Transcriptional coexpression of metabolism, ion homeostasis, and sarcomeric genes in mammalian myocardium*. Heart Rhythm, 2016. **13**(5): p. 1131-9.
544. Han, C., et al., *Imaging cardiac activation sequence during ventricular tachycardia in a canine model of nonischemic heart failure*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015. **308**(2): p. H108-14.
545. Attin, M., R.E. Ideker, and S.M. Pogwizd, *Mechanistic insights into ventricular arrhythmias from mapping studies in humans*. Heart Rhythm, 2008. **5**(6 Suppl): p. S53-8.
546. Akar, F.G. and G.F. Tomaselli, *Conduction abnormalities in nonischemic dilated cardiomyopathy: basic mechanisms and arrhythmic consequences*. Trends Cardiovasc Med, 2005. **15**(7): p. 259-64.
547. Bartos, D.C., E. Grandi, and C.M. Ripplinger, *Ion Channels in the Heart*. Comprehensive Physiology, 2015. **5**(3): p. 1423-1464.
548. Efimov, I.R., V.P. Nikolski, and G. Salama, *Optical imaging of the heart*. Circ Res, 2004. **95**(1): p. 21-33.
549. Laughner, J.I., et al., *Processing and analysis of cardiac optical mapping data obtained with potentiometric dyes*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012. **303**(7): p. H753-65.
550. Quintanilla, J.G., et al., *KATP channel opening accelerates and stabilizes rotors in a swine heart model of ventricular fibrillation*. Cardiovasc Res, 2013. **99**(3): p. 576-85.
551. Lee, P., et al., *Low-Cost Optical Mapping Systems for Panoramic Imaging of Complex Arrhythmias and Drug-Action in Translational Heart Models*. Sci Rep, 2017. **7**: p. 43217.
552. Armstrong, P.W., et al., *Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure*. Circulation, 1986. **74**(5): p. 1075-84.
553. Wilson, J.R., et al., *Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects*. Circulation, 1987. **75**(4): p. 857-67.
554. Howard, R.J., G.W. Moe, and P.W. Armstrong, *Sequential echocardiographic-Doppler assessment of left ventricular remodeling and mitral regurgitation during evolving experimental heart failure*. Cardiovasc Res, 1991. **25**(6): p. 468-74.
555. Morgan, D.E., et al., *Evaluation of ventricular contractility indexes in the dog with left ventricular dysfunction induced by rapid atrial pacing*. J Am Coll Cardiol, 1989. **14**(2): p. 489-95; discussion 496-8.
556. Moe, G.W., et al., *Evaluation of indices of left ventricular contractility and relaxation in evolving canine experimental heart failure*. Cardiovasc Res, 1992. **26**(4): p. 362-6.
557. Moe, G.W., et al., *Early recovery from heart failure: insights into the pathogenesis of experimental chronic pacing-induced heart failure*. J Lab Clin Med, 1988. **112**(4): p. 426-32.
558. Tanaka, R., et al., *Effect of chronic supraventricular tachycardia on left ventricular function and structure in newborn pigs*. J Am Coll Cardiol, 1992. **20**(7): p. 1650-60.
559. Riegger, A.J. and G. Liebau, *The renin-angiotensin-aldosterone system, antidiuretic hormone and sympathetic nerve activity in an experimental model of congestive heart failure in the dog*. Clin Sci (Lond), 1982. **62**(5): p. 465-9.
560. Moe, G.W., et al., *Alterations in serum sodium in relation to atrial natriuretic factor and other neuroendocrine variables in experimental pacing-induced heart failure*. J Am Coll Cardiol, 1989. **13**(1): p. 173-9.
561. Shannon, R.P., et al., *Alterations in myocardial contractility in conscious dogs with dilated cardiomyopathy*. Am J Physiol, 1991. **260**(6 Pt 2): p. H1903-11.

562. Komamura, K., et al., *Exhaustion of Frank-Starling mechanism in conscious dogs with heart failure*. Am J Physiol, 1993. **265**(4 Pt 2): p. H1119-31.
563. Tomita, M., et al., *Changes in left ventricular volume, mass, and function during the development and regression of supraventricular tachycardia-induced cardiomyopathy. Disparity between recovery of systolic versus diastolic function*. Circulation, 1991. **83**(2): p. 635-44.
564. Komamura, K., et al., *Alterations in left ventricular diastolic function in conscious dogs with pacing-induced heart failure*. J Clin Invest, 1992. **89**(6): p. 1825-38.
565. Spinale, F.G., et al., *Relation between ventricular and myocyte function with tachycardia-induced cardiomyopathy*. Circ Res, 1992. **71**(1): p. 174-87.
566. Calderone, A., et al., *Dysfunction of the beta- and alpha-adrenergic systems in a model of congestive heart failure. The pacing-overdrive dog*. Circ Res, 1991. **69**(2): p. 332-43.
567. Spinale, F.G., et al., *Chronic supraventricular tachycardia causes ventricular dysfunction and subendocardial injury in swine*. Am J Physiol, 1990. **259**(1 Pt 2): p. H218-29.
568. Zellner, J.L., et al., *Alterations in myocyte shape and basement membrane attachment with tachycardia-induced heart failure*. Circ Res, 1991. **69**(3): p. 590-600.
569. Kajstura, J., et al., *The cellular basis of pacing-induced dilated cardiomyopathy. Myocyte cell loss and myocyte cellular reactive hypertrophy*. Circulation, 1995. **92**(8): p. 2306-17.
570. Spinale, F.G., et al., *Collagen remodeling and changes in LV function during development and recovery from supraventricular tachycardia*. Am J Physiol, 1991. **261**(2 Pt 2): p. H308-18.
571. Skrzypiec-Spring, M., et al., *Isolated heart perfusion according to Langendorff---still viable in the new millennium*. J Pharmacol Toxicol Methods, 2007. **55**(2): p. 113-26.
572. Zimmer, H.G., *The Isolated Perfused Heart and Its Pioneers*. News Physiol Sci, 1998. **13**: p. 203-210.
573. Fedorov, V.V., et al., *Application of blebbistatin as an excitation-contraction uncoupler for electrophysiologic study of rat and rabbit hearts*. Heart Rhythm, 2007. **4**(5): p. 619-26.
574. Brack, K.E., et al., *The mechanical uncoupler blebbistatin is associated with significant electrophysiological effects in the isolated rabbit heart*. Exp Physiol, 2013. **98**(5): p. 1009-27.
575. Swift, L.M., et al., *Properties of blebbistatin for cardiac optical mapping and other imaging applications*. Pflugers Arch, 2012. **464**(5): p. 503-12.
576. Laurita, K.R., et al., *Modulated dispersion explains changes in arrhythmia vulnerability during premature stimulation of the heart*. Circulation, 1998. **98**(24): p. 2774-80.
577. Laurita, K.R., S.D. Girouard, and D.S. Rosenbaum, *Modulation of ventricular repolarization by a premature stimulus. Role of epicardial dispersion of repolarization kinetics demonstrated by optical mapping of the intact guinea pig heart*. Circ Res, 1996. **79**(3): p. 493-503.
578. Baker, L.C., et al., *Enhanced dispersion of repolarization and refractoriness in transgenic mouse hearts promotes reentrant ventricular tachycardia*. Circ Res, 2000. **86**(4): p. 396-407.
579. Mironov, S.F., F.J. Vetter, and A.M. Pertsov, *Fluorescence imaging of cardiac propagation: spectral properties and filtering of optical action potentials*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. **291**(1): p. H327-35.
580. Glukhov, A.V., et al., *Transmural dispersion of repolarization in failing and nonfailing human ventricle*. Circ Res, 2010. **106**(5): p. 981-91.
581. Bayly, P.V., et al., *Estimation of conduction velocity vector fields from epicardial mapping data*. IEEE Trans Biomed Eng, 1998. **45**(5): p. 563-71.
582. Efimov, I.R., et al., *Optical mapping of repolarization and refractoriness from intact hearts*. Circulation, 1994. **90**(3): p. 1469-80.

583. Davis, C.S., *Statistical Methods for the Analysis of Repeated Measurements*. 2002: Springer-Verlang New York.
584. Harada, M., et al., *Rate-dependent shortening of action potential duration increases ventricular vulnerability in failing rabbit heart*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011. **300**(2): p. H565-73.
585. Wiegerinck, R.F., et al., *Transmural dispersion of refractoriness and conduction velocity is associated with heterogeneously reduced connexin43 in a rabbit model of heart failure*. *Heart Rhythm*, 2008. **5**(8): p. 1178-85.
586. Lacroix, D., et al., *Repolarization abnormalities and their arrhythmogenic consequences in porcine tachycardia-induced cardiomyopathy*. *Cardiovasc Res*, 2002. **54**(1): p. 42-50.
587. Cain, M.E., et al., *Changes in ventricular refractoriness after an extrastimulus: effects of prematurity, cycle length and procainamide*. *Am J Cardiol*, 1983. **52**(8): p. 996-1001.
588. Marchlinski, F.E., *Characterization of oscillations in ventricular refractoriness in man after an abrupt increment in heart rate*. *Circulation*, 1987. **75**(3): p. 550-6.
589. Vassallo JA, M.F., Cassidy DM, *Shortening of ventricular refractoriness with extrastimuli: role of the degree of prematurity and number of extrastimuli*. *J Electrophysiol*, 1988. **2**(3): p. 227-236.
590. Watanabe, T., et al., *Regional prolongation of ARI and altered restitution properties cause ventricular arrhythmia in heart failure*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002. **282**(1): p. H212-8.
591. Akar, F.G., et al., *Mechanisms underlying conduction slowing and arrhythmogenesis in nonischemic dilated cardiomyopathy*. *Circ Res*, 2004. **95**(7): p. 717-25.
592. Unverferth, D.V., et al., *Extent of myocardial fibrosis and cellular hypertrophy in dilated cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*, 1986. **57**(10): p. 816-20.
593. Obeyesekere, M.N., et al., *Left ventricular ejection fraction and absence of ACE inhibitor/angiotensin II receptor blocker predicts appropriate defibrillator therapy in the primary prevention population*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010. **33**(6): p. 696-704.
594. Wei, J., et al., *The effect of aldosterone antagonists for ventricular arrhythmia: a meta-analysis*. *Clin Cardiol*, 2010. **33**(9): p. 572-7.
595. Cleland, J.G., et al., *Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]*. *Eur Heart J*, 2006. **27**(16): p. 1928-32.
596. Stambler, B.S., et al., *Aldosterone blockade attenuates development of an electrophysiological substrate associated with ventricular tachyarrhythmias in heart failure*. *Heart Rhythm*, 2009. **6**(6): p. 776-83.
597. Pitt, B. and G.S. Pitt, *Added benefit of mineralocorticoid receptor blockade in the primary prevention of sudden cardiac death*. *Circulation*, 2007. **115**(23): p. 2976-82; discussion 2982.
598. Benitah, J.P. and G. Vassort, *Aldosterone upregulates Ca(2+) current in adult rat cardiomyocytes*. *Circ Res*, 1999. **85**(12): p. 1139-45.
599. Boixel, C., et al., *Aldosterone increases voltage-gated sodium current in ventricular myocytes*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006. **290**(6): p. H2257-66.
600. Benitah, J.P., et al., *Effects of aldosterone on transient outward K+ current density in rat ventricular myocytes*. *J Physiol*, 2001. **537**(Pt 1): p. 151-60.
601. Ouvrard-Pascaud, A., et al., *Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias*. *Circulation*, 2005. **111**(23): p. 3025-33.
602. Mills, R.W., S.M. Narayan, and A.D. McCulloch, *Mechanisms of conduction slowing during myocardial stretch by ventricular volume loading in the rabbit*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008. **295**(3): p. H1270-H1278.
603. Kohl, P., P.J. Cooper, and H. Holloway, *Effects of acute ventricular volume manipulation on in situ cardiomyocyte cell membrane configuration*. *Prog Biophys Mol Biol*, 2003. **82**(1-3): p. 221-7.

604. Pfeiffer, E.R., et al., *bbbCaveolae in ventricular myocytes are required for stretch-dependent conduction slowing*. J Mol Cell Cardiol, 2014. **76**: p. 265-74.
605. Clemo, H.F., B.S. Stambler, and C.M. Baumgarten, *Swelling-activated chloride current is persistently activated in ventricular myocytes from dogs with tachycardia-induced congestive heart failure*. Circ Res, 1999. **84**(2): p. 157-65.
606. Salameh, A., et al., *Opposing and synergistic effects of cyclic mechanical stretch and alpha- or beta-adrenergic stimulation on the cardiac gap junction protein Cx43*. Pharmacol Res, 2010. **62**(6): p. 506-13.
607. Mondry, A. and B. Swynghedauw, *Biological adaptation of the myocardium to chronic mechanical overload. Molecular determinants of the autonomic nervous system*. Eur Heart J, 1995. **16 Suppl I**: p. 64-73.
608. Zhou, Q., et al., *Carvedilol and its new analogs suppress arrhythmogenic store overload-induced Ca²⁺ release*. Nat Med, 2011. **17**(8): p. 1003-9.
609. Bryant, S.M., S.J. Shipsey, and G. Hart, *Regional differences in electrical and mechanical properties of myocytes from guinea-pig hearts with mild left ventricular hypertrophy*. Cardiovasc Res, 1997. **35**(2): p. 315-23.
610. Keung, E.C. and R.S. Aronson, *Non-uniform electrophysiological properties and electrotonic interaction in hypertrophied rat myocardium*. Circ Res, 1981. **49**(1): p. 150-8.
611. Pak, P.H., et al., *Repolarization abnormalities, arrhythmia and sudden death in canine tachycardia-induced cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(2): p. 576-84.
612. Yan, G.X., et al., *Ventricular hypertrophy amplifies transmural repolarization dispersion and induces early afterdepolarization*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. **281**(5): p. H1968-75.
613. Abraham, W.T., et al., *Hemodynamic Monitoring in Advanced Heart Failure: Results from the LAPTOP-HF Trial*. Journal of Cardiac Failure, 2016. **22**(11): p. 940.
614. Fukuta, H. and W.C. Little, *The cardiac cycle and the physiologic basis of left ventricular contraction, ejection, relaxation, and filling*. Heart Fail Clin, 2008. **4**(1): p. 1-11.
615. Eijsbouts, S.C., et al., *Synergistic action of atrial dilation and sodium channel blockade on conduction in rabbit atria*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2004. **15**(12): p. 1453-61.
616. Costanzo, M.R., et al., *Interventions Linked to Decreased Heart Failure Hospitalizations During Ambulatory Pulmonary Artery Pressure Monitoring*. JACC Heart Fail, 2016. **4**(5): p. 333-44.
617. Lillo-Castellano, J.M., et al., *Safety threshold of R-wave amplitudes in patients with implantable cardioverter defibrillator*. 2016. **102**(20): p. 1662-70.
618. Trantum-Jensen, J., et al., *Morphology of electrophysiologically identified junctions between Purkinje fibers and ventricular muscle in rabbit and pig hearts*. Circ Res, 1991. **69**(2): p. 429-37.
619. Vest A.R., H.F., *Afterload*. In: Anwaruddin S., Martin J., Stephens J., Askari A. (eds) *Cardiovascular Hemodynamics. Contemporary Cardiology*. Humana Press, Totowa, NJ 2013.
620. Wiegerinck, R.F., et al., *Larger cell size in rabbits with heart failure increases myocardial conduction velocity and QRS duration*. Circulation, 2006. **113**(6): p. 806-13.
621. Lancellotti, P., H.E. Kulbertus, and L.A. Pierard, *Predictors of rapid QRS widening in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction*. Am J Cardiol, 2004. **93**(11): p. 1410-2, a9.
622. Forsgren, S., et al., *The conduction system in the human heart at midgestation--immunohistochemical demonstration of the intermediate filament protein skeleton*. Histochemistry, 1982. **75**(1): p. 43-52.
623. Garcia-Bustos, V. and R. Sebastian, *A quantitative structural and morphometric analysis of the Purkinje network and the Purkinje-myocardial junctions in pig hearts*. 2017. **230**(5): p. 664-678.

Bibliografía

624. Bharati, S., et al., *The conduction system of the swine heart*. Chest, 1991. **100**(1): p. 207-12.
625. Coronel, R., et al., *Dispersion of repolarization and arrhythmogenesis*. Heart Rhythm, 2009. **6**(4): p. 537-43.

Apéndice

Películas 1 a 3

Ejemplo representativo de la variabilidad intra-sujeto en la inducción de arritmias bajo las condiciones de medio adrenérgico acidificado y presión intraventricular alta, estimulando con una longitud de ciclo de 300ms y un S2 10ms por encima del periodo refractario efectivo. Se muestra el último latido estimulado (S2) y el primer latido de la taquicardia inducida (en caso de inducción), de intentos consecutivos en un corazón control bajo las mismas condiciones. La inducibilidad varió desde una puntuación de 0, es decir sin arritmias (Película 1), hasta 8 puntos, que corresponde a la inducción de fibrilación ventricular (Película 3), incluyendo una puntuación intermedia de 2 puntos, correspondiente a una pareja ventricular (Película 2). No se observaron diferencias en la propagación o repolarización de las ondas S2 en la zona analizada (3x3 cm). Desde el punto de vista de la reentrada, se cree que los pequeños cambios observados en la orientación del frente de activación y en la velocidad de las áreas periféricas de la zona filmada (Figura 56), pueden haber modificado el tiempo de llegada del S2 a teóricas líneas de bloqueo, localizadas fuera del campo de visión, condicionando una reentrada, o solamente la extinción de la activación[625].

Película 1. Puntuación 0 (sin arritmias) en intento de inducción de un corazón control bajo medio adrenérgico acidificado y presión intraventricular alta.

Película 2. Puntuación 2 (pareja ventricular) en intento de inducción de un corazón control bajo medio adrenérgico acidificado y presión intraventricular alta.

Película 3. Puntuación 8 (fibrilación ventricular) en intento de inducción de un corazón control bajo medio adrenérgico acidificado y presión intraventricular alta.

Disponibles en línea: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.05.017>.

Murcia, 2018

