

ARTÍCULO DE REVISIÓN

EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA RANOLAZINA ANTE EL ESTIRAMIENTO CARDIACO

ELECTROPHYSIOLOGICAL EFFECTS OF RANOLAZINE ON MYOCARDIAL STRETCH

Solera Madrigal, Javier¹; Buján Murillo, Sebastián²; Solera Andara, Danilo³; Moya Muñoz, Javier⁴ y Acuña Navas, Alejandro⁵

¹ Investigador independiente, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0105-0512>.

Correo: javisolera17@gmail.com

² Hospital San Juan de Dios, Servicio de Emergencias, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1440-4674>. Correo: sebas11bm@hotmail.com

³ Hospital Cima, Anestesiología, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8984-2831>.

Correo: danilosolera@yahoo.com

⁴ Investigador independiente, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3807-5943>.

Correo: javier.moya.munoz@gmail.com

⁵ Investigador independiente, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4181-6682>. Correo:

aleacua15@gmail.com

Resumen: en condiciones fisiológicas, el estiramiento de las fibras miocárdicas ayuda a mantener el gasto cardíaco en cifras óptimas para una adecuada perfusión tisular. Sin embargo, existen patologías como la cardiomiopatía dilatada en las que se dan anomalías mecánicas y electrofisiológicas debido a un estiramiento miocárdico patológico, con la capacidad de generar arritmias cardíacas de tipo fibrilación atrial y ventricular. Ante esto, se ha visto que la ranolazina es capaz de generar un efecto protector ante el estiramiento miocárdico debido a su acción sobre los canales de Na⁺ tardíos, la corriente rectificadora tardía rápida de K⁺ (IKr) y el intercambiador Na⁺/Ca²⁺ (NCX). **Objetivos:** informar sobre los efectos producidos por la ranolazina sobre la refractariedad del músculo cardíaco ante el estiramiento miocárdico y cómo esto evitaría la generación de post-despolarizaciones y el desarrollo de arritmias cardíacas. **Métodos:** se buscaron artículos apropiados en MEDLINE/PubMED y EMBASE, utilizando una estrategia de búsqueda MeSH (Medical Subject Headings), además se incluyeron libros de referencia que tuvieran relación con el sistema cardiovascular. **Conclusiones:** ante situaciones que produzcan un estiramiento anómalo de las fibras miocárdicas, la

ranolazina podría considerarse como una opción terapéutica como agente antiarrítmico, aparte de sus ya conocidos atributos antianginosos, ya que posee la capacidad de incrementar el período refractario efectivo de los miocitos, disminuyendo la generación de potenciales de acción posdespolarización.

Palabras clave: ranolazina, electrofisiología, cardiomiopatía dilatada, fibrilación atrial, fibrilación ventricular. Fuente: DeCS, BIREME.

Recibido: 23 Enero 2020. Aceptado: 16 Marzo 2020. Publicado: 28 Abril 2020.

Abstract: At physiologic conditions, the stretching of myocardial fibers helps maintain an optimal cardiac output for an adequate tissue perfusion. However, there are pathologies, such as dilated cardiomyopathy, in which electrophysiological and mechanical anomalies are generated by a pathological myocardial stretch and are capable of developing cardiac arrhythmias such as atrial and ventricular fibrillation. Therefore, it has been seen that ranolazine is capable of generating a protective effect before myocardial stretch due to its action on late Na⁺ channels, on fast-delayed rectifying K⁺ current (IKr), and on the Na⁺/Ca²⁺ exchanger (NCX).

Objectives: to inform about the effects produced by the ranolazine over the cardiac muscle refractoriness before myocardial stretch and how this would avoid the generation of post-depolarizations and the development of cardiac arrhythmias. **Methods:** papers were searched on MEDLINE®/PubMed® and EMBASE®, using a MeSH strategy (Medical Subject Headings), and books of reference related to the cardiovascular system were included as well. **Conclusions:** encountering situations that produce an abnormal myocardial fiber stretch, the ranolazine could be considered as an antiarrhythmic therapeutic option, beside its well known antianginal attributes, due to its capacity of increasing the effective refractory period of myocytes, decreasing the generation of postdepolarization action potentials.

Key words: ranolazine, electrophysiology, cardiomyopathy dilated, atrial fibrillation, ventricular fibrillation. Source: DeCS, BIREME.

INTRODUCCIÓN

Al generarse un estiramiento en las fibras miocárdicas se producen cambios tanto mecánicos como electrofisiológicos en el corazón. Dichas alteraciones poseen un papel fundamental en el mantenimiento del gasto cardíaco en condiciones óptimas (1, 2). Sin embargo, la dilatación continua podría generar una serie de efectos secundarios no tan deseados, en especial, arritmias cardíacas como la fibrilación atrial y la fibrilación ventricular (3-8).

Ahora bien, las variaciones mecánicas fisiológicas se desarrollan por causa de un mecanismo denominado Mecanismo de *Frank-Starling* (MFS), el cual establece que entre más se dilate el músculo

cardíaco durante el llenado, mayor es la fuerza de contracción y mayor la cantidad de sangre eyectada hacia la aorta (1, 2, 9, 10). Además de esto, se genera un mecanismo, no del todo claro, llamado respuesta de fuerza lenta (RFL). Este ayuda a que el llenado diastólico regule la contractilidad cardíaca y consiste en un incremento en la fuerza de contracción inducido por llenado o estiramiento de unos 5-15 minutos posterior al MFS (1, 2, 5, 7, 11). Por esto, el estiramiento desarrolla un incremento bifásico en la fuerza constituido por el MFS (1ra fase) y la RFL (2da fase) (5).

Los efectos electrofisiológicos del estiramiento cardíaco se han visto relacionados con el

desarrollo de arritmias, ya que un aumento en el llenado desencadena un acortamiento del período refractario a nivel del sistema de conducción, una disminución en la duración de los potenciales de acción, la despolarización de los potenciales en reposo y la generación de posdespolarizaciones (3, 4, 6, 8, 12, 17). Entonces, pacientes con una patología en la cual exista un estiramiento constante de las fibras miocárdicas, como lo es la cardiomiopatía dilatada serían más propensos a presentar arritmias (6, 8, 12).

Ahora bien, la ranolazina es un agente utilizado en la angina de pecho para reducir la sintomatología producida por la isquemia miocárdica (18, 19). Igualmente, a este agente se le ha relacionado con el desarrollo de efectos protectores ante arritmias cardíacas como lo son la fibrilación atrial y la fibrilación ventricular (3, 18, 20–24). Sus acciones se centran en la inhibición de los canales de Na⁺ tardíos y la corriente rectificadora tardía rápida de K⁺ (IKr) principalmente, los cuales están alterados con la expansión anormal de las fibras miocárdicas (3, 7, 23, 24).

En el presente trabajo se exponen los efectos electrofisiológicos protectores que ofrece la ranolazina ante la extensión anormal de las fibras miocárdicas.

OBJETIVOS

Informar sobre los efectos producidos por la ranolazina sobre la refractariedad del músculo cardíaco ante el estiramiento miocárdico y cómo esto evitaría la generación de post-despolarizaciones y el desarrollo de arritmias cardíacas.

MÉTODOS Y MATERIALES

Para la realización de este trabajo de carácter descriptivo se buscaron artículos apropiados en MEDLINE®/PubMed® y EMBASE®, utilizando una estrategia de búsqueda MeSH (Medical Subject Headings). Los términos buscados fueron (“Ranolazina”) Y (“Electrofisiología” O “Estiramiento miocárdico” O “Feedback mecanoeléctrico” O “Período refractario” O

“Cardiomiopatía dilatada” O “Fibrilación atrial” O “Fibrilación ventricular”) Y (“Revisión bibliográfica” O “Revisión sistemática” O “Ensayo clínico randomizado”). Además, luego de una seria indagación, se incluyeron libros de referencia que tuvieran relación con el sistema cardiovascular. La búsqueda se llevó a cabo entre Julio y Setiembre del 2019. Los criterios de inclusión fueron: 1) documento publicado en inglés; 2) estudios en modelos animales sometidos a estiramiento miocárdico; 3) estudios en pacientes con diagnóstico de cardiomiopatía dilatada, fibrilación atrial o fibrilación auricular; 4) comparación entre ranolazina y placebo; 5) comparación entre ranolazina y agentes antianginosos; 6) revisión bibliográfica, revisión sistemática o ensayo clínico randomizado; 7) estudios con una muestra de al menos 100 individuos; 8) publicaciones posteriores al año 1999 (se incluyeron ciertos artículos científicos de años previos para reforzar algunos argumentos propuestos ya que no se disponía de bibliografía más actualizada). Por otro lado, los criterios de exclusión se basaron en: 1) estudios observacionales; 2) estudios que comparasen ranolazina con combinaciones de dos o más medicamentos. La inclusión de los artículos en el presente trabajo se dio posterior a un análisis del texto completo y de los resúmenes de las publicaciones seleccionadas. Mediante un consenso, se lograron solventar discrepancias.

Una primera revisión de la literatura llevó a una recopilación de 103 trabajos. Luego de una segunda evaluación del título y del resumen, se consideraron 61 estudios para la lectura completa del texto. Al corroborar los criterios de inclusión y exclusión, se excluyeron 7 publicaciones, por lo que fueron 55 artículos los que pasaron a formar parte del presente trabajo. Además, se incluyeron 8 libros de referencia, los cuales tenían relación con el sistema cardiovascular.

MODIFICACIONES EN LAS FIBRAS MIOCÁRDICAS DURANTE EL ESTIRAMIENTO

La dilatación miocárdica tiene la capacidad de generar un fenómeno conocido como *feedback mecanoeléctrico* (25–28), el cual interrelaciona los

factores mecánicos con los componentes eléctricos, y que, además, se ha visto relacionado con la aparición de arritmias (29-31). Consiste en una respuesta al estímulo mecánico producido por el estiramiento, trasladando así energía mecánica a una señal electroquímica (29).

CAMBIOS MECÁNICOS

En condiciones fisiológicas, la alteración de la precarga es un mecanismo relevante, puesto que el ventrículo modifica su fuerza de contracción y, consecuentemente, su volumen sistólico (1, 2). Cuando el retorno venoso aumenta, también lo hace el llenado ventricular (32). Este estiramiento de los miocitos causa un incremento en la generación de fuerza, lo que le permite al corazón aumentar su volumen sistólico (14, 15). El concepto descrito anteriormente recibe el nombre de Mecanismo de *Frank-Starling* (MFS).

El efecto que se observa durante la fase de llenado diastólico genera un incremento en la fuerza contráctil, que se traduce en un aumento del gasto cardíaco. Esta característica es intrínseca del miocito cardíaco a causa de una mayor sensibilidad al Ca^{2+} (11, 12). Al mismo tiempo, las cadenas de actina y miosina incrementan sus enlaces y se genera un contacto óptimo entre ellas, potenciando así aún más la fuerza de contracción (1).

Posterior al MFS, existe incremento más lento de la fuerza contráctil que se genera durante unos 5-15 minutos, llamada la *Respuesta de Fuerza Lenta* (RFL) (5, 7, 11). Por lo tanto, la dilatación desencadena un incremento bifásico de la fuerza contráctil, con una primera fase comprendida por el MFS y una segunda fase por la RFL.

Cabe destacar que la extensión de la pared del atrio derecho intensifica directamente la frecuencia cardíaca en un 10% a 20%, lo cual también promueve una mayor eyección en la cantidad de sangre por minuto (1).

CAMBIOS ELECTROFISIOLÓGICOS

La dilatación genera un aumento en el flujo de Na^+ hacia el interior de los miocitos y activa la bomba

Na^+/H^+ y una modificación en reverso del intercambiador sodio-calcio (*sodium-calcium exchanger*, NCX) (3, 33, 35).

Distintos mecanismos contribuyen con el desencadenamiento de modificaciones electrofisiológicas. Por ejemplo, se genera un acortamiento de los períodos refractarios (6, 36, 37). El período refractario normal del ventrículo es de 0.25 a 0.30 segundos y, habitualmente, evita que un nuevo potencial de acción se genere en una fibra excitable si esta aún posee una membrana despolarizada debido al potencial de acción precedente (1, 2). Poco después de iniciado el potencial de acción, los canales de Na^+ y Ca^{2+} se inactivan y ninguna señal excitatoria aplicada a estos canales va a permitir su activación (2, 4, 38). Hay un período refractario relativo de unos 0.05 segundos durante el cual el músculo resulta más difícil de activar de lo normal. No obstante, esto no impide que una señal excitatoria más fuerte desencadene un potencial de acción. El período refractario del músculo atrial es mucho más corto que el del ventrículo, de unos 0.15 segundos (1).

También, se observa una disminución en la duración de los potenciales de acción (39). Normalmente, el potencial de acción del tejido miocárdico dura 0.2 segundos aproximadamente y se divide en 5 fases (Ver Tabla No. 1) (1, 2, 40). En la fase 0 la célula cardíaca estimulada se despolariza y el *Potencial de Membrana* (PM) se vuelve más positivo, gracias a la acción de canales rápidos de Na^+ activados por voltaje ($Nav1.5$). También interviene en menor proporción el NCX en su modo inverso. Al mismo tiempo, disminuye la conductancia de K^+ (41). En la fase 1, la corriente rápida de entrada de Na^+ (I_{Na}) cesa cuando se aproxima al potencial de equilibrio para el Na^+ (+30 mV). La célula inicia su repolarización al activarse canales de K^+ especiales (*transient outward*, I_{to}), que son dependientes de tiempo y voltaje. Luego, debido al gran aumento de una conductancia de Ca^{2+} hacia el interior de la célula, la repolarización se retrasa y el potencial de acción (PA) alcanza la fase 2 de meseta. Este movimiento interno de Ca^{2+} es por los canales de Ca^{2+} tipo L



(LTCC) y mantiene la meseta contra la acción repolarizante de unos canales lentos de K^+ de rectificación tardía (corriente I_{Ks}).

Tabla No. 1. Fases del potencial de acción del músculo cardíaco.

Fase	Características	Canales y corrientes implicados
0	Despolarización; apertura de canales rápidos de Na^+	-Nav1.5 -NCX
1	Repolarización inicial; cierre de canales rápidos de Na^+	- I_{Na} - I_{to}
2	Meseta; apertura de canales de Ca^{2+} y cierre de canales de K^+	-LTCC - I_{Ks} -NXC - I_{Kur}
3	Despolarización rápida; cierre de canales de Ca^{2+} y apertura lenta de canales de K^+	- I_{Ks} - I_{Kr} - I_{K1} -LTCC
4	Potencial de membrana en reposo	- I_{Ks} - I_{Kr} - I_{K1}

Ver descripción en el texto.

Además, el NXC actúa de modo normal, ayudando a mantener una fase tardía de meseta (42). Adicionalmente, una corriente ultrarrápida de K^+ de rectificación tardía (I_{Kur}) contribuye a la repolarización en el atrio, pero no en el ventrículo (43, 44).

La repolarización rápida (fase 3) ocurre cuando se activan canales de K^+ lentos de rectificación tardía (corriente I_{Ks}), rápidos de rectificación tardía (corriente I_{Kr}) y de rectificación interna (corriente I_{K1}), y los LTCC se cierran. Finalmente, en la fase 4, las corrientes I_{Ks} y I_{Kr} cesan cuando el PM alcanza unos -85 mV, pero la I_{K1} permanece activa y

mantiene el PM en unos -90 mV (en reposo), acercándose al potencial de equilibrio del K^+ (-96 mV) (1, 2, 40, 43, 45, 46).

Análogamente, otro mecanismo que genera cambios electrofisiológicos es el de la despolarización de los potenciales en reposo (3, 4, 6). El potencial de membrana de “alta respuesta” del tejido cardíaco, diferente al sistema de conducción, no presenta automaticidad normalmente, ya que se caracteriza por tener un verdadero potencial de membrana en reposo que no sufre despolarización espontánea. Si los Nav1.5 que son responsables de la despolarización rápida durante la fase 0 se bloquean de manera farmacológica o se inactivan por despolarización causada por hipoxia celular, la inclinación y la amplitud de la fase 0 disminuirían significativamente (47). Estas células podrían presentar despolarizaciones espontáneas durante la fase 4 (47, 48). Esta automaticidad anormal puede resultar en generación de potenciales de membrana espontáneos y, como consecuencia, producir arritmias (2,49).

Por último, se da la generación de posdespolarizaciones (6, 15, 35, 39). Los miocitos pueden sufrir despolarizaciones espontáneas en fase 3 o en fase 4 temprana, estimulando potenciales de acción anómalos. Estas despolarizaciones espontáneas (posdespolarizaciones), con la magnitud suficiente, pueden activar potenciales de acción y resultar en arritmia. Posdespolarizaciones tempranas ocurren durante la fase 3 y son más propensas a ocurrir cuando los potenciales de acción son de larga duración. Debido a que estas posdespolarizaciones suceden al momento en el cual los Nav1.5 están aún inactivados, la entrada de Ca^{2+} lleva a cabo la corriente de despolarización (2, 47).

También se han visto mecanismos que condicionan el aumento del flujo de Na^+ al interior celular, permiten la estimulación de canales activados por estiramiento de permeabilidad no selectiva, la activación mecánica del intercambiador Na^+/H^+ , entre otros (7, 11, 33, 47).



ESTIRAMIENTO ANÓMALO DE FIBRAS MIOCÁRDICAS: CARDIOMIOPATÍA DILATADA

Si bien es cierto que existen condiciones fisiológicas en las cuales la dilatación de las fibras miocárdicas proporciona una mayor fuerza de contracción e incremento del gasto cardíaco, también hay patologías en las que la extensión excesiva genera una disminución en la fuerza contráctil y una mayor tendencia arritmogénica.

La cardiomiopatía dilatada se caracteriza por una dilatación y alteración en la contracción de uno o ambos ventrículos (8, 50). El estiramiento puede llegar a ser severo y acompañarse de un incremento de la masa cardíaca total. Los pacientes afectados, además de tener disminución de la función sistólica y posible insuficiencia cardíaca, son propensos a manifestar arritmias atriales y/o ventriculares, con consecuente fatalidad (51).

Para su diagnóstico se requiere la presencia de dilatación y contracción afectada del ventrículo izquierdo o ambos. Es decir, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo <40% o un acortamiento fraccional menor al 25% (52-54). La enfermedad es considerada idiopática si causas primarias y secundarias de enfermedad cardíaca (miocarditis y enfermedad arterial coronaria) son excluidas.

Existe un espectro de la cardiomiopatía dilatada, en donde están implicados cambios genéticos y, de esta manera, se incluye dentro de la categoría de cardiomiopatía dilatada familiar (12, 55). Algunos de estos genes afectados incluyen disfunción de canales iónicos que pueden estar relacionados con las arritmias.

Se sabe que pacientes con cardiomiopatía dilatada y con antecedente de cardiopatía isquémica presentan fibrosis en la pared del corazón y que esto proporciona la aparición de arritmias (13). Del mismo modo, hay estudios que describen la presencia de fibrosis en la pared miocárdica de pacientes con cardiomiopatía dilatada no isquémica que también incrementan los casos de arritmias atriales y ventriculares, así como una

incidencia de 4-5 veces más de muerte súbita (14, 56). Con la fibrosis existen mecanismos de reentrada de la conducción eléctrica que se encuentran más excitables, hay un incremento del tiempo de activación transmural y un índice de frecuencia de activación mayor (14, 57).

ARRITMIAS CARDIACAS FIBRILACIÓN VENTRICULAR

La fibrilación ventricular es el resultado de impulsos cardíacos que se han descontrolado dentro del músculo ventricular y que van estimulando sucesivamente a distintas porciones de este, reexcitando el mismo músculo ventricular una y otra vez, sin cesar (58, 59). Por causa de este mecanismo, no se generan contracciones coordinadas en todo el músculo ventricular, ya que las cámaras ventriculares ni se dilatan ni se contraen correctamente (1, 2, 16, 58, 59). Al no producir una contracción eficiente, disminuye el volumen sistólico y los tejidos corporales no se encuentran perfundidos correctamente, llegando a la fatalidad.

FENÓMENO DE REENTRADA

En la fibrilación ventricular se genera un estímulo lo suficientemente fuerte como para desencadenar un potencial de acción, aún estando en período refractario. Hay tres condiciones que pueden generar este mecanismo (1).

Primera, si en el recorrido que hace el impulso hay una gran distancia entre el principio del estímulo y el final, puede que, al llegar un nuevo estímulo, la porción que debería de estar en período refractario absoluto se encuentre en un período refractario relativo o, incluso, estar en un estado de reposo. Esto se ve en patologías que predisponen a un mayor tamaño ventricular como la cardiomiopatía dilatada (6, 8, 52, 53).

Segunda, si la longitud del recorrido es constante pero la velocidad de conducción disminuye, podría ser lo suficiente como para que un segundo estímulo llegue antes de terminar el primero. Esto es característico de bloqueos del sistema de conducción, infarto de miocardio o hiperpotasemia, entre otros.

Tercera, si el período refractario se acorta, el impulso podría continuar excitando las fibras miocárdicas, generando potenciales de acción. Ocurre comúnmente con el uso de algunos agentes como la epinefrina, o posterior al estímulo eléctrico continuo repetitivo (Ver Tabla No. 2).

Tabla No. 2. Relación entre mecanismos del fenómeno de reentrada y patologías.

Mecanismo	Patología relacionada
Sistema de conducción alargado	-Cardiomiopatía dilatada
Velocidad de conducción reducida	-Bloqueo del sistema de Purkinje -Isquemia del miocardio -Hiperpotasemia
Período refractario disminuido	-Drogas -Estimulación eléctrica repetitiva

FIBRILACIÓN ATRIAL

Es relevante recordar que el músculo del atrio está separado de aquel del ventrículo por tejido fibroso, y que solo se comunican mediante el nodo A-V. Es por esto que una fibrilación atrial puede ser aislada de afectación ventricular y viceversa (1, 2, 40).

El mecanismo de la fibrilación atrial es idéntico a aquel de la fibrilación ventricular, excepto que el proceso ocurre solamente en el músculo atrial, aislado del ventrículo (17, 60).

Una causa muy frecuente de fibrilación atrial es el aumento de tamaño del atrio, visto en patologías valvulares o insuficiencia cardíaca (17, 60). La dilatación del atrio condiciona un alargamiento del sistema de conducción, así como un aletargamiento en la conducción, lo que predispone a la fibrilación (1, 2, 5, 6, 8).

Al igual que en la fibrilación ventricular, en la atrial tampoco existe una contracción efectiva del

músculo cardíaco. Sin embargo, la contracción del ventrículo se mantiene, por lo que la fatalidad de la fibrilación atrial es menor comparándola con la fibrilación ventricular.

RANOLAZINA

La ranolazina es un medicamento que pertenece al grupo de agentes antianginosos (53). Ejerce efectos antianginosos y antiisquémicos, sin cambiar parámetros hemodinámicos, como lo son la frecuencia cardíaca y la presión arterial. A niveles terapéuticos (2–8 µM/l), la ranolazina inhibe la fase tardía de los canales de Na⁺ tardíos del potencial de acción en miocitos cardíacos isquémicos durante la fase de repolarización, reduciendo así las concentraciones de Na⁺ intracelular. Con esto también se consigue la salida de Ca²⁺ por medio del NCX. La disminución del Ca²⁺ intracelular reduce la tensión ventricular y el consumo de oxígeno. En concentraciones más altas (11.5-14.4 µM/l), la ranolazina inhibe la IKr, prolongando así la duración del potencial de acción miocárdico y el alargamiento del intervalo QT, lo que eventualmente puede generar arritmias (3).

ACCIÓN ANTE EL ESTIRAMIENTO DE FIBRAS MIOCÁRDICAS

Hay estudios que describen la relación que tiene la ranolazina con la disminución en la frecuencia de las contracciones, incluso describen su capacidad de inhibir la inducción de fibrilación ventricular cuando existe un estiramiento mecánico de las fibras miocárdicas (3). También, este fármaco es capaz de incrementar el período refractario efectivo, el cual comprende el tiempo en milisegundos desde el inicio del potencial de acción y el momento de ese potencial de acción en el cual es capaz de generarse una nueva respuesta contráctil debido a un extraestímulo. Durante este tiempo, no es posible generar una respuesta lo suficientemente potente para un nuevo potencial de acción (las fibras miocárdicas son refractarias a ese estímulo debido a la incapacidad de activación de los canales iónicos responsables de la generación de un nuevo potencial de acción). Al aumentar el período refractario, disminuye la posibilidad de que se creen potenciales de acción



posdespolarización y la capacidad arritmogénica **(21)**. La prolongación de la refractariedad más allá de la repolarización del potencial de acción protege el miocardio ante excitación prematura durante la ventana de vulnerabilidad **(21)**. Esta asociación es consistente con el hecho de que la ranolazina lentifica la recuperación de los canales de Na⁺ tardíos de la inactivación **(61, 62)**. Con el aletargo en la recuperación de estos canales se podría estar ante un efecto antifibrilatorio.

La inhibición de la IKr también prolonga la refractariedad y estos efectos se han reportado como mayores que la prolongación del intervalo QT o la duración del potencial de acción, los cuales normalmente serían arritmogénicos **(3, 61, 62)**.

La prevención de la inducción de fibrilación ventricular en corazones normales e insuficientes por la ranolazina se da al prolongar la recuperación de los canales de Na⁺. Se ha descrito que su efecto podría ser mayor en concentraciones supratrapeúticas, aún en modelos de arritmias inducidas por drogas, pero existiría un mayor riesgo de efectos adversos a concentraciones mayores que las indicadas **(21)**.

Debido a que la dilatación cardíaca provoca la entrada en exceso de Ca²⁺ por la acción del NCX (activado por el aumento de Na⁺ intracelular), se favorece una aparición de posdespolarizaciones y también se modifica el potencial de acción. La ranolazina inhibe el NCX y reduce los cambios electrofisiológicos producidos por el estiramiento del músculo.

Cabe mencionar que otro posible mecanismo implicado en los efectos de la ranolazina podría estar relacionado con su afinidad hacia los receptores betaadrenérgicos y su acción antagonista **(63)**. Al bloquear estos receptores se ha visto una disminución en el resultado de la aceleración de la fibrilación ventricular producido por el estiramiento mecánico **(44)**.

CONCLUSIONES

El músculo cardíaco se ve afectado en condiciones de extensión anómala de las fibras, como se presenta en la cardiomiopatía dilatada, aumentando la producción de arritmias cardíacas de tipo fibrilación atrial y fibrilación ventricular.

Gracias a su acción sobre los canales de Na⁺ tardíos, la IKr y el NCX, la ranolazina puede inhibir los efectos del estiramiento patológico y disminuir la incidencia de fibrilación atrial y fibrilación ventricular. El fármaco en discusión posee la capacidad de incrementar el período refractario efectivo de las células miocárdicas, lo cual disminuye la generación de potenciales de acción posdespolarización.

A parte de ser utilizado como agente antianginoso, la ranolazina podría ser una opción farmacológica para ser empleada como agente antiarrítmico.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No se recibió financiamiento para esta publicación de parte de alguna institución, los autores la financiaron.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hall, J. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. 109-129.
2. Klabunde R. Cardiovascular physiology concepts. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 64-92.
3. Chorro FJ, Del Canto I, Brines L, Such-Miquel L, Calvo C, Soler C, et al. Ranolazine Attenuates the Electrophysiological Effects of Myocardial Stretch in Langendorff-Perfused Rabbit Hearts. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015 Jul 3; 29(3): 231-241.
4. Calkins H, Maughan WL, Weisman HF, Sugiura S, Sagawa K, Levine JH. Effect of acute volume load on refractoriness and arrhythmia development in isolated, chronically infarcted canine hearts. *Circulation.* 1989 Mar; 79(3): 687-697.
5. Kocksämper J, Von Lewinski D, Khafaga M, Elgner A, Grimm M, Eschenhagen T, et al. The slow force response to stretch in atrial and ventricular myocardium from human heart: functional relevance



- and subcellular mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol.* 2008 Jul; 97(2-3): 250-267.
6. Ravelli F, Allessie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation.* 1997 Sep 2; 96(5): 1686-1695.
 7. Cingolani HE, Chiappe GE, Ennis IL, Morgan PG, Alvarez BV, Casey JR, et al. Influence of Na⁺-independent Cl⁻-HCO₃⁻ Exchange on the Slow Force Response to myocardial stretch. *Circ Res.* 2003 Nov 28; 93(11): 1082-1088.
 8. Luk A, Ahn E, Soor GS, Butany J. Dilated cardiomyopathy: a review. *J Clin Pathol.* 2009 Mar; 62(3): 219-225.
 9. Sequeira V, Van der Velden J. Historical perspective on heart function: the Frank-Starling Law. *Biophys Rev.* 2015 Dec; 7(4): 421-447.
 10. Chaui-Berlinck JG, Monteiro L. Frank-Starling mechanism and short-term adjustment of cardiac flow. *J Exp Biol.* 2017 Dec 1; 220(Pt 23): 4391-4398.
 11. Luers C, Fialka F, Elgner A, Zhu D, Kockskämper J, Von Lewinski D, et al. Stretch-dependent modulation of [Na⁺]_i, [Ca²⁺]_i, and pHi in rabbit myocardium--a mechanism for the slow force response. *Cardiovasc Res.* 2005 Dec 1; 68(3): 454-463.
 12. Peters S, Kumar S, Elliott P, Kalman JM, Fatkin D. Arrhythmic Genotypes in Familial Dilated Cardiomyopathy: Implications for Genetic Testing and Clinical Management. *Heart Lung Circ.* 2019 Jan; 28(1): 31-38.
 13. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000 Apr 13; 342(15): 1077-1084.
 14. Balaban G, Halliday BP, Mendonca Costa C, Bai W, Porter B, Rinaldi CA, et al. Fibrosis Microstructure Modulates Reentry in Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy: Insights From Imaged Guided 2D Computational Modeling. *Front Physiol.* 2018 Dec 19; 9:1832.
 15. Youm JB, Han J, Kim N, Zhang Y-H, Kim E, Leem CH, et al. Role of Stretch-activated Channels in the Heart: Action Potential and Ca²⁺ Transients. In: Kamkin A, Kiseleva I. (eds). *Mechanosensitivity in Cells and Tissues.* Moscow: Academia; 2005. 141-167.
 16. Jalife J. Dynamics and Molecular Mechanisms of Ventricular Fibrillation in Structurally Normal Hearts. *Card Electrophysiol Clin.* 2016 Sep; 8(3): 601-612.
 17. Shamloo AS, Dagues N, Arya A, Hindricks G. Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom J Intern Med.* 2019 Jun 1 1; 57(2): 99-109.
 18. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli L, Hedgepeth CM, et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation.* 2007 Oct 9; 116(15): 1647-1652.
 19. Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Manolis AJ, et al. Anti-anginal drugs: Systematic review and clinical implications. *Int J Cardiol.* 2019 May 15; 283:55-63.
 20. Pulford BR, Kluger J. Ranolazine Therapy in Cardiac Arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016 Sep; 39(9): 1006-1015.
 21. Frommeyer G, Rajamani S, Grundmann F, Stypmann J, Osada N, Breithardt G, et al. New insights into the beneficial electrophysiologic profile of ranolazine in heart failure: prevention of ventricular fibrillation with increased postrepolarization refractoriness and without drug-induced proarrhythmia. *J Card Fail.* 2012 Dec; 18(12): 939-949.
 22. Bunch TJ, Mahapatra S, Murdock D, Molden J, Weiss JP, May HT, et al. Ranolazine reduces ventricular tachycardia burden and ICD shocks in patients with drug-refractory ICD shocks. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011 Dec; 34(12): 1600-1606.
 23. Shenasa M, Assadi H, Heidary S, Shenasa H. Ranolazine: Electrophysiologic Effect, Efficacy, and Safety in Patients with Cardiac Arrhythmias. *Card Electrophysiol Clin.* 2016 Jun; 8(2): 467-479.
 24. White CM, Nguyen E. Novel Use of Ranolazine as an Antiarrhythmic Agent in Atrial Fibrillation. *Ann Pharmacother.* 2017 Mar; 51(3): 245-252.



25. Pfeiffer ER, Tangney JR, Omens JH, McCulloch AD. Biomechanics of cardiac electromechanical coupling and mechanoelectric feedback. *J Biomech Eng.* 2014 Feb; 136(2): 021007-02100711.
26. Kamkin A, Kiseleva I, Wagner KD, Leiterer KP, Theres H, Scholz H, et al. Mechano-electric feedback in right atrium after left ventricular infarction in rats. *J Mol Cell Cardiol.* 2000 Mar; 32(3): 465-477.
27. Taggart P. Mechano-electric feedback in the human heart. *Cardiovasc Res.* 1996 Jul; 32(1): 38-43.
28. Franz MR. Mechano-electrical feedback in ventricular myocardium. *Cardiovasc Res.* 1996 Jul; 32(1):15-24.
29. Kohl P, Bollensdorff C, Garny A. Effects of mechanosensitive ion channels on ventricular electrophysiology: experimental and theoretical models. *Exp Physiol.* 2006 Mar; 91(2): 307-321.
30. Guo Q, Liu X, Shi Y. Mechano-electric Feedback and Atrial Fibrillation. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2016 Aug; 33(4): 801-805.
31. Kuijpers NH, ten Eikelder HM, Bovendeerd PH, Verheule S, Arts T, Hilbers PA. Mechanoelectric feedback leads to conduction slowing and block in acutely dilated atria: a modeling study of cardiac electromechanics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Jun; 292(6): 2832-2853.
32. Chan BT, Abu Osman NA, Lim E, Chee KH, Abdul Aziz YF, Abed AA, et al. Sensitivity analysis of left ventricle with dilated cardiomyopathy in fluid structure simulation. *PLoS ONE.* 2013 Jun 25; 8(6): e67097.
33. Von Lewinski D, Stumme B, Maier LS, Luers C, Bers DM, Pieske B. Stretch-dependent slow force response in isolated rabbit myocardium is Na⁺ dependent. *Cardiovasc Res.* 2003 Mar 15; 57(4):1052-1061.
34. Von Lewinski D, Kockskämper J, Pieske B. Stretch-induced Slow Force Response in Mammalian Ventricular Myocardium. In: Kamkin A, Kiseleva I, (eds). *Mechanosensitivity in Cells and Tissues.* Moscow: Academia; 2005. Consultado el: 10-3-2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7492/>.
35. Youm JB, Han J, Kim N, Zhang Y-H, Kim E, Joo H, et al. Role of stretch-activated channels on the stretch-induced changes of rat atrial myocytes. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006 Jan; 90(1-3): 186-206.
36. Eckardt L, Kirchhof P, Mönnig G, Breithardt G, Borggrefe M, Haverkamp W. Modification of stretch-induced shortening of repolarization by streptomycin in the isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000 Dec; 36(6): 711-721.
37. Janse MJ, Coronel R, Wilms-Schopman FJ, De Groot JR. Mechanical effects on arrhythmogenesis: from pipette to patient. *Prog Biophys Mol Biol.* 2003 Jul; 82(1-3): 187-195.
38. Jalife J, Delmar M, Anumonwo J, Berenfeld O, Kalifa J. *Basic cardiac electrophysiology for the clinician.* 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. 92-120.
39. Chorro FJ, Trapero I, Guerrero J, Such LM, Cánoves J, Mainar L, et al. Modification of ventricular fibrillation activation patterns induced by local stretching. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005 Oct; 16(10):1087-1096.
40. Opie LH. *The Heart. Physiology from cell to circulation.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 159-246.
41. Li GR, Dong MQ. Pharmacology of cardiac potassium channels. *Adv Pharmacol.* 2010; 59: 93-134.
42. Roden DM, Balsler JR, George AL, Anderson ME. Cardiac ion channels. *Annu Rev Physiol.* 2002; 64: 431-475.
43. Dobrev D, Carlsson L, Nattel S. Novel molecular targets for atrial fibrillation therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2012 Mar 30; 11(4): 275-291.
44. Chorro FJ, Trapero I, Such-Miquel L, Pelechano F, Mainar L, Cánoves J, et al. Pharmacological modifications of the stretch-induced effects on ventricular fibrillation in perfused rabbit hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009 Nov; 297(5): 1860-1869.
45. Zipes DP, Jalife J. *Arritmias. Electrofisiología cardíaca.* 1st ed. Madrid: Marban; 2006. 215-289.
46. Yang KC, Nerbonne JM. Mechanisms contributing to myocardial potassium channel diversity, regulation and remodeling. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 Apr; 26(3): 209-218.
47. Beyder A, Rae JL, Bernard C, Stregge PR, Sachs F, Farrugia G. Mechanosensitivity of Nav1.5, a voltage-sensitive sodium channel. *J Physiol.* 2010 Dec 15;



- 588(24): 4969-4985.
48. Kim D. Novel cation-selective mechanosensitive ion channel in the atrial cell membrane. *Circ Res.* 1993 Jan; 72(1): 225-231.
49. Ma J, Luo A, Wu L, Wan W, Zhang P, Ren Z, et al. Calmodulin kinase II and protein kinase C mediate the effect of increased intracellular calcium to augment late sodium current in rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012 Apr 15; 302(8): 1141-1151.
50. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 2010 Feb 27; 375(9716): 752-762.
51. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018 Feb; 20(2): 228-239.
52. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J.* 1980 Dec; 44(6): 672-673.
53. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, 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 Mar 1; 93(5): 841-842.
54. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016 Jun 14; 37(23): 1850-1858.
55. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, Lai A, Haas J, Holzer DB, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol.* 2017 Feb; 106(2): 127-139.
56. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA.* 2013 Mar 6; 309(9): 896-908.
57. Vigmond E, Pashaei A, Amraoui S, Cochet H, Hassagerre M. Percolation as a mechanism to explain atrial fractionated electrograms and reentry in a fibrosis model based on imaging data. *Heart Rhythm.* 2016 Jul; 13(7): 1536-1543.
58. Krummen DE, Ho G, Villongco CT, Hayase J, Schricker AA. Ventricular fibrillation: triggers, mechanisms and therapies. *Future Cardiol.* 2016 May; 12(3): 373-390.
59. Visser M, Van der Heijden JF, Doevendans PA, Loh P, Wilde AA, Hassink RJ. Idiopathic Ventricular Fibrillation: The Struggle for Definition, Diagnosis, and Follow-Up. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016 May; 9(5):e003817.
60. Zimetbaum P. Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2017 Mar 7; 166(5): 33-48.
61. Antzelevitch C, Burashnikov A, Sicouri S, Belardinelli L. Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of ranolazine. *Heart Rhythm.* 2011 Aug; 8(8): 1281-1290.
62. Maier LS. New treatment options for late Na current, arrhythmias, and diastolic dysfunction. *Curr Heart Fail Rep.* 2012 Sep; 9(3): 183-191.
63. Létienne R, Vié B, Puech A, Vieu S, Le Grand B, John GW. Evidence that ranolazine behaves as a weak β_1 - and β_2 -adrenoceptor antagonist in the rat cardiovascular system. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2001 Apr 1; 363(4): 464-471.

CORRESPONDENCIA

Buján Murillo, Sebastián

Correo: sebas11bm@hotmail.com

