

61



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**"ASPECTOS FARMACOLOGICOS DE LOS AGENTES
ANTIARRITMICOS (REVISION BIBLIOGRAFICA
1995- 1999)"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
EDGAR ROBERTO RODRIGUEZ CHAPARRO

ASESOR: M. en C. LUISA MARTINEZ AGUILAR

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

2001.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen Garcia Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Aspectos Farmacológicos de los Agentes Antiarrítmicos (Revisión Bibliográfica 1995-1999)"

que presenta el pasante: Edgar Roberto Rodríguez Chaparro
con número de cuenta: 9256340-5 para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx a 19 de Septiembre de 1 2001

PRESIDENTE	<u>Q.F.B. Maricela Noé Martínez</u>	<i>Maricela Noé Martínez</i>
VOCAL	<u>M. en C. Luisa Martínez Aguilar</u>	<i>Luisa Martínez Aguilar</i>
SECRETARIO	<u>M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	<i>Ma. Eugenia R. Posada Galarza</i>
PRIMER SUPLENTE	<u>M. en C. Lidia Rangel Trujano</u>	<i>Lidia Rangel Trujano</i>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q.F.I. Guadalupe Koizumi Castro</u>	<i>Guadalupe Koizumi Castro</i>

DEDICATORIAS

Esta Tesis se la dedico a:

- **La FES-Cuautitlán Campo Uno (UNAM), por la oportunidad que me brindó para estudiar y concluir una carrera.**

- **Mi asesor de tesis, la M. en C. Luisa Martínez Aguilar por compartir sus conocimientos, contribuir a mi formación profesional y apoyarme en todo momento a lo largo de mi trayectoria universitaria sin esperar retribución alguna o agradecimiento a cambio.**

- **Mis sinodales por sus comentarios y sugerencias, todos ellos constructivos.**

- **El Cardiólogo Bernabé Martínez Aguilar por sus sugerencias y comentarios vertidos.**

- **Karla Medina López, por su ayuda desinteresada (gracias, fue un placer conocerte, tienes en mí a un nuevo amigo).**

- A mis amigos :

Gustavo Israel Montalvo Camacho, Arell Zamora Suárez, Maribel Pedro Santos, Mariela Narváez Alvarez, Benjamín, María Luisa y Karla (Familia Villanueva Cosillón).

- A mis compañeros de generación (Q.F.B. Gen. 19).

- A mi hermana Ivette Margarita Rodríguez Chaparro, por todos aquellos buenos y malos momentos compartidos (gracias Beba).

- A mi cuñado Alfonso Manuel Reyna Cuevas.

- A mi sobrino nonato.

- Y ante todo y todos, a mis padres Celia Félix Chaparro Angeles y Roberto Rodríguez Sandoval por su honestidad, nobleza, lealtad, superación, lucha constante, comprensión, apoyo, tiempo invertido, confianza, paciencia y AMOR.

- La realización de esta tesis fue posible gracias al apoyo del Proyecto PAPIME (clave 192087).

INDICE

TEMA	Pág
1.0. Introducción	1
2.0. Objetivos	3
3.0. Antecedentes	
3.1. Anatomía del corazón	4
3.2. Fisiología del corazón	5
3.3. Electrofisiología del corazón	9
3.4. Propiedades fisiológicas del corazón	16
3.5. Arritmias cardiacas	19
3.6. Clasificación de las arritmias	24
3.7. Farmacología de las arritmias cardiacas	34
3.8. Hipótesis del Receptor Modulado	38
3.9. Clasificación farmacológica de los antiarrítmicos	39
3.10. Indicaciones	45
3.11. Otros antiarrítmicos	57
3.12. Agentes antiarrítmicos en investigación	59
3.13. Modelos de animales para la evaluación de los agentes antiarrítmicos	66
3.14. Agente antiarrítmico ideal	77
4.0. Conclusiones	78
5.0. Bibliografía	79

INDICE DE FIGURAS

	Pág
FIGURA 1. Cavidades del corazón	4
FIGURA 2. Esquema de los componentes del corazón que participan en su función de bombeo	6
FIGURA 3. Sistema de conducción	8
FIGURA 4. Esquema de las distintas formas del potencial de acción transmembrana de las estructuras del sistema de conducción y de las diferentes velocidades de conducción del estímulo a través de dichas estructuras	9
FIGURA 5. A. Potencial de acción lento; B. Potencial de acción rápido; C. Electrocardiograma esquemático	11
FIGURA 6. Registro del potencial transmembrana	13
FIGURA 7. Representación esquemática de un corte transversal de un canal transmembrana de sodio	15
FIGURA 8. Mecanismo de reentrada	21
FIGURA 9. Pospotenciales tempranos y pospotencial tardío	22

FIGURA 10. Pospotenciales tempranos y actividad disparada	23
FIGURA 11. Contracción auricular prematura	29
FIGURA 12. Contracción aurículoventricular nodal prematura	29
FIGURA 13. Contracciones ventriculares prematuras ilustradas por los grandes complejos QRS-T anormales	30
FIGURA 14. Bloqueo nodal sinoauricular con ritmo nodal aurículoventricular	31
FIGURA 15. Intervalo P-R prolongado causado por bloqueo de primer grado	32
FIGURA 16. Bloqueo aurículoventricular incompleto de segundo grado	32
FIGURA 17. Bloqueo aurículoventricular completo	33
FIGURA 18. Canal rápido de sodio	35
FIGURA 19. Canal lento de calcio	36

FIGURA 20. Subunidades del canal de potasio 37

FIGURA 21. Clasificación de los agentes antiarrítmicos según Vaughan Williams 44

INDICE DE CUADROS

	Pág
CUADRO 1. Efectos generales de los agentes antiarrítmicos	39

1.0. INTRODUCCIÓN

Según el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) en México las enfermedades del corazón son la primera causa de mortalidad entre las que encontramos: Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Cardiomiopatías, Hipertensión Arterial, Infarto Agudo del Miocardio, Cardiopatías, Aneurisma y Arritmias, entre otras ^{7a}.

En vista de la complejidad y lo vasto de los trastornos cardiovasculares, así como la participación del Químico Farmacéutico Biólogo no sólo en el desarrollo de formulaciones y síntesis de compuestos (es decir el aspecto farmacéutico); se realizará la recopilación bibliográfica de uno de estos trastornos "las arritmias cardíacas", desde el punto de vista farmacológico.

Las arritmias cardíacas son alteraciones de la regularidad y/o de los márgenes normales de frecuencia con que late el corazón. Tienen su origen en cambios de las propiedades electrofisiológicas de los tejidos cardíacos, como son: el automatismo, la propagación de los impulsos, la excitabilidad y la refractariedad. Los fármacos antiarrítmicos son un grupo heterogéneo que se utiliza para el tratamiento de los trastornos del ritmo del corazón ³.

Debido a la gran incidencia de las arritmias cardíacas se han desarrollado diversos métodos terapéuticos para su tratamiento, entre ellos: electrónicos (estimulación eléctrica programada, implantación de marcapasos y de desfibriladores, electrofulguración, entre otros) y quirúrgicos. Sin embargo, la terapia farmacológica es el método con el que se inicia ⁵.

Por todo lo anterior, es conveniente actualizar e integrar la información relacionada con la Farmacología de los compuestos antiarrítmicos; por lo cual, en esta revisión

se manejan los antecedentes anatomofisiológicos y electrofisiológicos del corazón, el concepto de fármaco antiarrítmico, la génesis, clasificación y farmacología de las arritmias cardíacas; así como la descripción de nuevos agentes con este efecto farmacológico y de los modelos experimentales empleados para evaluar la actividad antiarrítmica de un compuesto.

2.0. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Recopilar la información referente a los conceptos farmacológicos involucrados en el estudio de los agentes antiarrítmicos mediante una revisión bibliográfica para actualizar esta información (1995-1999).

OBJETIVOS PARTICULARES

- Mencionar los conceptos anatómicos y fisiológicos del corazón como conocimientos básicos para una mejor comprensión de la farmacología antiarrítmica.
- Indicar las características de las arritmias cardíacas como alteraciones del ritmo cardíaco para determinar el fármaco de elección.
- Dar la clasificación farmacológica de los compuestos antiarrítmicos en base a su mecanismo de acción para explicar su acción y efecto farmacológico.
- Mencionar ejemplos de nuevos agentes antiarrítmicos como un avance en el desarrollo de estos fármacos para determinar si existen cambios relevantes sobre su mecanismo de acción y efecto farmacológico.
- Mencionar los usos terapéuticos de los fármacos antiarrítmicos como una indicación para los diferentes tipos de arritmias cardíacas
- Indicar los principales modelos experimentales empleados en el estudio de los agentes antiarrítmicos como evaluación farmacológica para determinar su posible actividad antiarrítmica.

3.0. ANTECEDENTES

3.1. ANATOMÍA DEL CORAZÓN ^{1,2}

El corazón es un órgano muscular de cuatro cámaras que bombea sangre a todos los tejidos del organismo y los nutre con oxígeno (Fig. 1). Las dos cámaras superiores, denominadas aurícula izquierda y derecha, son las cámaras receptoras, ya que reciben sangre de las venas. Las dos cámaras inferiores, los ventrículos, bombean sangre fuera del corazón a través de las arterias. Cada aurícula está conectada a un ventrículo mediante una válvula. En forma conjunta, la aurícula y ventrículos derechos hacen circular a la sangre a través de los pulmones, mientras que la aurícula y ventrículo izquierdos hacen circular a la sangre por el resto del cuerpo.

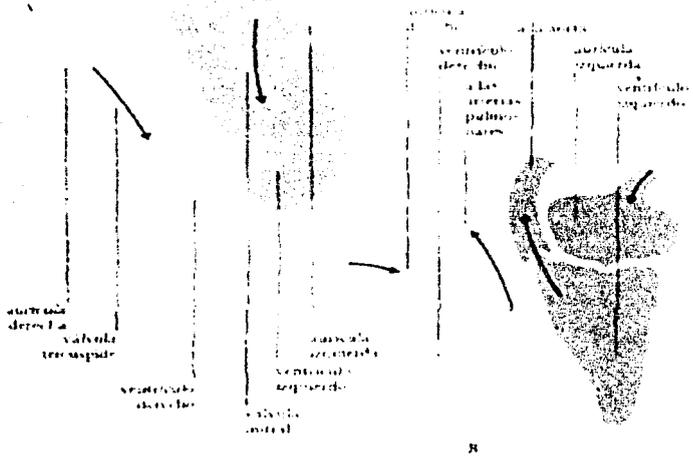


FIGURA 1. Cavidades del corazón ¹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.2. FISIOLÓGÍA DEL CORAZÓN ^{1,2,5,6}

Como se mencionó anteriormente, el corazón es un órgano muscular de cuatro cámaras que bombea sangre a todos los tejidos del organismo y los nutre con oxígeno. Lo cual realiza de la manera siguiente: La sangre oxigenada o arterial (procedente de los pulmones) llena la aurícula izquierda, que se contrae, impulsando la sangre, a través de la válvula mitral, al ventrículo izquierdo. Después, al contraerse éste, su presión sanguínea cierra la válvula mitral, obligando a la sangre a salir, por la válvula aórtica, a la arteria aorta, que lleva sangre oxigenada a todo el cuerpo. Por otro lado, la sangre desoxigenada o venosa (procedente de los tejidos del cuerpo) llena la aurícula derecha, que se contrae, pasando sangre, a través de la tricúspide, al ventrículo derecho, que, al contraerse, cierra la válvula tricúspide, obligando a la sangre a salir por la arteria pulmonar a los pulmones, donde se oxigena (Fig. 2).

3.2.1. CICLO CARDIACO

El corazón recibe sangre de la vena cava (A) en la aurícula derecha (B), que la transporta, a través de la válvula tricúspide (C), en el ventrículo derecho (D). De éste es expulsada por la válvula pulmonar (E) a las arterias pulmonares (F) y los pulmones. La sangre regresa por las venas pulmonares (G) a la aurícula izquierda (H), que la transporta a través de la válvula mitral (I) al ventrículo izquierdo (J). Éste la bombea, a través de la válvula aórtica (K), al arco aórtico (L) y a la aorta (M) (Fig. 2). Las dos mitades del corazón (aurícula derecha-ventrículo derecho y aurícula izquierda-ventrículo izquierdo) se relajan y llenan simultáneamente, para contraerse y vaciarse una fracción de segundo después. La fase breve de relajación ventricular se llama diástole, la de contracción, sístole. El período que va desde el final de una contracción cardiaca hasta el final de la contracción siguiente se denomina ciclo cardiaco. Al contraerse las aurículas, pasan la sangre a los ventrículos, que están relajados (Fig. 1A). Después los ventrículos derecho e izquierdo se contraen bombeando la sangre a la arteria pulmonar y a la aorta, respectivamente. Mientras las aurículas se relajan y llenan de sangre para reiniciar el ciclo (Fig. 1B).



FIGURA 2. Esquema de los componentes del corazón que participan en su función de bombeo :

A) Vena Cava, B) Aurícula Derecha, C) Válvula Tricúspide, D) Ventrículo Derecho, E) Válvula Pulmonar, F) Arterias Pulmonares, G) Venas Pulmonares, H) Aurícula Izquierda, I) Válvula Mitral, J) Ventrículo Izquierdo, K) Válvula Aórtica, L) Arco Aórtico, M) Aorta

3.2.2. SISTEMA DE CONDUCCIÓN DEL CORAZON ^{1,8,24}

El sistema de conducción (Fig. 3) contiene todos los elementos ("cables y repuestos") necesarios para iniciar y mantener la contracción rítmica del corazón. El sistema consiste en: 1) el nódulo sinoauricular (SA), 2) las vías internodales, 3) el nódulo auriculoventricular (AV), 4) el Haz de His, 5) las ramas derecha e izquierda del Haz y sus divisiones anterior y posterior y 6) las fibras de Purkinje. En el apartado siguiente se menciona la participación de cada componente en la conducción eléctrica del corazón:

Nódulo SA. El impulso cardíaco se origina en el nódulo SA, llamado "el marcapaso del corazón", situado en la pared superior de la aurícula derecha.

Vías internodales. El impulso cardíaco se extiende a través de ambas aurículas por medio de las vías internodales y hace que ambas aurículas se despolaricen y luego se contraigan.

Nódulo AV. La onda de despolarización llega al nódulo AV, que está situado en el lado derecho del tabique intraauricular, la onda se demora en el Nódulo AV aproximadamente 0.1 segundo antes de llegar al Haz de His.

Haz de His. El impulso cardíaco se extiende al delgado haz de "filamentos" que conecta el nódulo AV con las ramas del haz. Estos se encuentran situados en el lado derecho del tabique intraauricular, inmediatamente por encima de los ventrículos.

Ramas Derecha e Izquierda del Haz de His. La rama derecha es un delgado fascículo que corre a lo largo del lado derecho del tabique intraventricular y proporciona los impulsos eléctricos que van al ventrículo derecho. La rama izquierda proporciona los impulsos eléctricos que van al ventrículo izquierdo. Corre a lo largo

del lado izquierdo del tabique intraventricular y se divide casi de inmediato en sus divisiones anterior y posterior.

Fascículo anterior. Proporciona impulsos eléctricos a las partes anterior y superior del ventrículo izquierdo

Fascículo posterior. Proporciona impulsos eléctricos a las partes posterior e inferior del ventrículo izquierdo.

Fibras de Purkinje. Las dos ramas del Haz de His terminan en una red de fibras situadas en las paredes ventriculares izquierda y derecha. El impulso cardiaco viaja por las fibras de Purkinje y causa primero despolarización ventricular y luego contracción ventricular.

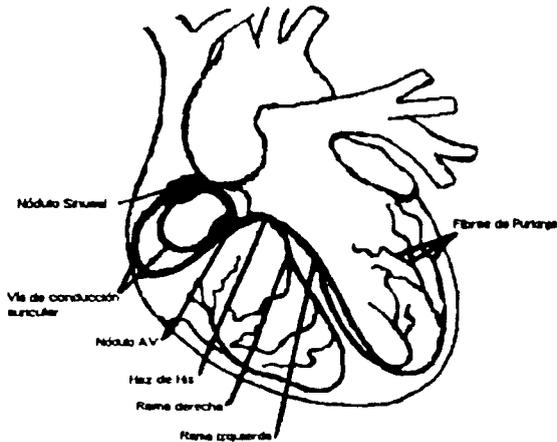


FIGURA 3. Sistema de Conducción ⁶.

3.3. ELECTROFISIOLOGÍA DEL CORAZÓN 3

En todos los mamíferos el sitio de origen del latido cardiaco es el nodo sinusal. El impulso eléctrico se propaga hacia el miocardio auricular y hacia el nodo auriculoventricular (nodo A-V). Una vez que atraviesa el nodo AV, el impulso viaja por el Haz de His y las ramificaciones de Purkinje hacia el miocardio ventricular. La diversidad de tejidos cardiacos que recorre el impulso eléctrico, genera diferentes configuraciones de sus potenciales bioeléctricos (Fig. 4).

Las bases iónicas de los potenciales bioeléctricos de cada uno de los tejidos cardiacos se sustentan en principios como: la distribución desigual de iones a uno y otro lado del sarcolema, sostenida por sistemas de transporte activo (bombas de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ y de $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$) y la generación de potenciales de acción (PA). Estos pueden pertenecer a dos grupos: a) los PA rápidos, que dependen de corrientes de Na^+ (I_{Na}) y b) los PA lentos, que dependen de corrientes de Ca^{2+} (I_{Ca}).

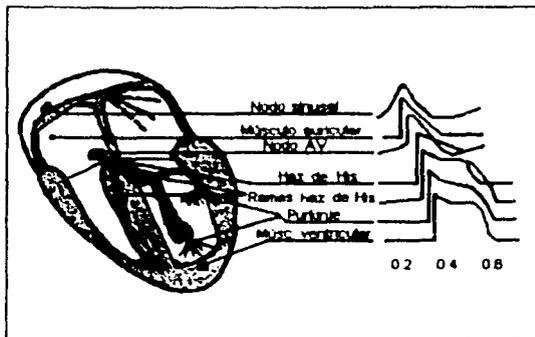


FIGURA 4. Esquema de las distintas formas del potencial de acción transmembrana de las estructuras del sistema de conducción.

3.3.1. POTENCIALES DE ACCIÓN RÁPIDOS ^{3,4,6}.

En los tejidos cardíacos que generan potenciales de acción rápidos y que se observan en las aurículas y ventrículos (Fig. 5B.) se describen 5 fases, de la fase 0 a la 4 y que consisten en :

- La Fase 0 consiste en la despolarización.
- La Fase 1 consiste en una rápida repolarización temprana.
- La Fase 2 es la fase en meseta y es mantenida por los canales lentos.
- La Fase 3 consiste en el retorno de la repolarización rápida.
- La Fase 4 es la fase diastólica.

3.3.2. POTENCIALES DE ACCIÓN LENTOS ^{3,4,6}.

Los potenciales de acción lentos de las células nodales SA y AV (Fig. 5A.) y en general de las células cardíacas cuyos potenciales de reposo son de -60 a -50 mV, se generan mediante corrientes iónicas de calcio. Se caracterizan por la presencia de la fase 0 dependiente principalmente de corrientes de calcio, de la ausencia de la fase 1, una meseta o fase 2 breve, una fase 3 que no está diferenciada claramente de la fase 2 y una fase 4 inestable. Esta inestabilidad de la fase 4, o sea, la tendencia a la despolarización gradual, es la característica que hace que las células sean "marcapasos".

3.3.3. EL ELECTROCARDIOGRAMA ^{1,6}.

El electrocardiograma (ECG) es el registro de los potenciales desde la superficie corporal que se asocian con las corrientes eléctricas generadas por el corazón. Refleja sólo la actividad eléctrica y no necesariamente el bombeo cardíaco. Algunas veces puede haber un registro electrocardiográfico casi normal con compromiso de la actividad de bombeo del corazón. El ECG se utiliza fundamentalmente con dos propósitos. El primero consiste en determinar el ritmo del corazón y es útil para la

detección de las arritmias. Un segundo uso del ECG consiste en la localización del origen de los cambios patológicos del corazón. En la Fig. 5C se muestra un esquema del electrocardiograma y en él se describen a las distintas ondas que lo conforman: La onda P es producida por la despolarización de las aurículas. El período inactivo entre la onda P y el complejo QRS se conoce como el intervalo PR y representa la demora en el nódulo AV. El complejo QRS representa la despolarización de los ventrículos. La onda T representa la repolarización ventricular. La onda U es la última del trazo electrocardiográfico; es pequeña, positiva y se observa sobre todo en los sitios precordiales derechos (espacio intercostal derecho, borde derecho del esternón)

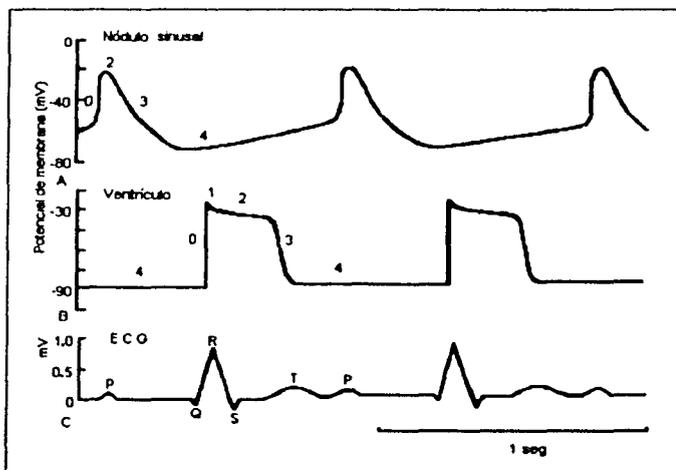


FIGURA 5. A. Potencial de acción lento
B. Potencial de acción rápido
C. Electrocardiograma esquemático

3.3.4. POLARIDAD DE LA MEMBRANA ⁶.

Si se colocan dos microelectrodos en la superficie de las fibras miocárdicas normales en reposo, no se registra diferencia de potencial, sino únicamente una línea horizontal. Si uno de los microelectrodos atraviesa la membrana para alcanzar el interior celular, se observa un desplazamiento de la línea horizontal a un nivel diferente hacia abajo. Esto obedece a que el interior celular tiene un potencial negativo, en relación al exterior. A este potencial registrado a través de la membrana, durante el reposo, se le denomina *potencial de reposo transmembrana* (Fig. 6.).

En el hombre las fibras musculares del corazón, de los músculos estriados y las fibras nerviosas están formadas por células que tienen en su interior cargas eléctricas positivas y negativas. Estas cargas también existen en el medio que circunda o rodea a las células. Las características eléctricas de las células cardiacas son consecuencia de los movimientos de estas cargas a través de la membrana celular.

La diferencia de cargas a uno y otro lado de la membrana celular genera una diferencia de potencial que se denomina potencial de reposo transmembrana o polarización diastólica. Las cargas eléctricas son electrolitos disociados (cationes y aniones) que se encuentran en el interior celular y en la superficie externa de la membrana. Los principales cationes son dos: el K^+ dentro de la célula y el Na^+ en el medio extracelular. El movimiento de estos iones a través de la membrana está determinado por varios factores:

PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA .

Las proteínas (principales aniones intracelulares) son moléculas grandes, por lo que no atraviesan la membrana. Durante el reposo la membrana es permeable al K^+ y no lo es al Na^+ .

CONCENTRACIÓN QUÍMICA DE LOS ELECTROLITOS A TRAVÉS DE LA MEMBRANA.

Esto determina una fuerza de difusión que apunta de los sitios de mayor a los de menor concentración. Así, la concentración intracelular del potasio es mayor que fuera de las células, por lo que esta fuerza tiende a sacarlo hacia el espacio extracelular, mientras que con el Na^+ sucede exactamente lo contrario.

CARGAS ELÉCTRICAS DE LOS ELECTROLITOS.

Las cargas del mismo signo se rechazan y las de signo contrario se atraen. El K^+ por tener carga positiva es atraído por los aniones proteicos intracelulares, ello determina una fuerza electrostática, cuya tendencia es impedir la salida del K^+ de la célula.

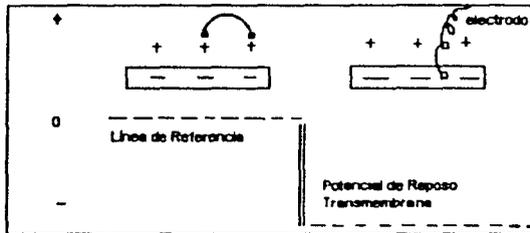


FIGURA 6. Registro del Potencial Transmembrana ⁶.

3.3.5. TEORÍA DE LAS COMPUERTAS DE LA PERMEABILIDAD.

La teoría de la compuerta describe la permeabilidad transitoria de la célula a los diversos iones durante un potencial de acción. En la Fig 7 se muestra una representación esquemática del canal de Na^+ , en la condición abierta o de fase 0. Durante la fase 0 hay un ingreso rápido de Na^+ . Funcionalmente, el canal contiene dos sistemas de compuerta. El primero se denomina *compuerta de activación (M)* y se abre cuando el potencial de membrana de la célula llega al valor umbral. El

segundo sistema, denominado *compuerta de inactivación* (H), cierra los canales cuando el potencial de la célula comienza a volverse positivo. Se postuló que las hélices proteicas transmembrana rotuladas "d" como se muestra en la Fig. 7 funcionan como el sistema de compuertas de los canales de Na^+ . Estas dos compuertas actúan en forma antagónica: la primera abre los canales a medida que las células comienzan a despolarizarse y la segunda los cierra a medida que la célula se vuelve más positiva. El canal está compuesto por cuatro proteínas α (I a IV, se ha ilustrado I y II) y las proteínas β_1 y β_2 . Cada unidad α abarca ocho segmentos polipeptídicos transmembrana con disposición helicoidal, denominados "a" a "h" en la Fig. 7. El sistema de compuertas sensible al voltaje consiste en el segmento helicoidal *d*. La despolarización de la membrana activa al canal por la rotación de la superficie cargada de *d*, lo cual tracciona la hélice *g* hacia el canal, empujando al segmento *d* hacia fuera y moviendo así a las hélices *c* para que se abran, formando el poro. Uno de los principales sitios de los receptores para los agentes antiarrítmicos (en membranas de músculo cardíaco) se ubica cerca de las hélices del sistema de compuertas o sobre ellas (ilustradas como AR). El canal de Na^+ existe funcionalmente en los siguientes estados. O = abierto, que conduce iones de sodio; C = cerrado, que no los conduce; I = inactivado, que no los conduce, y R = en reposo y cerrado, que no los conduce. La secuencia usual que comienza a partir del estado en reposo consiste en: 1) del reposo a la activación y la apertura del canal; 2) la apertura del canal seguida por 3) la inactivación y el cierre del canal, seguido por 4) la recuperación hacia el reposo. En general, la activación del canal al estado de conducción se asocia con la unión acelerada con los fármacos, y los fármacos se unen estrechamente y con mayor duración a los canales activados (y abiertos) e inactivados que a los canales en reposo.

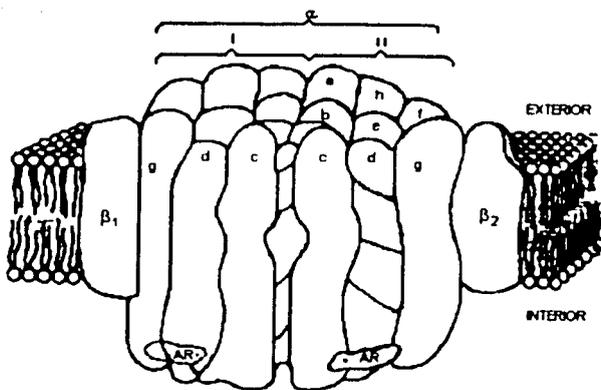


FIGURA 7. Representación esquemática de un corte transversal de un canal transmembrana de Na⁺. Ilustrado en la condición abierta de conducción del Na⁺.

3.4. PROPIEDADES FISIOLÓGICAS DEL CORAZÓN

EXCITABILIDAD ^{1,4,6,8}.

Es la propiedad del músculo cardíaco para responder a un estímulo (mecánico, químico, eléctrico, entre otros) y generar un potencial de acción. Si se estimula la célula ésta responde con el potencial de acción transmembrana. Para que la célula miocárdica sea excitable debe tener por lo menos una polarización diastólica de -60 mV. Si la polarización diastólica es menor, la célula será inexcitable (despolarización diastólica extrema). Por el contrario, entre mayor polarización diastólica exista, la capacidad de respuesta de la célula será mayor. Cuando la polarización diastólica de la célula es de -90 mV la capacidad de respuesta de la membrana es máxima.

AUTOMATISMO ^{4,6}.

Es la propiedad mediante la cual el corazón genera sus propios estímulos. El automatismo depende de una característica electrofisiológica: la fase 4 tiene la llamada *pendiente de despolarización diastólica lenta*. La célula se va despolarizando paulatinamente hasta alcanzar el potencial umbral y desencadena un potencial de acción, es decir, la propia célula genera sus estímulos. Algunos fármacos antiarrítmicos deprimen la fase 4 de focos ectópicos y mediante este mecanismo suprimen extrasístoles o previenen la aparición de taquicardias ectópicas. El automatismo es, pues, una propiedad que hace al corazón independiente en su funcionamiento. Normalmente el nódulo sinusal es el que gobierna el ritmo cardíaco, porque su automatismo es mayor que todos los demás centros de tejido específico (frecuencia entre 60 y 100 latidos por minuto). El nódulo AV tiene menor automatismo que el sinusal y su frecuencia de descarga es entre 40 y 60 latidos por minuto; la red de Purkinje, también tiene automatismo propio, pero su descarga es de menor frecuencia que los otros centros automáticos (20-40 latidos por minuto). El tener varios centros con automatismo defiende al corazón del paro cardíaco. Así, si el estímulo sinusal no se forma (paro sinusal) o se bloquea durante su trayecto

(bloqueo sinoauricular o auriculoventricular), los centros automáticos inferiores mantienen la función cardíaca y evitan la asistolia.

CONDUCCIÓN ^{2,4,8}.

Es la capacidad que tienen las fibras cardíacas de conducir los estímulos a las estructuras vecinas. Las células son capaces de conducir los estímulos sin decremento, esto es, sin que el potencial de acción pierda intensidad a lo largo de su viaje a través del tejido. La velocidad de conducción a nivel de la aurícula es de 1 a 2 m/s. En el nódulo AV la conducción es más lenta (0.05 m/s) y a nivel del haz de His y de la red de Purkinje mucho más rápida (1.5 a 4 m/s) y en los ventrículos (0.04 m/s). La lentitud de la velocidad a nivel del nódulo AV tiene una razón fisiológica: permite la sincronización entre contracción auricular y ventricular, es decir, la aurícula logrará vaciar su contenido al final de la diástole ventricular para que después ocurra la sístole ventricular. La capacidad de una célula para transmitir un potencial de acción a la célula adyacente depende de su amplitud: si ésta es muy pequeña será incapaz de transmitirse a la célula adyacente. Por otro lado, la velocidad de conducción de un estímulo a través del miocardio depende de la rapidez con que ésta se despolariza, lo cual corresponde a la fase 0 del potencial de acción a mayor velocidad de la fase 0 mayor velocidad de conducción y viceversa.

PERIODO REFRACTARIO ^{4,8}.

El miocardio tiene como propiedad intrínseca poseer período refractario, que es el tiempo que media entre el comienzo del proceso de despolarización del músculo cardíaco y el momento en que un nuevo estímulo provoca una respuesta propagada. En otras palabras, se le llama *refractario* al tiempo en que la miofibrilla es incapaz de responder a un estímulo, independientemente de que la intensidad de éste sea umbral o supraumbral. Por otro lado, la excitabilidad cardíaca no es igual en todos los momentos de la actividad del corazón; durante la sístole no hay respuesta a ningún estímulo, y eso constituye el *período refractario absoluto*, posteriormente, al

comienzo de la diástole, la excitabilidad está disminuida, necesiándose un estímulo mayor para provocar respuesta, lo que corresponde al periodo refractario relativo y finalmente con el nombre de *periodo refractario efectivo* se designa al tiempo requerido para que el miocardio se restablezca lo suficiente para responder y transmitir un estímulo.

CONTRACTILIDAD ⁶.

Es la propiedad mecánica que tienen las miofibrillas para contraerse. Esta propiedad depende de manera muy importante del Ca^{2+} almacenado en el retículo sarcoplásmico de la célula cardíaca. Después de la despolarización eléctrica, el Ca^{2+} se dirige hacia las proteínas de actina y miosina, lo cual permite el desplazamiento de la primera sobre la segunda y con ello la contracción muscular. Durante la recuperación eléctrica, el Ca^{2+} vuelve al retículo sarcoplásmico y las moléculas de actina y miosina regresan a su estado de reposo, lo cual condiciona la relajación muscular.

3.5. ARRITMIAS CARDIACAS ^{3,11}

Las arritmias cardiacas son alteraciones de la regularidad y/o de los márgenes normales de frecuencia con que late el corazón y para su tratamiento inicial se emplean a los *agentes antiarrítmicos*, que al ser administrados pueden producir efectos adversos al igual que los demás fármacos; dicho efecto a considerar recibe el nombre de *proarritmia* y puede definirse como el desarrollo de arritmias sintomáticas y el agravamiento de las preexistentes, seguidas al uso de fármacos antiarrítmicos. Las arritmias cardiacas suelen producirse como resultado de alteraciones en las propiedades electrofisiológicas cardiacas, dichas causas se mencionan a continuación.

3.5.1. GÉNESIS DE LAS ARRITMIAS ⁶.

Tres condiciones se oponen al desarrollo de una frecuencia cardiaca irregular. En primer lugar, hay un marcapaso normal, y sólo uno, cuya frecuencia automática excede a todas las otras células potencialmente automáticas. Este es el *Nódulo Sinoauricular(SA)*. En segundo lugar, los potenciales de acción no pueden viajar en círculos, es decir, salir del sistema de conducción y luego reingresar, debido a los periodos refractarios de las células en relación con su velocidad de conducción. En tercer lugar, debido a las demoras intrínsecas a la secuencia del potencial de acción en el nódulo AV, se establece una velocidad máxima de los impulsos que pueden ser conducidos hacia los ventrículos. Por lo tanto, si existe un ritmo auricular que excede esta frecuencia máxima, los impulsos no son conducidos uno por uno. A pesar de estos aspectos de "seguridad", pueden producirse mecanismos generadores de arritmias, tales como alteraciones del automatismo, un fenómeno conocido como *reentrada*, arritmias por movimiento circular, potenciales productores de arritmias y actividad disparada

Los mecanismos generales que producen la mayor parte de las arritmias son :

a) AUMENTO DEL AUTOMATISMO ^{3,66}.

El aumento del *automatismo* origina una estimulación repetida del corazón por un solo foco, ya sea en el mismo Nódulo SA o en algún otro sitio diferente de éste, como en las aurículas, en el Nódulo Aurículoventricular (AV) o en el sistema His-Purkinje. El automatismo incrementado se relaciona generalmente con una reducción del potencial diastólico máximo y ocasionalmente con cambios en el nivel de excitabilidad celular.

b) MECANISMOS DE REENTRADA (FIGURA 8) ^{3,66}.

Cuando la velocidad de conducción de un impulso es muy lenta, se favorecen las condiciones para que la activación pueda perpetuarse a través de un mecanismo circular. Dos requisitos son indispensables en este mecanismo: un bloqueo unidireccional y la reactivación del área bloqueada por vía retrógrada. La reentrada se puede presentar de dos maneras: en un circuito funcional o bien alrededor de un obstáculo anatómico. Normalmente, en las células de los nódulos SA y AV, la velocidad de conducción es muy lenta, por lo cual se establecen pequeños círculos funcionales de reentrada. Actualmente se sabe que puede establecerse un circuito de reentrada por fuera del nódulo AV, con una vía lenta o anterógrada del nódulo al seno coronario y una vía rápida o retrógrada del seno coronario al nódulo, que es la base de las taquicardias con vía de reentrada en el nódulo. Por otro lado, en la forma más común de vías accesorias, el impulso viaja del nódulo y sistema His-Purkinje en forma anterógrada y regresa a la aurícula a través de las vías accesorias. En condiciones patológicas, como en una zona de infarto, los potenciales de acción originados y la velocidad de conducción lenta producen un circuito de reentrada alrededor de este obstáculo anatómico.

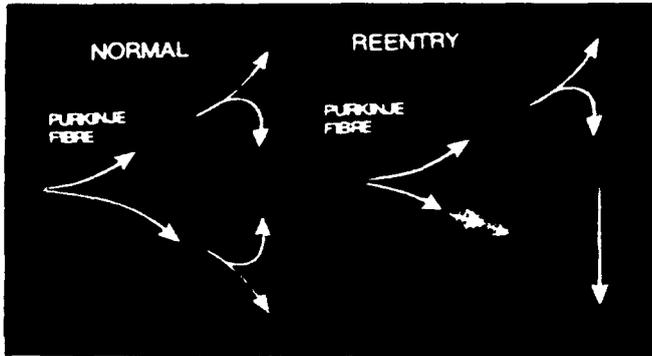


FIGURA 8. Mecanismo de reentrada

c) ARRITMIAS POR MOVIMIENTO CIRCULAR ^{1,2,8}.

Hay arritmias que se autosostienen por un movimiento de propagación unidireccional alrededor de un obstáculo, con la producción de un frente de onda que mantiene un movimiento circular estable, es el causante del aleteo auricular y de algunas formas de taquicardia supraventricular que se perpetúan por la reentrada de impulsos en el tejido del nódulo AV, o a través de haces anómalos.

d) POSPOTENCIALES COMO GENERADORES DE ARRITMIAS ^{1,8}.

Se denominan pospotenciales (Fig. 9) a oscilaciones eléctricas despolarizantes de baja frecuencia que ocurren en la membrana de las células miocárdicas. Estas variaciones en el voltaje eléctrico de la membrana pueden aparecer antes de que se haya completado el potencial de acción (pospotenciales tempranos), los cuales pueden presentarse en la fase 2 ó en la fase 3 de dichos potenciales de acción, o bien, pueden hacerse presentes después de que se ha completado el potencial de

acción (pospotenciales tardíos), los primeros ocurren sólo a frecuencias bajas de estimulación (bradicardia) y son suprimidos al aumentar la frecuencia de estimulación. Los pospotenciales tempranos están estrechamente relacionados con la aparición de taquicardia ventricular helicoidal que ocurre en el Síndrome de QT largo y con el efecto proarrítmico de algunos fármacos antiarrítmicos. Por otro lado, los pospotenciales tardíos aparecen ya completado el potencial de acción y en su génesis se ha encontrado implicada la sobrecarga intracelular de Ca^{2+} . Estos potenciales están implicados en las arritmias causadas por intoxicación digitálica.

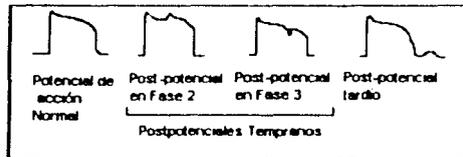


FIGURA 9. Postpotenciales tempranos y postpotencial tardío ⁵.

e) ACTIVIDAD DISPARADA ^{1,6}.

Se denomina actividad disparada a la que se desencadena por potenciales de acción previos (pospotenciales), y que pueden ser causa de arritmias ventriculares sostenidas. Este mecanismo puede distinguirse de la reentrada ya que se ha podido reproducir en células aisladas en donde la reentrada es imposible; por otro lado, puede distinguirse del mecanismo del automatismo porque este último no requiere de potenciales despolarizantes previos (pospotenciales) que lo desencadenen. En la (Fig 10) se pueden observar estímulos eléctricos en células miocárdicas de perro expuestas a hipocalcemia que son seguidas de pospotenciales tempranos (flechas) y que son capaces de generar un potencial de acción adicional (actividad disparada), cuando el estímulo aparece después de una pausa relativamente larga.

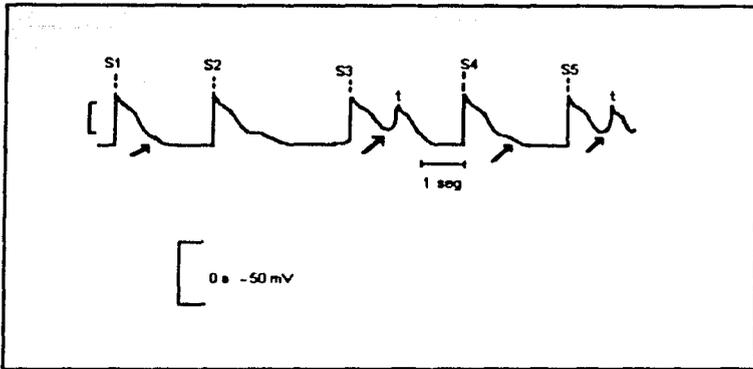


FIGURA 10. Pospotenciales tempranos y Actividad disparada ⁵.

3.6. CLASIFICACION DE LAS ARRITMIAS ^{1,6}.

De acuerdo al aumento de frecuencia de disparo y a la activación ventricular, se clasifica a las arritmias en:

A) ACTIVAS Y B) PASIVAS

A) Son activas aquellas arritmias en las cuales está aumentada la frecuencia de disparo de cualquier sitio del corazón, bien por hiperautomatismo, mecanismo de reentrada o por actividad disparada; la frecuencia de la arritmia es superior a la del automatismo sinusal. En estas condiciones la arritmia le quita el mando al seno auricular, porque lo supera en su frecuencia de descarga. La arritmia puede ser auricular, nodal o ventricular. Si el aumento del automatismo está en el mismo seno auricular se habla de *Taquicardia Sinusal*. Los ritmos ectópicos activos se dividen en: 1) Extrasístoles, 2) Taquicardias, 3) Fibrilación, 4) Aleteo.

B) Se habla de ritmo pasivo, cuando los ventrículos son activados por un estímulo que nace de un centro de automatismo inferior, debido a que el ritmo sinusal no aparece o se encuentra bloqueado, lo cual permite el *escape* de marcapaso subsidiario (paro sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo AV, entre otros). Los ritmos pasivos se dividen en:

1. Ritmo de escape nodal.
2. Ritmo de escape ventricular.

1. Ritmo de escape nodal ^{1,6}.

Cuando por alguna alteración del nódulo sinusal (isquemia aguda, fármacos con efecto cronotrópico negativo o enfermedad degenerativa del sistema de conducción) se propicia bradicardia sinusal importante (entre 40 y 60 latidos por minuto), desaparece el automatismo normal (paro sinusal) o se bloquea (bloqueo SA o bloqueo AV de segundo o tercer grados), la despolarización sinusal no alcanza al nódulo AV y permite que en él se genere un potencial de acción propagado; en otras palabras, se produce un latido de *escape nodal*, por lo que dicho latido siempre será

retrasado con respecto del ritmo de base no precedido de onda P. Si se perpetúa la alteración en el automatismo sinusal o su conducción es llevada a cabo por el tejido de la unión AV aparecerá un *Ritmo de escape Nodal* cuyas características serán variables dependiendo de si no se genera latido sinusal (paro sinusal o bloqueo sinoauricular), si aparece pero muy lento (bradicardia sinusal) o con variaciones en la frecuencia sinusal (arritmia sinusal) y finalmente si no es conducido a través de la unión AV (bloqueo AV avanzado o completo).

2. Ritmo de escape ventricular ^{1,8}

Si el estímulo auricular se bloquea a nivel de la unión AV, aparecerá un *Ritmo de escape nodal*, o bien, si éste no aparece, emergerá un *Ritmo de escape ventricular*, cuyas características son: 1) frecuencia auricular mayor a la ventricular, 2) espacio PR siempre variable, 3) QRS ensanchado, ritmo regular, 4) marcapaso inestable. Puede aparecer asistolia o bradicardia ventricular.

Con la finalidad de facilitar su estudio farmacológico, a continuación se clasifican a las arritmias de la manera siguiente: a) taquicardias, b) bradicardias y c) ritmos cardiacos irregulares.

a) **TAQUICARDIA.** Trastorno del ritmo cardiaco caracterizado por una aceleración de los latidos cardiacos ^{2,8}. Las principales son:

Taquicardia Sinusal. Arritmia sinusal por modificación cronológica del estímulo por arriba de 100 latidos por minuto en su sitio de origen, con aumento de frecuencia.

Taquicardia Ventricular. Es la rápida sucesión de 3 ó más extrasistoles ventriculares. Se denomina *taquicardia ventricular no sostenida* cuando su duración no excede de 30 segundos, cuando su duración es mayor, se denomina *taquicardia ventricular sostenida*. Su frecuencia es de 140-220 latidos por minuto ⁸.

Taquicardia Ventricular Helicoidal(Torsión de Puntas). La taquicardia ventricular helicoidal tiene su génesis en actividad disparada que es condicionada por la

aparición de pospotenciales tempranos, es decir, se produce cuando una extrasístole ventricular o contracción ventricular prematura (CVP) cae durante la onda T del latido previo. Esta arritmia aparece en pacientes con alargamiento del espacio QT, la frecuencia que alcanza oscila entre 200 y 250 latidos por minuto, el complejo QRS es muy aberrado e irregular ^{6,71}

Taquicardia Auricular. Rápida sucesión de latidos cardiacos cuya causa reside en las aurículas.

Taquicardia Paroxística Auricular. La taquicardia paroxística auricular está constituida por la rápida sucesión de 3 ó más extrasístoles auriculares (con frecuencia usualmente entre 170-220 latidos por minuto), que se conducen normalmente a través del tejido específico ventricular ^{1,8}.

Taquicardia Auricular de Alta Frecuencia con Bloqueo AV. Aun cuando la taquicardia paroxística auricular común (descrita previamente) es la que tiene en la clínica mayor ocurrencia, hay otro tipo de taquicardia auricular cuya génesis es un foco ectópico que dispara sus estímulos a una gran frecuencia (cerca de 300 latidos por minuto); este hecho se conjuga con un anormal aumento de período refractario del nódulo AV, lo cual condiciona que no todos los estímulos auriculares se conduzcan hacia los ventrículos (bloqueo AV) ^{1,8}.

Flutter Auricular (Aleteo Auricular) . Arritmia (frecuencia 270-320 latidos por minuto) caracterizada por las contracciones extremadamente rápidas pero rítmicas y de amplitud uniforme de las aurículas que inicia con una extrasístole auricular y el mecanismo que la perpetúa es el movimiento circular, el frente de onda nacido con el latido extrasistólico puede viajar a través de los haces internodales de las aurículas describiendo un círculo, para el sitio en donde nació y reiniciar el ciclo ^{2,8}

Fibrilación auricular. La fibrilación auricular está presente en aproximadamente el 10% de la población mayor de 65 años ³² y se caracteriza por movimientos irregulares convulsivos de las aurículas, pérdida de la despolarización normal de la aurícula y en lugar de la onda P aparecen ondas auriculares pequeñas e irregulares

diferentes entre sí en tamaño y morfología, a una frecuencia entre 400 y 700 latidos por minuto ^{7,48-42}.

Fibrilación Ventricular. Contracciones de las fibras musculares de los ventrículos cardíacos ; los impulsos atraviesan los ventrículos tan rápidamente que la coordinación de las contracciones ocurre raramente. Los ventrículos se dilatan por la incapacidad de vaciar la sangre que les está llegando, y en plazo de 60 a 90 segundos el músculo ventricular se debilita por falta de riego sanguíneo coronario y ya no se contrae si no le llegan órdenes coordinadas de contracción. En consecuencia, cuando empieza la fibrilación ventricular la muerte es inmediata ².

Taquicardia Nodal. La frecuencia a la que normalmente dispara sus estímulos el tejido de la unión AV es entre 40 y 60 latidos por minuto; la menor frecuencia de descarga propicia que normalmente el nódulo sinusal que tiene mayor automatismo sea el marcapasos dominante. Cuando el automatismo del tejido de la unión AV aumenta anormalmente o se restablece una reentrada intranodal, aparece una "arritmia activa" en la que la mayor frecuencia a la que dispara el tejido del empalme lo hace competir con el nódulo sinusal por el mando del corazón. La consecuencia de ello es que simultáneamente hay dos marcapasos independientes que disparan al mismo tiempo (sinusal y foco ectópico de la unión), siendo el marcapasos inferior más rápido que el superior. En esta arritmia se presenta una frecuencia cardíaca entre 60 y 130 latidos por minuto) ^{8,22}.

b) BRADICARDIA. Trastorno del ritmo cardíaco caracterizado por frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos por minuto. Las principales son ^{2,8,9}:

Bradicardia Sinusal. Ritmo sinusal a frecuencia menor de 60 latidos por minuto ².

Bradicardia Nodal. Bradicardia en la cual los trazados venosos no manifiestan onda alguna debida a la contracción de la aurícula y en la que el estímulo de la contracción cardíaca se origina en el nódulo auriculoventricular ¹.

Bradicardia Esencial(Enfermedad de Adams-Stokes). Complicación del Bloqueo AV Completo con frecuencia ventricular menor a 40 latidos por minuto ⁸.

Ritmo de escape nodal y Ritmo de escape idioventricular. Ya descritos en las arritmias de tipo pasivo.

c) RITMOS CARDIACOS IRREGULARES.

Arritmias sinusales. Se llama sinusal a la ligera irregularidad en el tiempo, con que descarga el nódulo sinusal. En el electrocardiograma se manifiestan por la inscripción de la onda P, seguida del complejo QRS (a una frecuencia por debajo de 60 latidos por minuto tenemos una *bradicardia sinusal* y por arriba de 100 latidos por minuto se habla de una *taquicardia sinusal*) ^{1,2,6}.

CONTRACCIONES PREMATURAS ^{1,2}.

Una contracción prematura es una contracción cardiaca antes del momento en que debiera producirse. El proceso también se denomina *extrasístole* o *latido prematuro*. La mayor parte de las extrasístoles probablemente resulten de "focos ectópicos" en el corazón, que emiten impulsos anormales en momentos inadecuados durante el ritmo cardiaco.

Contracciones Auriculares Prematuras ².

La Fig. 11 muestra una contracción auricular prematura única. La onda P de este latido es relativamente normal y también lo es el complejo QRS, pero el intervalo PR y el que transcurre entre la contracción precedente y la contracción prematura están acortados. Además, el intervalo entre la contracción prematura y la siguiente contracción sucesiva está ligeramente prolongado, lo que se llama *pausa compensatoria*. El motivo de ello es que la contracción prematura se ha originado en la aurícula a cierta distancia del nódulo sinoauricular, y su impulso tiene que atravesar una cantidad considerable de músculo auricular antes de alcanzar el nódulo sinoauricular.

Déficit del pulso. Cuando el corazón se contrae antes de lo previsto, los ventrículos no se han llenado normalmente y el gasto sistólico está deprimido, a veces es prácticamente nulo. Así, pues, hay un déficit en el número de pulsos que se perciben en la arteria radial en relación con el número de contracciones del corazón.

Pulso bigeminado. En ocasiones, cada segundo latido del corazón puede ser una contracción prematura. Esto hace que el paciente presente un pulso bigeminado, o sea dos latidos muy cerca uno de otro, luego un intervalo diastólico más largo, después otros dos y así sucesivamente ^{1,2}.



FIGURA 11. Contracción Auricular Prematura.

Contracciones Prematuras del Nodo o Haz Auriculoventricular .

La Fig. 12 muestra una contracción prematura nacida en el nódulo auriculoventricular . La onda P falta en el registro de la contracción prematura. En vez de ello, la onda P está superpuesta en el complejo QRS-T de la contracción prematura porque el impulso cardiaco viaja en forma retrógrada a la aurícula al mismo tiempo que hacia adelante a los ventrículos, esta onda P deforma el complejo, pero no es posible descubrirla como onda P ²



FIGURA 12. Contracción AV Nodal Prematura.

Contracciones Ventriculares Prematuras(CVPs).²

El electrocardiograma de la Fig 13 muestra una serie de contracciones ventriculares prematuras(CVPs)alternando con contracciones normales. Las CVPs causan efectos en el electrocardiograma de la manera siguiente

1. El Complejo QRS suele estar considerablemente prolongado. El motivo es que el impulso se conduce sobre todo por el músculo de conducción lenta del ventriculo, más que a través del Sistema de Purkinje.
2. Después de casi todas las CVPs, la onda T tiene potencial opuesto al complejo QRS, porque la lenta conducción del impulso a través del músculo cardiaco hace que la zona primeramente despolarizada también sea la primera en repolarizarse. En consecuencia, la dirección que sigue la corriente en el corazón durante la repolarización es opuesta a la de la corriente durante la despolarización y el potencial de la onda T está invertido con relación al Complejo QRS.



FIGURA 13. Contracciones Ventriculares Prematuras (CVPs) ilustradas por los grandes complejos QRS-T anormales.

RITMOS ANORMALES RESULTANTES DEL BLOQUEO DE LA CONDUCCION DEL IMPULSO.

Bloqueo Sinoauricular. En raros casos, el impulso del nódulo sinoauricular queda bloqueado antes de penetrar en el músculo auricular. Este fenómeno presenta un brusco cese de las ondas P por paro de la aurícula. Sin embargo, el ventriculo toma

un nuevo ritmo, y el impulso generalmente se origina en el nódulo o Haz AV, de manera que el complejo QRS-T no queda alterado. Este fenómeno se ilustra en la Fig. 14 ^{1,2}.

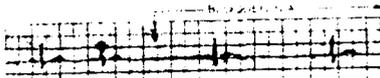


FIGURA 14. Bloqueo Nodal S-A con Ritmo Nodal AV.

Bloqueo Aurículoventricular. El único medio por el cual los impulsos pasan de las aurículas a los ventrículos es siguiendo el Haz de His. Los diferentes procesos que pueden disminuir a través de este Haz, o bloquearlo totalmente, son los siguientes:

- 1) Isquemia de las fibras de unión auriculoventricular.
- 2) Compresión del Haz auriculoventricular
- 3) La inflamación del nódulo AV o del Haz AV.
- 4) La estimulación extrema del corazón ^{1,2}.

Bloqueo cardíaco incompleto. Intervalo P-R (o PQ) prolongado; "*Bloqueo de Primer Grado*". El período normal que transcurre desde el comienzo de la onda P al comienzo del complejo QRS es de aproximadamente 0.16 seg cuando la frecuencia cardíaca es normal. Cuando el intervalo P-R aumenta por encima de 0.2 seg, se dice que el intervalo P-R está prolongado, y se considera que el paciente tiene "*Bloqueo cardíaco incompleto de primer grado*". El intervalo P-R rara vez aumenta hasta más de 0.35 a 0.45 seg, pues cuando la rapidez de conducción a través del Haz de His está disminuida a tal grado, la conducción cesa totalmente. La Fig 15 muestra un electrocardiograma con intervalo P-R prolongado, el intervalo en este caso es de alrededor de 0.3 seg. Así, el bloqueo de primer grado es definido como un retraso de la conducción de la aurícula a los ventrículos ^{2,5}.

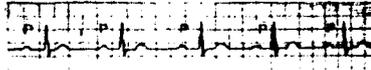


FIGURA 15. Intervalo P-R prolongado causado por Bloqueo de Primer Grado.

Bloqueo de Segundo Grado. Cuando la conducción a través del Haz de His está disminuida hasta el punto que el intervalo P-R es de 0.25 a 0.45 seg, los potenciales de acción que viajan a través de las fibras de unión AV a veces son suficientemente enérgicos para alcanzar el nódulo AV y otras veces no lo logran. Muchas veces el impulso pasa hacia los ventrículos en un latido y no pueden pasar en el próximo o los dos siguientes, alternándose fases de no conducción. En estas circunstancias, las aurículas laten con mucha mayor rapidez que los ventrículos, y se dice que hay "*latidos fallidos*" de los ventrículos. El proceso recibe el nombre de **Bloqueo cardiaco incompleto de segundo grado**. La Fig 16 muestra intervalos de 0.3 seg; también se observa un latido fallido como resultado de una falla de conducción de la aurícula a los ventrículos ^{2,8}.

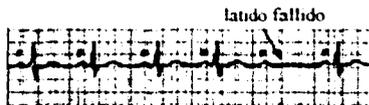


FIGURA 16. Bloqueo AV Incompleto de Segundo Grado

Bloqueo Auriculoventricular completo (Bloqueo de Tercer Grado). En este caso las ondas P se disocian completamente de los complejos QRS-T, como se muestra en la Fig 17. La frecuencia auricular en este electrocardiograma es de aproximadamente 100 latidos por minuto, mientras que la ventricular es menor de 40 por minuto. Además no hay relación entre el ritmo de las ondas P y los complejos QRS-T porque los ventrículos han "escapado" del control auricular, y laten según su propio ritmo ^{2,8}.

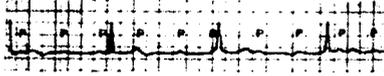


FIGURA 17. Bloqueo AV Completo.

3.7. FARMACOLOGÍA DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS

Los objetivos de la farmacoterapia antiarrítmica consisten en contrarrestar los mecanismos básicos por los que se generan arritmias cardíacas: supresión de la actividad automática anormal o bloqueo de los impulsos así generados y modificación del proceso de conducción de impulsos alterado en las áreas de daño miocárdico para así evitar la excitación reentrante. Lo ideal sería actuar sobre el tejido despolarizado o enfermo, pero sin afectar el tejido normal desde el punto de vista electrofisiológico. La utilidad de este propósito consiste en reducir el riesgo de producir efectos arritmógenos paradójicos que acompaña a la acción de ciertos antiarrítmicos ⁴.

3.7.1. DEFINICIÓN DE AGENTE ANTIARRÍTMICO ³.

Los agentes antiarrítmicos son un grupo heterogéneo de fármacos que se utilizan para el tratamiento de los trastornos del ritmo del corazón.

3.7.2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AGENTES ANTIARRÍTMICOS.

Estos fármacos tienen sitios específicos de acción al fijarse y bloquear selectivamente los canales iónicos como son: a) el canal de Na^+ , b) Ca^{2+} y c) K^+ ⁵⁰.

CANAL RÁPIDO DE SODIO ^{24 50}.

Los canales de Na^+ se denominan rápidos y los de Ca^{2+} lentos. Cuando la membrana se despolariza, se forma un poro transmembrana capaz de conducir un gran número de iones de Na^+ y, de esta manera, iniciar el potencial de acción y propagar el impulso. Después que los canales se abren, la proteína de la membrana se desplaza, sitio desde el cual no es posible abrirla nuevamente. La recuperación de este estado *inactivo* depende del voltaje por el cual se logra recuperar su

conformación original. Los bloqueadores de los canales de Na^+ se unen en forma específica, ya sea en la porción acuosa (hidrofílica) o lipídica (hidrofóbica) de estas proteínas. Durante cada potencial de acción, los fármacos se unen al receptor y lo bloquean y durante cada intervalo diastólico se separan del canal. Si esta desunión es rápida y la frecuencia cardíaca es lenta, el fármaco no se acumula. Entre los antiarrítmicos que actúan sobre los canales de sodio (y por lo tanto, sobre los tejidos conocidos como de potenciales rápidos o dependientes de sodio: miocardio auricular, ventricular y fibras de Purkinje) se pueden mencionar los fármacos de la clase IA como: Quinidina, Disopiramida y Procainamida entre otros. Los que pertenecen a la clase IB como: Lidocaína, Mexiletina, Difenilhidantoína, Tocainida, entre otros; y fármacos de la Clase IC como: Encainida, Flecainida, Lorcaínida, Propafenona, entre otros.

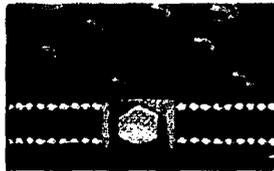


FIGURA 18. Canal Rápido de Sodio.

CANAL LENTO DE CALCIO ^{17,37}.

En relación con los canales de Ca^{2+} , se han identificado varios subtipos; el más abundante es del tipo "L". La mayor parte de los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} actúan sobre este tipo de canal. Otros cationes divalentes también son reguladores del flujo iónico en los canales de Ca^{2+} (por ejemplo, el Mg^{2+}). Por otro lado, existe una interrelación muy estrecha entre algunos canales, ya que la entrada de Na^+ permite la apertura de los canales de Ca^{2+} y, a su vez, la elevación del calcio intracelular cierra los canales de Na^+ .

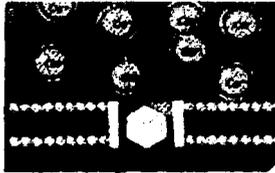


FIGURA 19. Canal Lento de Calcio.

CANAL DE POTASIO ^{37, 56}.

Los canales de K^+ (Fig. 20) son proteínas de la membrana que, como los del Na^+ , forman poros transmembrana que conducen los iones de potasio. Las corrientes de potasio son responsables de mantener el potencial de reposo, de la actividad del marcapaso, de la fase 1 del potencial de acción y de la repolarización. Dada esta diversidad de funciones, no son de extrañar los diferentes comportamientos en estos canales: algunos se abren en respuesta a cambios de voltaje, mientras que otros dependen de la ocupación de receptores adyacentes. Los fármacos que prolongan la duración del potencial de acción afectan los canales de potasio durante la repolarización, como es el caso de la amiodarona, bretilio y el sotalolol, entre otros. El objetivo de alterar dicha duración es *enlentecer la frecuencia de descarga de focos de automatismo y bloquear la conducción de los impulsos.*

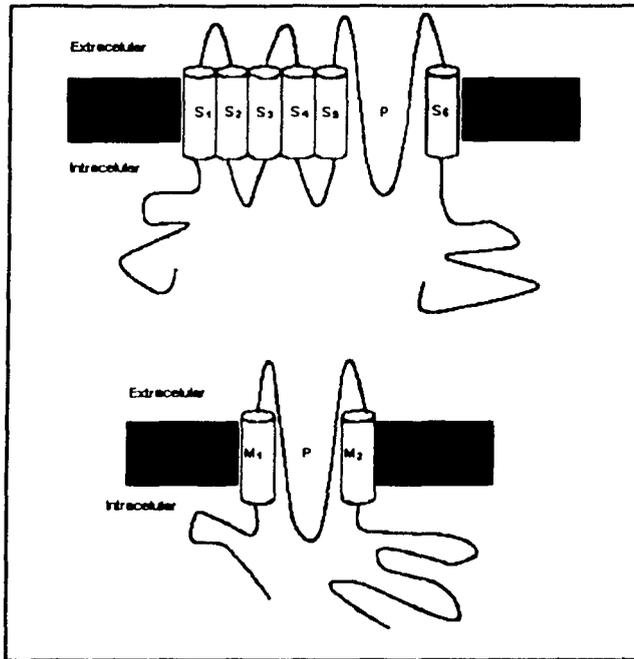


FIGURA 20. Subunidades del Canal de Potasio
 S1-S6 (segmentos dependientes del voltaje)
 M1 y M2 (segmentos de superficie rectificadora interior)
 P (poros transmembrana)

3.8. HIPÓTESIS DEL RECEPTOR MODULADO ⁴

El mecanismo de acción de los antiaritmicos se explica por medio de la hipótesis del receptor modulado, que postula que éstos inhiben la corriente de entrada del Na^+ (I_{Na}) tras unirse a un receptor localizado en el canal de Na^+ . Los antiaritmicos pueden unirse al receptor cuando el canal está en cualquiera de los tres estados, pero su afinidad por dicho receptor es muy diferente según el estado en que lo encuentre. Casi todos los antiaritmicos presentan muy baja afinidad por los estados *activado* e *inactivado* del canal. Cuando un antiaritmico se une al canal en cualquiera de los estados, el sodio es incapaz de atravesarlo. Esta particular afinidad tiene importantes consecuencias clínicas. Si los antiaritmicos presentan una alta afinidad por el estado *reactivado* del canal, reducirían la excitabilidad y velocidad de conducción en tejidos normalmente polarizados a cualquier frecuencia de estimulación y al hacerlo facilitarían la aparición de áreas de bloqueo y la reentrada; es decir, producirían efectos cardiodepresores y arritmógenos incluso en enfermos con ritmo sinusal. Los antiaritmicos que se unen de preferencia al estado *activado* deprimen más la I_{Na} y, por lo tanto, la velocidad de conducción cuanto mayor sea la frecuencia de la taquicardia (bloqueo dependiente de frecuencia), ya que en estas condiciones el bloqueo se activa más veces en la unidad de tiempo; además, y puesto que el tiempo que el canal se encuentra en estado *activado* es el mismo en todos los tejidos cardiacos, son eficaces tanto en aritmias supraventriculares como ventriculares. La duración del potencial de acción de los tejidos cardiacos depende en especial de la velocidad de repolarización celular (fases 2 y 3 del potencial de acción), que resulta de la corriente de iones K^+ que sale de las células a través de los canales apropiados.

3.9. CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS ANTIARRÍTMICOS

A nivel celular, la clasificación de Vaughan Williams (1970) resulta la más conocida y aceptada. Esta clasificación separa a los fármacos de acuerdo con su acción sobre las principales corrientes despolarizantes como: la corriente de entrada de sodio (INa) al inicio de la fase 0 del potencial de acción con conducción rápida (Clase I); la corriente de entrada lenta esencialmente de calcio (ICa), causa de la fase 0 del potencial de acción de las fibras de respuesta lenta (Clase IV). Los efectos de los fármacos sobre las corrientes de salida repolarizantes de potasio (IK) están menos definidas y en ellas ocurre una marcada prolongación del potencial de acción y de los periodos refractarios (Clase III). Finalmente, están los fármacos con efecto inhibitor de la actividad simpática por bloqueo e inhibición de los canales de Calcio ante la ocupación de receptores adrenérgicos (Clase II). Años más tarde, Harrison (1986) subdividió a los agentes de la clase I en tres subcategorías (IA, IB y IC) debido a que no todos los fármacos de esta clase tienen el mismo efecto sobre el periodo refractario efectivo y el potencial de acción, ni comparten la misma cinética de unión a los canales de Na⁺ 6, 10, 74, 75.

En resumen, los efectos generales producidos por los agentes antiarrítmicos se muestran en el cuadro siguiente :

Grupo	Fase del ciclo	Mecanismo de acción	Velocidad de conducción	Periodo refractario efectivo	Potencial de acción	Automatismo
IA	0	Bloquea canales de Sodio	Lenta	Aumenta	Aumenta	Disminuye
IB	0	Bloquea canales de Sodio	Lenta	Disminuye	Disminuye	Disminuye
IC	0	Bloquea canales de Sodio	Lenta	Aumenta	Sin cambios	Disminuye
II	---	Disminuye actividad adrenérgica	Lenta	Aumenta	Sin cambios	Disminuye
III	3	Bloquea canales de Potasio	Lenta	Aumenta	Aumenta	Disminuye
IV	2	Bloquea canales de Calcio	Sin cambios	Sin cambios	Disminuye	Disminuye

CUADRO 1. Efectos generales de los agentes antiarrítmicos

Antiarrítmicos Clase I^{1,3,4,6}.

Corresponden a los inhibidores del canal de Na^+ , que se encuentran en las células cardíacas de respuesta rápida, aquellas que limitan la entrada de Na^+ a la célula. Una acción similar a lo que ocurre en las fibras nerviosas les confiere una propiedad anestésica local. Al disminuir la entrada de sodio se reduce la velocidad de despolarización y la amplitud del potencial de acción (derivada máxima de la fase 0 del potencial de acción o $V_{\text{máx}}$). En consecuencia, la polarización en reposo es más importante (menos negativa) Dicha acción es más evidente cuando la frecuencia cardíaca está acelerada que cuando se encuentra lenta. También estos antiarrítmicos interfieren sobre los periodos refractarios por el retardo en la reactivación del canal de Na^+ . Debido a algunas interferencias en relación con las constante de tiempo en la unión a los canales de Na^+ y a una acción complementaria sobre la repolarización, estos antiarrítmicos clase I se subdividen en 3 subgrupos: IA, IB y IC.

Antiarrítmicos Clase IA^{3,4,6}.

Comprenden la quinidina y sus derivados, la disopiramida, la procainamida, la ajmalina y el pirmenol entre otros.

Modo de acción: las constantes de tiempo en su cinética son de 10 a 12 seg de duración. La amplitud y la velocidad de ascenso del potencial de acción están disminuidas. La duración del potencial de acción se encuentra aumentada por su acción sobre la repolarización. Hay una prolongación de los periodos refractarios de las células auriculares, ventriculares y del sistema His-Purkinje. El periodo refractario sobrepasa la duración del potencial de acción debido a un retardo en la reactivación del canal de Na^+ . Sólo actúa sobre el canal lento a concentraciones muy elevadas. La disminución del automatismo del nodo sinusal y de las fibras de Purkinje por disminución de la despolarización diastólica lenta se asocia a una depresión

patológica del automatismo de las células de respuesta rápida parcialmente despolarizadas. Todas estas sustancias tienen efecto depresor sobre el miocardio.

Efectos sobre el ECG de superficie: estos fármacos ensanchan el QRS (por lentificación de la conducción), acompañado de prolongación del intervalo QT por acción sobre la repolarización. Hay aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST más marcados con la Quinidina que con otro fármaco de este subgrupo.

Antiarrítmicos Clase IB ^{3,4,6}.

En este grupo se encuentran la lidocaína y sus derivados (mexiletina, tocainida, difenilhidantoína, entre otros.).

Modo de acción: la cinética celular de estos antiarrítmicos es breve, con constante de tiempo inferiores a 0.5 seg. Producen pocos efectos electrofisiológicos en fibras normales, pero ejercen un marcado efecto depresor sobre la célula isquémica, parcialmente despolarizada. Esto explica el defecto infrahisiano que a veces se evidencia después de la administración de estas sustancias en fase aguda del infarto al miocardio. De manera opuesta a lo que sucede con las sustancias del subgrupo anterior, estos medicamentos acortan la duración del potencial de acción, pero propagan la duración de los periodos refractarios más allá del final de la repolarización. Los automatismos anormales disminuyen y el efecto inotrópico negativo es pobre.

Efectos sobre el ECG de superficie: El ECG no se modifica por la administración de estas sustancias; la duración del QRS no cambia, el QT permanece idéntico o disminuye.

Antiarrítmicos Clase IC ^{3,4,6}.

En este subgrupo están comprendidas la aprindina, encainida (no comercializada), flecainida, lorcainida (no comercializada) y propafenona entre otros.

Modo de acción: la cinética celular de estas sustancias es prolongada, con constantes de tiempo de 13 a 20 segundos. La velocidad de ascenso del potencial de acción está deprimida, pero la duración no se modifica, ya que no actúa sobre la repolarización. Los periodos refractarios se prolongan. Todas estas moléculas deprimen la contractilidad del miocardio.

Efectos sobre el ECG de superficie: se manifiesta un ensanchamiento del QRS, que puede dar lugar a bloqueo de rama. Por el contrario, el espacio QT no se modifica en sí, sino por el alargamiento del QRS, y el espacio JT no se modifica. El enlentecimiento de la frecuencia sinusal es más marcado con propafenona.

Características particulares: la propafenona tiene acción simpatolítica β y una débil acción sobre el canal de Calcio (100 veces inferior que el verapamil).

Antiarrítmicos Clase II. Bloqueadores adrenérgicos β ^{3,4,6}.

Modo de acción: su efecto resulta de inhibir la actividad simpática. No modifican el potencial de acción de las células auriculares, ventriculares ni de la Red de Purkinje, pero producen una disminución de la fase inicial del potencial de acción en las células del nódulo sinusal y del nódulo AV. También disminuyen las pendientes de despolarización diastólica lenta de las células automáticas e inhiben los focos de automatismo anormal originados por las catecolaminas.

Efectos sobre el ECG de superficie: el espacio PR se alarga, pero el QRS y el QT no se modifican.

Antiarrítmicos Clase III ^{3, 6, 53}

Son los antiarrítmicos que prolongan el potencial de acción durante la repolarización (canales de K^+). El grupo está constituido por amiodarona, sotalol y bretilio entre otros.

Modo de acción: la duración del potencial de acción se prolonga de manera importante, pero la amplitud y la velocidad de despolarización no se modifican. El período refractario varía de la misma manera que la duración del potencial de acción. Estas moléculas tienen poco o nulo efecto sobre el miocardio.

Efectos sobre el ECG de superficie: la frecuencia sinusal se enlentece, el intervalo PR se alarga, la repolarización se modifica con intervalo QT largo, aplanamiento de la onda T y aparición de la onda U.

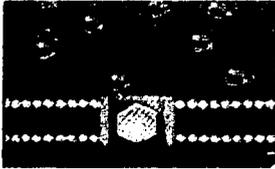
Características particulares: además de las propiedades comunes a este grupo, el sotalol muestra propiedad bloqueadora β .

Antiarrítmicos Clase IV ^{3, 4, 6}

También interfieren con la despolarización, aunque a través del bloqueo directo de los canales lentos de Ca^{2+} (corriente lenta de despolarización). En este grupo se encuentran el verapamil, diltiazem, bepridil y nifedipina.

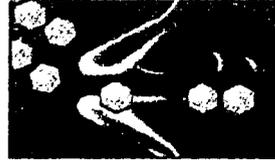
Modo de acción: disminuyen la corriente entrante de calcio y sodio y por lo tanto actúan sobre la meseta del potencial de acción de todas las células. Interfieren también con el acoplamiento excitación-contracción y, en consecuencia, son depresores del miocardio.

Efectos sobre el ECG de superficie: los inhibidores de los canales de calcio son sustancias químicas muy diferentes unas de otras. Su acción cardíaca se atenúa por una reacción simpática refleja, la cual es más marcada con nifedipina que con los otros fármacos.



Efecto Clase I

Bloqueo del canal de sodio



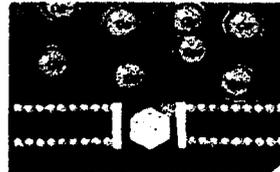
Efecto Clase II

Inhibición Adrenérgica Beta No Competitiva



Efecto Clase III

Refractariedad y repolarización prolongadas por incremento en la duración del potencial de acción.



Efecto Clase IV.

Bloqueo del canal de calcio.

FIGURA 21. Clasificación de los agentes antiarrítmicos según Vaughan Williams [™]

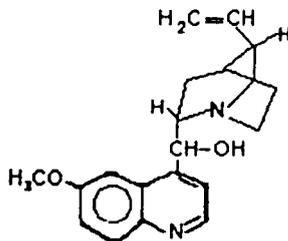
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

3.10. INDICACIONES

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS CLASE IA

QUINIDINA ^{3,4,56}

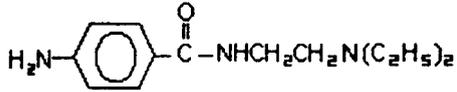
Indicaciones. Arritmias ventriculares y supraventriculares. La quinidina revierte a ritmo sinusal al 60-70% de los enfermos con aleteo y fibrilación auricular.



Estructura Química de la Quinidina

PROCAINAMIDA ^{3, 4, 29, 30}

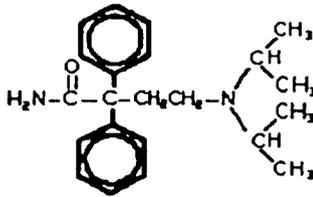
Indicaciones. Se le considera actualmente entre los compuestos útiles para el tratamiento y profilaxis de arritmias ventriculares y en el Síndrome de Wolff-Parkinson-White. En las arritmias supraventriculares resulta muy poco eficaz. Se habla de una efectividad del 88% como tratamiento de aleteo auricular y de su superioridad en el manejo de la taquicardia ventricular con relación a la lidocaina.



Estructura Química de la Procainamida

DISOPIRAMIDA ^{3, 56}.

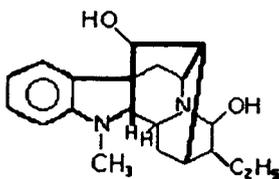
Indicaciones. Taquiarritmias supraventriculares y ventriculares. Tiene utilidad en enfermos que no toleran bien la quinidina o la procainamida, o en quienes éstas no son eficaces. Se administra con buenos resultados para la supresión de extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular no sostenida, en las arritmias por reentrada auriculoventricular-nodal y en el síndrome Wolff-Parkinson-White.



Estructura Química de la Disopiramida

AJMALINA ⁴.

Indicaciones. En el síndrome de Wolff-Parkinson-White, la ajmalina bloquea la conducción anterógrada por la vía accesorio.

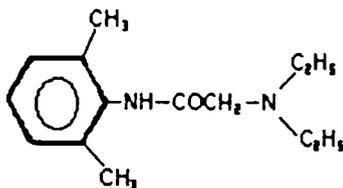


Estructura Química de la Ajmalina

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS CLASE IB

LIDOCAÍNA ^{4.77}.

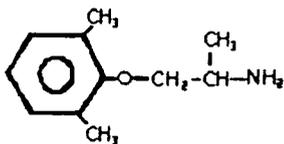
Indicaciones. Tratamiento de extrasistolia y fibrilación ventriculares, profilaxis de la fibrilación ventricular posinfarto agudo de miocardio.



Estructura Química de la Lidocaína

MEXILETINA ^{3,4,77}.

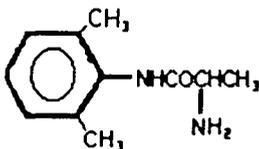
Indicaciones. Profilaxis y tratamiento de arritmias ventriculares.



Estructura Química de la Mexiletina

TOCAINIDA ^{3,4}.

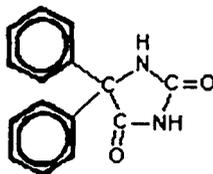
Indicaciones. Taquicardias ventriculares.



Estructura Química de la Tocainida

FENITOÍNA ^{6,77}.

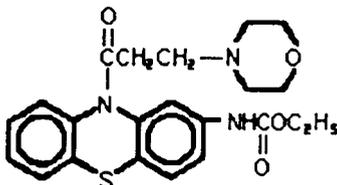
Indicaciones. La aplicación clínica de la fenitoína consiste en el tratamiento de las arritmias auriculares y ventriculares inducidas por intoxicación digitalica. La fenitoína también se utiliza como agente profiláctico para impedir las arritmias poscardioversión, en especial en los pacientes digitalizados. También es efectiva en el tratamiento de las arritmias ventriculares que aparecen en el infarto agudo de miocardio, cirugía a corazón abierto, anestesia, catelensmo y cardioversión.



Estructura Química de la Fenitoína

MORICIZINA ⁷⁷.

Indicaciones. La Moricizina es un derivado de la fenotiacina clínicamente efectiva para el tratamiento de las arritmias ventriculares y supraventriculares.



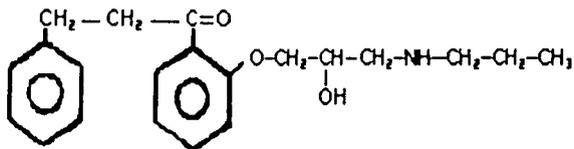
Estructura Química de la Moricizina

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS CLASE IC

PROPAFENONA ^{4, 19, 31, 49, 50}

Indicaciones. Taquiaritmias supraventriculares, es bien tolerada si se llega a utilizar como terapia a largo plazo, siendo igual de eficaz que el sotalol para el tratamiento

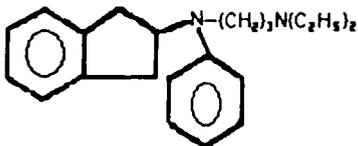
de la fibrilación auricular. En arritmias del síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) deprime la conducción de la vía accesorio.



Estructura Química de la Propafenona

APRINDINA ^{3,4}.

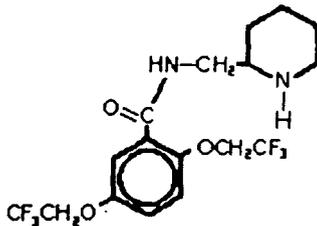
Indicaciones. La Aprindina es útil en las arritmias producidas por mecanismos de reentrada y por aumento del automatismo. Este medicamento ha demostrado ser útil en las taquiarritmias supraventriculares asociadas al síndrome WPW, ya que no sólo produce aumento en el tiempo de conducción y en el periodo refractario del nódulo AV, lo que bastaría en la mayoría de los casos para suprimir la arritmia, sino que también aumenta el periodo refractario del haz anómalo y lo bloquea, con lo cual se evita la reentrada.



Estructura Química de la Aprindina

FLECAINIDA ^{4,14}.

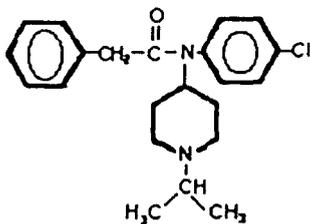
Indicaciones. La Flecainida se ha empleado con éxito en arritmias auriculares y ventriculares. En la fibrilación auricular el tratamiento farmacológico con este antiarrítmico puede ser innecesario, especialmente si los pacientes son hemodinámicamente estables y sin síntomas significativos, ya que cerca del 60% de los pacientes retornará a ritmo sinusal en unas cuantas horas, sin ningún tratamiento.



Estructura Química de la Flecainida

LORCAINIDA ⁴.

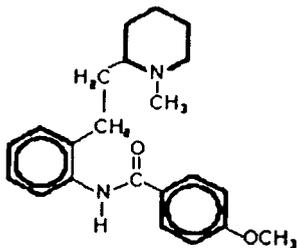
Indicaciones. Se ha confirmado su utilidad en las arritmias supraventriculares y ventriculares, con reducción del número de extrasístoles ventriculares entre el 82 y el 92%. Al parecer, su eficiencia aumenta progresivamente con tratamiento prolongado.



Estructura Química de la Lorcaïnida

ENCAINIDA 4.56.

Indicaciones La encainida es eficaz en el tratamiento de extrasístoles supraventriculares y taquicardias por reentrada intranodal o por vía accesorio. Ha logrado suprimir o reducir las arritmias ventriculares en 44 a 90% de los pacientes.

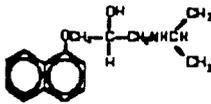


Estructura Química de la Encainida

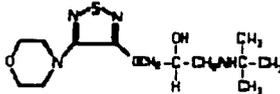
FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS CLASE II

Este conjunto de fármacos integran el grupo II de la Clasificación de Vaughan Williams, previenen los efectos arritmogénicos sobre el corazón y reducen la incidencia de muerte súbita en enfermos de infarto al miocardio. Su mecanismo de acción principal, consiste en un antagonismo de tipo competitivo por los receptores beta-adrenérgicos. Su relevancia terapéutica propicia que el grupo sea numeroso y variado: propranolol, acebutolol, sotalol, pindolol, oxprenolol, alprenolol, metoprolol, atenolol, esmolol, entre otros³.

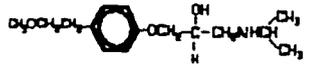
Indicaciones. Ansiedad, arritmias supraventriculares y ventriculares. El beta-bloqueo antagoniza los efectos de las catecolaminas y así prevenir las arritmias basadas en el automatismo anormal, reentrada o actividad disparada^{26, 58}.



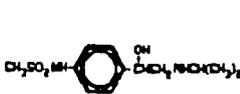
Propranolol



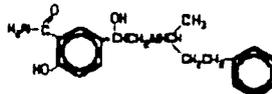
Timolol



Metoprolol



Sotalol



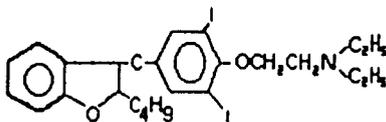
Labetalol

Fármacos antiarrítmicos Clase II

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS CLASE III

AMIODARONA ^{13,14}.

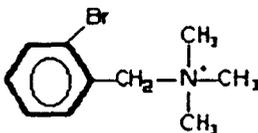
Indicaciones. Control de las arritmias ventriculares y supraventriculares. En el síndrome de WPW aumenta el período refractario de la vía anómala y mejora la función sistólica.



Estructura Química de la Amiodarona

TOSILATO DE BRETILIO ^{3,77}.

Indicaciones. Es de utilidad en el tratamiento de arritmias ventriculares graves (después del fracaso de otros antiarrítmicos como la lidocaína o la procainamida) como la taquicardia y fibrilación ventricular y taquicardia helicoidal, especialmente en enfermos de infarto al miocardio.



Estructura Química del Tosilato de Bretilio

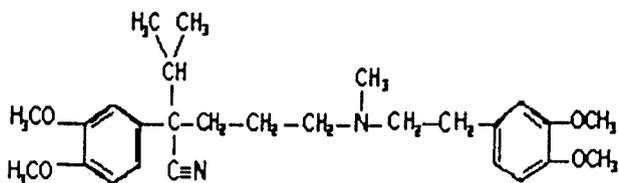
SOTALOL ^{15, 18, 40, 77}.

Indicaciones. Debido a sus propiedades combinadas de Clase II y Clase III, el Sotalol es activo teóricamente contra una amplia variedad de arritmias, incluyendo taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular paroxística, arritmias WPW, fibrilación auricular y arritmias ventriculares, siendo más efectivo para el tratamiento de taquiarritmias ventriculares que los fármacos antiarrítmicos de Clase I; sin embargo hay investigadores que señalan que su beta-bloqueo en animales es mínimo y en humanos no es clínicamente significativo. En ausencia de insuficiencia cardiaca congestiva o bradiarritmias representa un antiarrítmico de primera línea para el tratamiento a largo plazo de arritmias ventriculares sostenidas.

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS CLASE IV

VERAPAMIL ^{4, 9, 21}.

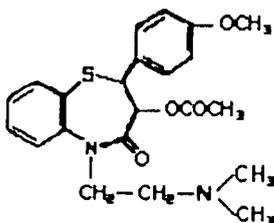
Indicaciones. Taquicardia por reentrada intranodal y taquiarritmias supraventriculares. Puede suprimir las taquicardias supraventriculares o ventriculares, en cuyo mantenimiento intervienen potenciales calciodependientes. Se considera, en general, al verapamil como poco activo en las taquicardias ventriculares experimentales y clínicas. Puede mejorar las anomalías de la repolarización del síndrome QT largo congénito.



Estructura Química del Verapamil

DILTIAZEM ^{4, 6, 12}.

Indicaciones. Taquiarritmias supraventriculares.



Estructura química del Diltiazem

3.11. OTROS ANTIARRÍTMICOS

SUSTANCIAS PURINÉRGICAS ⁴.

Ejercen un efecto depresor de la conducción aurículoventricular, sin influencia sobre el sistema His-Purkinje, lo que explica su utilización terapéutica en el tratamiento de las taquicardias paroxísticas por reentrada en la unión aurículoventricular.

ADENOSINA ^{5, 36, 77}.

La indicación principal es la reducción de las taquicardias supraventriculares complejas (taquicardia nódulo AV por reentrada y taquicardia AV en WPW), ya que este compuesto regula la actividad eléctrica de los tejidos ventriculares y presenta una acción cronotrópica negativa sobre el nódulo sinusal y una acción dromotrópica negativa sobre el nódulo AV.

GLUCÓSIDOS DIGITÁLICOS ^{5, 66}.

Los glucósidos digitálicos se emplean para tratar las taquiarritmias auriculares. Su efecto antiarrítmico se debe a su acción sobre las aurículas, nódulo AV y a su efecto vagal.

TERAPÉUTICA IÓNICA.

Potasio ⁴⁷.

La eficacia del Potasio es más marcada sobre las arritmias auriculares que sobre las ventriculares, salvo cuando hay hipopotasemia o intoxicación digitálica. En caso de taquicardia junto con bloqueo AV, las dosis bajas de Potasio pueden favorecer la conducción; pero la hiperpotasemia encierra el peligro de agravar un bloqueo AV de alto grado de origen digitálico.

Magnesio ^{36, 47}.

Indicaciones Desde hace varios años, el Magnesio se ha empleado para el tratamiento de taquiarritmias ventriculares, aunque su aplicación clínica ha sido escasa.

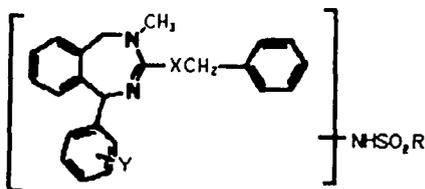
ÁCIDOS GRASOS ^{42, 72, 73}.

La infusión de ácidos grasos poliinsaturados de aceites de pescado previenen la Fibrilación Ventricular inducida por Isquemia y también protegen al miocardio del desarrollo de arritmias durante la reperfusión. Estos efectos antiarrítmicos son el resultado de la modulación específica de las corrientes iónicas, particularmente de la corriente sódica dependiente del voltaje y de las corrientes cálcicas del tipo *L*.

3.12. AGENTES ANTIARRÍTMICOS EN INVESTIGACIÓN

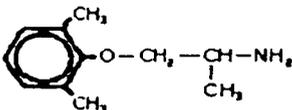
4,5 - Dihidro - 3 - (metanosulfonamidofenil) - 1 - fenil - 1H - 2,4 - benzodiazepina¹⁶.

En un estudio realizado en preparaciones cardíacas aisladas de conejo prolongó el período refractario efectivo ventricular y bloqueó el canal potásico; así como la refractariedad en perros, siguiendo una dosificación oral. Por consiguiente, esta molécula puede representar un potencial agente de Clase III, pero con la capacidad de bloqueador del canal de K⁺.



Mexiletina²⁰.

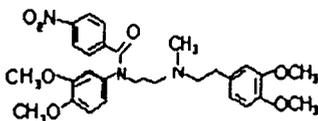
Fueron comparadas las propiedades electrofisiológicas y arritmogénicas del sotalol, un fármaco antiarrítmico de Clase III (que por su excesivo retraso en la repolarización puede provocar proarritmia), administrado solo y en combinación con la Mexiletina, un fármaco antiarrítmico de Clase I. Dicho estudio se realizó en perros conscientes predispuestos a arritmias de torsión de puntas y arrojó como resultado que la coadministración de un agente Clase Ib puede reducir el potencial proarritmico de un fármaco Clase III.



Estructura Química de la Mexiletina

BRL-32872 ²⁴.

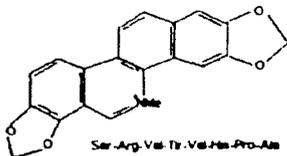
Fueron estudiados los efectos del Hidrocloruro N - (3,4 - dimetoxifenil) -N - [3[2-(3,4 - dimetoxifenil) etil propil] - 4 - nitrobenzamida (BRL-32872), un nuevo agente antiaritmico, en preparaciones cardiacas de conejillos de indias utilizando un microelectrodo. En músculos papilares, el BRL-32872 no modificó el potencial membranal de reposo pero prolongó la duración del potencial de acción (DPA) en un 24% +/- 2% a concentración 1µM. Entre los 35 experimentos desarrollados con el BRL-32872, sólo una fibra mostró *posdespolarizaciones tempranas*, lo cual ocurrió a la concentración antes mencionada y fueron suprimidas a una concentración más elevada (3µM).



Estructura Química del BRL-32872

Saralasin ²⁵.

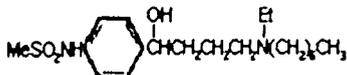
A concentración 1µM prolonga el periodo refractario en tejidos normóxicos pero no después de cambios inducidos por isquemia o reperfusión y disminuye la incidencia de taquicardia y extrasistoles ventriculares.



Estructura Química de la Saralasin

Ibutilida ^{32, 43, 46, 55, 60}

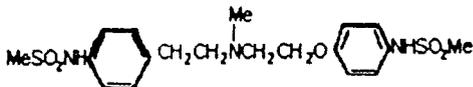
Agente antiarrítmico de Clase III indicado para la terminación aguda de la fibrilación y el aleteo auricular. La Ibutilida prolonga la repolarización, in vitro puede acortar la duración del potencial de acción. Pueden administrarse digoxina, betabloqueadores y antagonistas de calcio previamente a la infusión de ibutilida. Este fármaco debe ser infundido intravenosamente por 10 min y suspendido tan pronto como la arritmia haya terminado. Se recomienda su uso para el tratamiento de las arritmias auriculares que ocurren después de la cirugía cardíaca. La taquicardia ventricular es su efecto adverso más serio y se presenta en aproximadamente el 1.8% de los pacientes tratados con Ibutilida.



Estructura Química de la Ibutilida

Dofetilida ³⁵

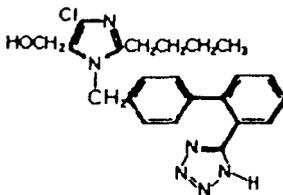
Nuevo agente antiarrítmico de Clase III que suprime las arritmias por reentrada y las inducidas con digital en perros, efecto asociado con una prolongación del intervalo QT y efecto cronotrópico negativo.



Estructura Química de la Dofetilida

Losartán ³⁹.

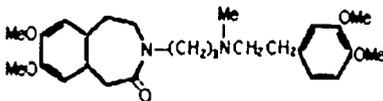
Su efecto sobre la atenuación de la prolongación del tiempo de conducción es probablemente la base de su efecto antiaritmico porque disminuye la probabilidad de reentrada. Se requerirán estudios adicionales para determinar si el losartán afecta los niveles de Na^+ y Ca^{2+} en el corazón.



Estructura Química del Losartán

Zatebradina ⁴⁰.

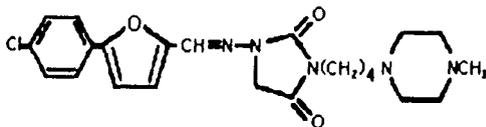
La Zatebradina (Hidrocloruro 1,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-3-[3-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil-metilimino]propil]-2H-3-benzodiazepina) es un agente bradicárdico que prolonga la duración del potencial de acción en músculos papilares en conejillos de indias y en fibras de Purkinje en conejos. El mecanismo motivador por el cual produce este efecto no ha sido explorado, pero es probable que esté involucrado el bloqueo del canal de Potasio. La zatebradina también bloquea la taquicardia sinusal y atenúa marcadamente el ritmo cardiaco inducido por el ejercicio en modelos animales y humanos sin afectar los estados inotrópico o lusitrópico.



Estructura Química de la Zatebradina

Azimilida ⁴¹.

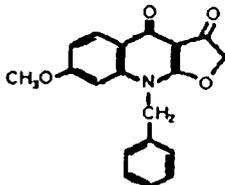
Prolonga la duración del potencial de acción en las fibras de purkinje y en las musculares ventriculares de humanos. Este compuesto incrementa la duración del potencial de acción en función de la concentración y los efectos son lentamente reversibles.



Estructura Química de la Azimilida

HA-7 ⁴⁵.

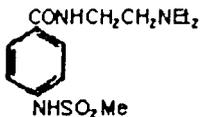
Nuevo derivado sintético del alcaloide furoquinolina que incrementa la fuerza de contractilidad de los ventriculos y suprime de manera efectiva a las taquiarritmias ventriculares inducidas por isquemia o reperfusión en el corazón de rata adulta. Bloquea predominantemente a los canales de Na⁺ y débilmente a los canales de Calcio.



Estructura Química del HA-7

Sematilida ⁵¹.

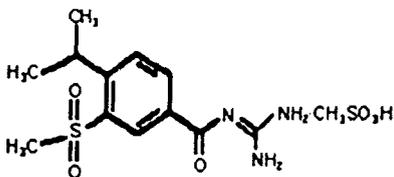
Se ha reportado que la sematilida incrementa la duración del potencial de acción y el período refractario efectivo sin afectar otros parámetros en la aurícula de conejo, ventrículo y aurícula de cobayo y ventrículo canino.



Estructura Química de la Sematilida

Cariporida ⁵².

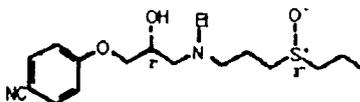
Inhibidor del intercambio $\text{Na}^+\text{-H}^+$ con efectos antiaritmicos sobre las arritmias inducidas por reperfusión o isquemia sin aparente efecto cardiovascular en perros y ratas cuando les fue administrado antes de realizarles oclusión coronaria. La frecuencia cardiaca, presión sanguínea e intervalo QT no fueron alterados después del tratamiento.



Estructura Química de la Cariporida

Almokalant ⁶⁷

El efecto antiarrítmico de este fármaco fue evaluado en conejos anestesiados con pentobarbital. La arritmia fue producida por oclusión coronaria. El Almokalant a dosis de 250 nmol/kg IV disminuyó significativamente la incidencia de fibrilación ventricular inducida por reperfusión (21% vs 75% del grupo control) e incrementó la proporción de animales sobrevivientes durante la reperfusión (86% vs 42%).



Forma (2^o R^o, 3^o R^o)

Estructura Química del Almokalant

3.13. MODELOS DE ANIMALES PARA LA EVALUACIÓN DE LOS AGENTES ANTIARRITMICOS ^{67, 68, 69}

Cuando se examina la literatura con la intención de evaluar los modelos de animales que han contribuido a la comprensión de los mecanismos de las arritmias en pacientes y en la elaboración de estrategias terapéuticas, uno se sorprende por las diferencias que hay entre las arritmias ventriculares y supraventriculares. En general, en el campo de las arritmias supraventriculares hay una fuerte interacción entre los estudios experimentales y clínicos por lo que los modelos de animales han contribuido a la comprensión de los mecanismos de las arritmias clínicas y en el establecimiento de diferentes terapias. A pesar de las diferencias entre especies, la similitud entre los mecanismos arritmicos en modelos experimentales en animales y humanos tiene más peso que dichas diferencias. Esta similitud es menos evidente cuando se considera a las arritmias ventriculares. Hay varias razones para esto. *Primero*, muchas arritmias ventriculares son inducidas por isquemia aguda, y no pueden ser estudiadas en pacientes humanos porque ocurren de manera impredecible en situaciones donde los cambios electrofisiológicos pueden desarrollarse en minutos. *Segundo*, incluso cuando la isquemia aguda es el detonador de las arritmias, pueden influir muchos otros factores en la arritmogénesis, tales como hipertrofia, dilatación, disturbios electrolíticos o insuficiencia cardiaca. *Tercero*, muchos factores determinan si las arritmias ventriculares ocurren por isquemia aguda y/o infarto miocárdico, y en los modelos experimentales usualmente sólo es considerado un factor. A pesar de todo, el conocimiento de los mecanismos arritmogénicos derivado de los estudios animales han contribuido ampliamente al desarrollo de estrategias terapéuticas.

Arritmias Supraventriculares ^{65, 66}

En 1913 Mines describió un experimento sobre una preparación de corazón de tortuga en el cual podía iniciarse excitación circular por estimulación eléctrica.

Mines hizo una predicción histórica: "Me aventuro a sugerir que una excitación circular de este tipo puede ser responsable para algunos casos de taquicardia paroxística". Después de leer el reporte de Kent en el cual describió una conexión muscular entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho en un corazón humano, Mines escribió en 1914, "Ahora repito esta sugerión a la luz de la nueva demostración histológica de Stanley Kent de que la conexión muscular entre aurículas y ventrículos es múltiple. Supongo que por alguna razón un impulso de la aurícula alcanzó la rama AV principal pero no la conexión *lateral derecha*. Es posible que el ventrículo excitaría el extremo ventricular de esta conexión lateral, no encontrando la refractariedad como normalmente lo haría ". Debería ser esperada la onda de propagación a la aurícula para circular alrededor de la ruta indicada". Esto fue escrito 16 años antes de que Wolff, Parkinson y White describieran el síndrome clínico que ahora lleva su nombre, 18 años antes de que Holzmann y Scherf atribuyeran el Electrocardiograma (ECG) anormal en estos pacientes a la preexcitación de los ventrículos vía una rama auriculoventricular accesoria, y 53 años antes de los primeros estudios en pacientes con estimulación programada. Actualmente todas las características electrofisiológicas de conexiones auriculoventriculares accesorias y su papel en taquicardias reentrantes han sido obtenidas en estudios sobre pacientes humanos y sólo un estudio de preexcitación en perro. En este estudio se observó que la fibrilación auricular inducida en el perro, causó la fibrilación ventricular porque la ruta accesoria tuvo un período refractario corto y condujo muchos impulsos.

Taquicardia de reentrada nodo auriculoventricular ^{66, 68}

La historia de esta arritmia es muy diferente al de las causadas por conexiones auriculoventriculares accesorias. El primer estudio empleando estimulación programada en pacientes para descifrar los mecanismos de las arritmias y tratarlas por implantación de marcapaso y los estudios clínicos pioneros de los años 80's han sido útiles para el tratamiento quirúrgico o ablación de la arritmia, al igual que los estudios con microelectrodos realizados en los 60's y 70's en

preparaciones de corazón aislado de conejo. En perros anestesiados con tórax abierto, sólo se ha reportado un caso de taquicardia de reentrada nódulo auriculoventricular y la reproducibilidad de la taquicardia sostenida inducida y sólo es posible después de un procedimiento quirúrgico que bloqueó los impulsos auriculares al nódulo auriculoventricular. Sería deseable encontrar un modelo animal en el cual una ligera manipulación del sistema nervioso autónomo produjera una taquicardia nodo auriculoventricular sostenida que fuera reproduciblemente inducida.

Aleteo auricular ^{63, 68}

Mucho del conocimiento sobre los patrones de activación durante el aleteo auricular se ha derivado de los estudios animales. El mapeo en pacientes fue desarrollado por Puech y colaboradores en 1956 y gracias a los avances en las técnicas de mapeo, recientes estudios en el hombre han permitido la comparación de los datos obtenidos en modelos animales. Basándose en los resultados de estos estudios, es ampliamente aceptado que el aleteo auricular es debido a la reentrada. También hay modelos de animales en los cuales el aleteo auricular fue inducido siguiendo la creación de lesiones anatómicas (por ejemplo, lesiones en la aurícula derecha). En el modelo canino desarrollado por Boyden y Hoffman hay un alargamiento de la aurícula derecha producido por regurgitación tricúspide y puede tener una contraparte clínica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Otra forma de reentrada funcional que causa aleteo auricular es la inducida en corazones aislados de perro por infusión de acetilcolina.

Fibrilación auricular ^{64, 68}

En años recientes, se ha generado una remarcada interacción entre los estudios experimentales y clínicos donde los descubrimientos en modelos de animales fueron confirmados en estudios clínicos. Por ejemplo, la inducción repetitiva de la

fibrilación auricular en cabras generó un remarcado acortamiento del periodo refractario auricular, el cual persistió por un largo periodo después del ritmo sinusal y predispuso a la reinducción de la fibrilación auricular después de la cardioversión. Esto se ha confirmado en pacientes en donde también se ha visto que los agentes bloqueadores de Ca^{2+} pueden atenuar este acortamiento del periodo refractario. A pesar del gran impacto que tienen los estudios experimentales en el desarrollo clínico, incluyendo nuevas estrategias de terapia como el catéter de ablación, hay obvias diferencias entre la aurícula de los animales experimentales empleados y la de los pacientes que desarrollan fibrilación auricular espontáneamente ya que en los modelos experimentales la fibrilación auricular fue inducida en corazones normales por inducción repetitiva de la fibrilación auricular o por medios farmacológicos como la infusión de acetilcolina. Alrededor del 85% de los pacientes con fibrilación auricular tienen una anomalía cardíaca estructural adyacente o un desorden metabólico, a menudo asociado con alargamiento auricular. La dilatación auricular aguda acorta el periodo refractario e incrementa la vulnerabilidad a la fibrilación auricular. El énfasis en los modelos de animales de fibrilación auricular ha sido sobre las características electrofisiológicas en corazones estructuralmente normales. Además de disminuir la relación entre los modelos de animales y los pacientes, los efectos arritmogénicos de los cambios estructurales deben ser más estudiados.

Arritmias Ventriculares ^{67, 68, 69}

Modelo hereditario de muerte súbita

Se ha descrito una colonia de perros Shepherd alemanes con arritmias ventriculares hereditarias y una predisposición para la muerte súbita. La muerte súbita en la mayoría de las veces ocurre durante el sueño o el receso después del ejercicio o excitación. El electrocardiograma no muestra un intervalo QT prolongado, pero frecuentemente hay un acortamiento de la onda T. Las arritmias

son rápidas taquicardias ventriculares polimórficas, siguiendo amplios intervalos R-R, y son más probables debido a la actividad disparada inducida por las posdespolarizaciones tempranas en el Sistema Purkinje. A primera vista, este modelo de perro es semejante al síndrome QT largo congénito en el cual la bradicardia indujo taquicardia ventricular polimórfica y muerte súbita, sin embargo, los perros no tienen intervalo QT prolongado y este modelo animal tiene una contraparte clínica porque se han descrito pacientes con taquicardia ventricular polimórfica (torsión de puntas) que tienen un intervalo QT normal.

Arritmias ventriculares causadas por isquemias aguda ^{65,68}

En las pasadas décadas se han realizado una gran cantidad de experimentos en esta área. En estos estudios puede realizarse una distinción aproximada, en los que se registran parámetros electrofisiológicos relevantes para la comprensión de los mecanismos de la arritmia y en los que se observan la incidencia de la arritmia letal y fibrilación ventricular usualmente en estudios de evaluación de fármacos antiarrítmicos. La validación de los modelos de animales para la evaluación de la fisiopatología de la isquemia miocárdica aguda implica la consideración de la diversidad de enfermedades cardíacas que involucran a la isquemia aguda y la variedad de modelos experimentales diseñados para simular los eventos complejos que ocurren en el humano. El perro, el cerdo y el gato son los animales más utilizados para el estudio de las arritmias ventriculares mientras que los animales como la rata, el conejo y el cobayo están involucrados en estudios sobre los cambios en las rutas metabólicas consecuentes a la isquemia y reperfusión. De acuerdo a una investigación vía MEDLINE se han efectuado un total de 1,702 estudios entre 1966 y 1996 de la fibrilación ventricular producida por isquemia aguda en estas especies

Arritmias ventriculares por infarto miocárdico ^{57, 63, 68}

Se ha realizado una distinción entre las arritmias, aquellas que ocurren en la fase subaguda del infarto miocárdico (horas a días después de la obstrucción coronaria) y en la fase crónica (semanas a meses) Casi todos los trabajos experimentales se han desarrollado en perros (una investigación Medline de los pasados 4 años y medio identificó 25 estudios en perro, uno en rata y uno en cerdo). Las arritmias espontáneas que ocurren en el perro durante la fase subaguda en pacientes con infarto miocárdico son taquicardias ventriculares que usualmente no degeneran en fibrilación ventricular. Desafortunadamente el conocimiento derivado de los modelos experimentales no ha contribuido al establecimiento de estrategias terapéuticas durante esta fase del infarto miocárdico. Se ha reunido una gran cantidad de información sobre las características electrofisiológicas de la taquicardia ventricular inducida por estimulación eléctrica programada en perros con infarto sanado y existen muchas similitudes entre estas arritmias y las inducidas en pacientes. Sin embargo existen varias diferencias entre las taquicardias experimentales y clínicas. En los perros las taquicardias ventriculares pueden ser inducidas fácilmente por estimulación ventricular prematura en la primera semana siguiente a la oclusión de la arteria coronaria, pero después de la primera semana disminuye la inducibilidad y algunas veces la arritmia no puede ser inducida

Evaluación del efecto antiarrítmico ^{57, 63-65}

Generalmente, los fármacos antiarrítmicos ejercen sus efectos principalmente por modulación de la velocidad de conducción o duración del periodo refractario, o ambos. La velocidad de conducción depende de las propiedades eléctricas del tejido cardíaco o de la cinética de los canales de Na^+ y de Ca^{2+} de lo cual hay poco conocimiento. En contraste, hay marcadas diferencias entre especies en las corrientes de K^+ que determinan en gran medida la repolarización, por lo que la duración del potencial de acción y la duración del periodo refractario difiere ampliamente en varias especies. Por esta razón, la mayor parte de los estudios se

concentra en la duración del período refractario. Generalmente, se asume que los agentes que prolongan la duración del potencial de acción y como resultado de ello el período refractario, son efectivos contra las arritmias de reentrada por prolongación de la longitud de onda. Otro parámetro que se toma en cuenta cuando se evalúa la eficacia de un fármaco antiarrítmico que prolonga la refractariedad en modelo de animal es el conocido como *intervalo diastólico*. Cuando son diseñados los modelos de animales, cuidando los factores que son relevantes en el ámbito clínico, a menudo proveen información útil. Su capacidad o incapacidad, para predecir las consecuencias clínicas servirán para generar y examinar nuevas hipótesis y con esto avanzar en nuestra comprensión de los mecanismos de las arritmias y su prevención. Por otro lado, aunque los fármacos antiarrítmicos poseen el potencial para salvar vidas, actualmente el desarrollo y selección farmacológica deben tener como meta el alcanzar el máximo potencial de cada agente, por lo que también es importante reconsiderar la identificación y naturaleza de los sitios de acción de tales fármacos y las estrategias empleadas en su desarrollo. Está claro que van a existir diferencias entre especies con respecto a los factores que determinan la arritmogénesis y que el modelo animal seguramente no simulará al paciente humano que sufre de arritmia. Sin embargo, el conocimiento de los estudios animales indudablemente ha contribuido a la elaboración de diagnósticos y estrategias terapéuticas en arritmias supraventriculares y ventriculares. En el futuro, el nuevo conocimiento será obtenido de experimentos desarrollados a muchos niveles: en sistemas que expresen y evalúen las funciones de las moléculas involucradas en la excitación eléctrica, en células simples, cultivos celulares, preparaciones cardiacas, corazones completos aislados, corazones completos en animales anestesiados y en animales conscientes. Será la combinación de tales investigaciones, más que una técnica o modelo experimental por sí solos, lo que conducirá a nuevas estrategias para el diagnóstico y el tratamiento. Finalmente, los estudios electrofisiológicos deberán ser desarrollados en animales con enfermedad cardiovascular que haya ocurrido naturalmente*.

A continuación se mencionan algunos ejemplos de Modelos Experimentales para la evaluación de los agentes antiarrítmicos:

Modelo de las arritmias ventriculares ^{9, 44, 70}.

En este caso se emplea perro mestizo anestesiado con pentobarbital sódico por vía venosa (30mg/kg) e intubado, se abre el tórax y se expone el corazón, siendo mantenida la ventilación mediante una bomba de Palmer. Se coloca un electrodo unipolar sobre la vena cava superior y otros se introducen en las cavidades ventriculares derecha e izquierda, respectivamente. Los trazos se toman mediante un polígrafo. Bajo infusión continua con solución de Hartmann, tras haber registrado los trazos de control, se produce un infarto en el ventrículo izquierdo por inyección de 1 ó 1.5 ml de fenol. Treinta minutos después se toman nuevos registros y se introducen diminutos cristales de aconitina en la periferia del área del infarto. Una vez establecida la taquicardia ventricular, se obtienen los registros correspondientes y se administra el antiarrítmico en estudio por la vena cava. Para determinar la eficacia del fármaco, se revisa si hay una disminución en los eventos antiarrítmicos.

Modelo de arritmia ventricular en ratón inducida por cloroformo ⁴¹.

Este modelo corresponde a un procedimiento, por medio del cual se puede discernir rápida y simultáneamente en el ratón, la posible actividad antiarrítmica de los compuestos en estudio. Consiste en exponer al ratón a los vapores del cloroformo, hasta el momento en que se produce paro respiratorio. Después se expone su corazón a través de una toracotomía y se realiza un examen visual para cuantificar la frecuencia cardíaca.

Modelo de torsión de puntas de conejo "in vitro" ⁷⁶.

En este caso se utiliza conejo blanco macho de Nueva Zelanda, al cual se anestesia con pentobarbital sódico para extraerle y perfundirle el corazón. La torsión de puntas se induce mediante la administración de Acetilcolina ($0.3\mu\text{M}$) + Metoxamina ($0.03\mu\text{M}$) + Dofetilida ($0.7\mu\text{M}$). A estas concentraciones de dichos fármacos se logra el desarrollo de Torsión de Puntas en el 100% de los corazones. Se registran simultáneamente el potencial de acción y el electrocardiograma, antes y después de la administración de los fármacos. La torsión de puntas se caracteriza como una taquicardia ventricular de al menos cinco latidos.

Modelo de fibrilación ventricular en perro ²⁷

La fibrilación ventricular se produce al estimular eléctricamente la pared anterior del ventrículo derecho del perro. El umbral de fibrilación ventricular se determina al incrementar la intensidad de la corriente del estímulo a una frecuencia uniforme hasta ocasionar la fibrilación. El corazón se desfibrila con choques de corriente directa, seguido de estimulación de baja frecuencia hasta que se restablezca el ritmo sinusal. Después de realizar 3 determinaciones de umbral para control, el compuesto se infunde por 50 minutos y el umbral se determina de nuevo a intervalos de 10 minutos.

Modelo canino de torsión de puntas ²⁰.

En este modelo se utiliza perro mestizo hipocalémico (nivel de K^+ < \acute{o} = 3.2 mmol/l) con bloqueo auriculoventricular. La torsión de puntas (taquicardia helicoidal) puede ser producida con facilidad mediante la administración de sotalol en perros hipocalémicos con bloqueo AV. El sotalol IV es administrado ($4.5 + 1.5 \text{ mg/kg}$ de peso corporal por hora) por 2 horas. Se toman lecturas electrocardiográficas antes (control) y después de la administración del sotalol para observar si se ha producido la taquicardia helicoidal.

Modelo de aleteo auricular en perro anestesiado ²⁷

El aleteo auricular en el perro anestesiado con pentobarbital sódico se induce experimentalmente al estimular la aurícula hasta que se produce el flutter auricular, 10 min después de que se establece el aleteo, se infunde el compuesto hasta que el flutter se revierte a ritmo sinusal o cuando se llega a una dosis máxima.

Modelo de isquemia en corazones aislados de rata ³⁴.

Se emplean ratas Wistar macho las cuales son anestesiadas con dietil éter e inyectadas I.V. con 200 U.I. de heparina sódica. Los corazones son extraídos y colocados inmediatamente en el fluido de perfusión (Buffer de Bicarbonato pH=7.4) hasta que la contracción cesa. La isquemia es inducida mediante oclusión de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Mediante los electrocardiogramas obtenidos se analiza como influye el efecto antiarrítmico de un determinado fármaco en la incidencia de la extrasístole ventricular, la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular producidas por 30 min de isquemia.

Modelo de arritmias inducidas experimentalmente por oclusión coronaria en rata anestesiada ⁴¹.

Se utilizan ratas macho de la cepa Wistar, anestesiadas con pentobarbital sódico a razón de 50 mg/kg, I.P. Se canula la tráquea para proporcionar respiración artificial a la rata por medio de una bomba de Palmer. En la arteria femoral izquierda se introduce un catéter para registrar la presión arterial y en la vena femoral derecha se coloca otro catéter para la administración endovenosa del fármaco en estudio. Se colocan 3 electrodos subcutáneamente en la región del esternón, en la extremidad superior izquierda y en la extremidad inferior izquierda, respectivamente para registrar el electrocardiograma (ECG). Se realiza una toracotomía postero-lateral izquierda entre el 4° y 5° espacio intercostal para

exteriorizar el corazón y localizar la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Se pasa rápidamente por debajo de ésta un punto cercano a su origen un hilo de seda con una aguja atraumática. Una vez logrado esto, el corazón se regresa a su cavidad. Se dejan transcurrir 15 min para que la preparación se estabilice y se toma un registro control. Las ratas que durante este tiempo presenten arritmias o una caída sostenida de la presión arterial son descartadas inmediatamente. Después de esta etapa, el compuesto se administra por vía endovenosa y 10 minutos más tarde se efectúa la oclusión y se registran la presión sanguínea y el ECG en un polígrafo.

Modelo de arritmias por oclusión coronaria en ratas sin anestesia ²⁸.

Se emplean ratas macho de la cepa Wistar. Cada rata se anestesia dentro de una cámara saturada con éter. Se efectúa una toracotomía entre el 4° y 5° espacio intercostal que permite exteriorizar el corazón y localizar la arteria descendente anterior izquierda. Se pasa un hilo de seda por debajo de ésta en un punto cercano a su origen. En uno de los extremos del hilo se inserta previamente un cilindro de polietileno de aproximadamente 8mm de longitud para brindar apoyo en el momento de la oclusión. Se regresa el corazón a su cavidad conjuntamente con el cilindro y sólo los extremos del hilo se dejan en el exterior. Se cierra el tórax y simultáneamente se administra respiración por medio de una bombilla de hule para insuflar los pulmones y restaurar la presión intratorácica. Las cepas de músculo se suturan cuidando que el hilo quede fijo en la piel. Se deja recuperar a las ratas aproximadamente durante 24 horas y después se les colocan 3 electrodos subcutáneamente en la región del esternón, en la extremidad superior izquierda y en la inferior izquierda, respectivamente para registrar el ECG por medio de un polígrafo. Cada rata se coloca en una cámara individual para facilitar la ligadura y la obtención del ECG. Una vez preparada se le toma un registro control y después se le administra el compuesto en estudio por la vena caudal 10 minutos antes de la oclusión arterial, cuando la administración se realiza por vía oral. El tiempo de espera para la oclusión varía de acuerdo al esquema de

tratamiento. El registro del ECG se toma durante los 20 minutos posteriores a la oclusión con ayuda de un Polígrafo.

3.14. AGENTE ANTIARRÍTMICO IDEAL ^{4,66}.

El agente antiarrítmico ideal debe tener las características siguientes:

1. Un amplio rango de actividad terapéutica en arritmias auriculares y ventriculares.
2. Tener presentaciones por vía oral y parenteral.
3. Ausencia de interacciones farmacológicas significativas.
4. Ausencia de efectos adversos cardíacos y extracardíacos.
5. Vida media que permita su administración poco frecuente.

4.0. CONCLUSIONES

- Para comprender la farmacología antiarrítmica es necesario conocer los principios básicos anatómicos, fisiológicos y fisiopatológicos del corazón, en este caso las arritmias cardíacas.

- La actual clasificación farmacológica de los agentes antiarrítmicos está dada por Vaughan y Williams, considerando su acción bloqueadora sobre los canales iónicos de Na^+ , Ca^{2+} y K^+ y la disminución de la actividad adrenérgica β .

- El uso de los fármacos antiarrítmicos es exclusivo para el tipo de arritmia cardíaca ya sean auriculares o ventriculares, lo cual indica que son selectivos.

- Los estudios realizados sobre nuevos compuestos con actividad antiarrítmica permiten decir que no hay cambios relevantes en el modo y mecanismo de acción; además de que siguen siendo un grupo muy heterogéneo con respecto a su estructura química, no descartando que la mayoría de estas estructuras presenta el grupo amino.

- Los modelos experimentales que se utilizan para determinar la actividad antiarrítmica de un fármaco pueden ser "in vitro" o "in vivo", determinando en ellos el efecto antiarrítmico del compuesto por una disminución en el ritmo cardíaco alterado (arritmias).

5.0. BIBLIOGRAFÍA

- {1} Medrano, G. Electrocardiografía Clínica . Méndez Editores. México (1995).
- {2} Guyton and Hall. Textbook of Medical Physiology. Ninth Edition (1996).
- {3} Velasco, A. Vázquez Farmacología. Decimosexta Edición. Editorial Interamericana Mc Graw Hill. España (1996).
- {4} Iturralde, P.T. Arritmias Cardíacas. Editorial Mc Graw Hill. México(1997).
- {5} Guadalajara, J.F. Cardiología. Quinta Edición. Méndez Editores. México (1997).
- {6} Smith, C.M. y Reynard, A.M. Farmacología. Primera reimpresión. Editorial Panamericana. México (1998).
- {7} Gloss, G., Martínez, F., et al. Wolff – Parkinson – White y Fibrilación Auricular . Suplemento de la Revista Archivos del Instituto de Cardiología de México, 1995 Septiembre-Octubre;(5): 351.
- {8} Gamboa, R., Cumming, E., et al. Efectos de la Adenosina sobre el Automatismo y las Oscilaciones Postpotencial en Fibras de Purkinje de Mamífero. Archivos del Instituto de Cardiología de México. 1995 Marzo-Abril; 65: 107-114.

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

{9}de Micheli, A., Medrano, A., et al. Acción del Verapamil Intravenoso en Arritmias Ventriculares Experimentales. Archivos del Instituto de Cardiología de México. 1995 Noviembre-Diciembre; 65: 484-495.

{10}Wyeth-Ayerst Laboratories. Clinical Cardiology. 1995 February; 18(2).

{11}Cordero, A., Kershenovich, S., et al. Efectos Adversos de la Terapia Antiarrítmica. Nueva Cardiología. 1995 Agosto; 5(8): 353-365.

{12}Ellenbogen, K., Cardello, F., et al. Safety and Efficacy of Intravenous Diltiazem in Atrial Fibrillation or Atrial Flutter. American Journal of Cardiology. 1995 January; 75: 45-49.

{13}Ammar, A., Wong, M., et al. Divergent Effects of Chronic Amiodarone Administration on Systolic and Diastolic Function in Patients with Heart Disease. American Journal of Cardiology. 1995 March; 75: 465-469.

{14}Donovan, K., Power, B., et al. Intravenous Flecainide Versus Amiodarone for Recent-Onset Atrial Fibrillation. American Journal of Cardiology. 1995 April; 75: 693-697.

{15}Waldo, A., Camm, A., et al. Survival with Oral d-Sotalol in Patients with Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction: Rationale, Design, and Methods (the SWORD Trial). American Journal of Cardiology. 1995 May; 75: 1023-1027.

{16}Johnson, R., Silver, P., et al. 4,5-Dihydro-3-(methanesulfonamidophenyl)-1-phenyl-1H-2,4-benzodiazepines: A Novel

Class III Antiarrhythmic Agents. Journal Of Medicinal Chemistry. 1995;38(14):2551-2556.

{17}Zaugg-CE, et al. Role of intracellular calcium in the antiarrhythmic effect of procainamide during ventricular fibrillation in rat hearts. Am-Heart-Journal. 1995 August;130(2):351-358.

{18}Winters,S.,Enright,L.,et al. Sotalol:su empleo en el tratamiento de arritmias ventriculares que ponen en peligro la vida. Mundo Médico. 1995 Marzo;22(251): 69-78.

{19}Cobbe,S.,Rae,A., et al. A Randomized,Placebo-Controlled Trial of Propafenone in the Prophylaxis of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia and Paroxysmal Atrial Fibrillation.Circulation.1995 November;92(9):2550-2557.

{20}Guilbert,F.,Davy,J.,et al. Mexiletine Antagonizes Effects of Sotalol on QT Interval Duration and Its Proarrhythmic Effects in a Canine Model of Torsade de Pointes. Journal American College of Cardiology. 1995 September;26(3):787-792.

{21}Shimizu,W.,Ohe,T.,et al. Effects of Verapamil and Propranolol on Early Afterdepolarizations and Ventricular Arrhythmias Induced by Epinephrine in Congenital Long QT Syndrome.Journal American College of Cardiology. 1995 November;26(5):1299-1309.

{22}Gomes,J.,Mehta,D.,et al.Sinus Node Reentrant Tachycardia. PACE. 1995 May;18:1045-1057.

{23}Whalley,D.,Wendt,D.,et al.Basic Concepts in Cellular Cardiac Electrophysiology:Part II: Block of Ion Channels by Antiarrhythmic Drugs.PACE.1995 September;18:1686-1704.

{24}Bril,A;et al.Electrophysiological Effect of BRL-32872, a Novel Antiarrhythmic Agent with Potassium and Calcium Channel Blocking Properties,in Guinea Pig Cardiac Isolated Preparations.JPET,1995; 273:1264-1272.

{25}Thomas,G;et al.Saralasin Suppresses Arrhythmias in an Isolated Guinea Pig Ventricular Free Wall Model of Simulated Ischemia and Reperfusion.JPET,1995;274(3):1379-1386.

{26}Wiesfeld,C.,Crijns,J.,et al. Beta Adrenergic Blockade in the Treatment of Sustained Ventricular Tachycardia or Ventricular Fibrillation.PACE.1996 July;19(7):1026-1035.

{27}González ,E. Efecto antiarrítmico de la Ropitoína sobre las arritmias inducidas experimentalmente por la oclusión coronaria en la rata. Tesis para obtener el Grado de Maestro en Ciencias en la Especialidad de Farmacología. Departamento de Farmacología y Toxicología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Instituto Politécnico Nacional. México, D.F. (1986) :51,52,54,62-64.

{28}Johnston,K.,et al. Responses to ligation of a coronary artery in conscious rats and the actions of antiarrhythmics. Can J Physiol. Pharmacol 61.1983: 1340-1353.

{29}Stambler,B.,Wood,M.,et al.Comparative Efficacy of Intravenous Ibutilide Versus Procainamide for Enhancing Termination of Atrial Flutter by Atrial Overdrive Pacing.American Journal of Cardiology. 1996 May;77:960-966.

{30}Gorgels,A.,Dool,A.,et al.Comparison of Procainamide and Lidocaine in Terminating Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia.American Journal of Cardiology. 1996 July;78: 43-46.

{31}Podrid,P.,Anderson,J.,et al.Safety and Tolerability of Long-term Propafenone Therapy for Supraventricular Tachyarrhythmias.American Journal of Cardiology. 1996 August;78: 430-434.

{32}Naccarelli G-V, et al. Electrophysiology and pharmacology of Ibutilide. American Journal of Cardiology. 1996 October;78(8A):12-16.

{33}Rudd,J.,Maxwell,S.,et al.The causes and management of atrial fibrillation. 1996,21: 37-43.

{34}Miyatake,Y.,Kusama,Y.,et al. Adenosine Mediates the Antiarrhythmic Effect of Ischemic Preconditioning in Isolated Rat Hearts. Japanese Circulation Journal. 1996 June;60: 341-348.

{35}Chen-J,et al.Effects of Dofetilida, a class III antiarrhythmic drug, on various ventricular arrhythmias in dogs. J-Cardiovascular-Pharmacology. 1996 October,28(4):576-584.

{36}Tebbenjohanns-J, et al. Exogenous adenosine as an antiarrhythmia agent. Z-Kardiol. 1996; 85 Supplement 6: 191-199.

{37}Bril,A; et al. Combined Potassium and Calcium Channel Blocking Activities as a Basis for Antiarrhythmic Efficacy with Low Proarrhythmic Risk: Experimental Profile of BRL-32872. JPET, 1996;276(2):637-646.

{38}Zapata Sudo,G; et al. Intracellular [Mg²⁺] Determines Specificity of K⁺ Channel Block by a Class III Antiarrhythmic Drug. JPET, 1996;276(3):951-957.

{39}Thomas G, P;et al. Losartan Exerts Antiarrhythmic Activity Independent of Angiotensin II Receptor Blockade in Simulated Ventricular Ischemia and Reperfusion. JPET, 1996; 278(3):1090-1097.

{40}Valenzuela,C;et al. Class III Antiarrhythmic Effects of Zatebradine. Circulation, 1996;94(1): 562-570.

{41}Brooks,R;et al. Efficacy of the Class III Antiarrhythmic Agent Azimilide in Rodent Models of Ventricular Arrhythmia. P.S.E.B.M., 1996;212: 84-93.

{42}Kang,J; et al. The Cardiac Antiarrhythmic Effects of Polyunsaturated Fatty Acid. Lipids, 1996. 31, Supplement: S41-S44.

{43}Waldo AL; et al. DIAMOND antiarrhythmic trials. The Lancet, 1996;348: 1597 y 1598.

{44}de Micheli, A.,Iturralde,P;et al. Adenosina en Taquicardias Ventriculares Inducidas. Suplemento de la Revista del Instituto de Cardiología. 1997 Noviembre-Diciembre;(6):224.

{45}Su, M.,Chang,G; et al.Electrophysiological basis for the antiarrhythmic action and positive inotropy of HA-7, a furoquinoline alkaloid derivative, in rat heart. British Journal of Pharmacology. 1997; 122:1285-1298.

{46}Conti,R. Atrial Fibrillation/Flutter:Rapid Conversion to Sinus Rhythm with Ibutilide. Clinical Cardiology. 1997 September;20: 745 y 746.

{47}Manfred,Z; et al. Antiarrhythmic Effects of Increasing the Daily Intake of Magnesium and Potassium in Patients With Frequent Ventricular Arrhythmias. Journal American College of Cardiology. 1997;29(5): 1028-1034.

{48}Douglas,S.,Newman,D; et al. Electrophysiologic Mechanisms of Antiarrhythmic Efficacy of a Sotalol and Class Ia Drug Combination: Elimination of Reverse Use Dependence. Journal American College of Cardiology. 1997 January; 29(1):100-105.

{49}Stroobandt,R.,Stiels,B;et al.Propafenone for Conversion and Prophylaxis of Atrial Fibrillation. American Journal of Cardiology. 1997 February;79:418-423.

{50}Lee,S.,Chen,S;et al.Comparisons of Oral Propafenone and Sotalol as an Initial Treatment in Patients With Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation.American Journal of Cardiology. 1997 April;79:905-908.

{51}Ishii,Y.,Muraki,K; et al.Effects of sematilide, a novel Class III antiarrhythmic agent, on membrane currents in rabbit atrial myocytes. European Journal of Pharmacology. 1997 May;331: 295-302.

{52}Aye,N.,Xue,Y;et al. Antiarrhythmic effects of cariporide, a novel Na⁺-H⁺ exchange inhibitor, on reperfusion ventricular arrhythmias in rat hearts. European Journal of Pharmacology. 1997 September; 339: 121-127.

{53}Nair-LA, et al. Emerging class III antiarrhythmic agents: mechanism of action and proarrhythmic potencial. Cardiovascular Drug Therapy. 1997 April; 11(2):149-167.

{54}Grant – AO. Mechanisms of action of antiarrhythmic drugs: from ion channel blockage to arrhythmia termination. Pacing-Clin-Electrophysiol . 1997 February;20(2 Part 2):432-444.

{55}Cropp-JS, et al. Ibutilide: a new class III antiarrhythmic agent. Pharmacotherapy.1997 January-February;17(1):1-9.

{56}Otero Cagide,F;et al. Los antiarrítmicos:correlación fisiofarmacológica. Medicina Interna de México.1997;13(2):88-96.

{57}Kuhlmann,J. Drug research:from the idea to the product. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.1997 Sep;35(12):541-552.

{58}Cynthia M.Revisión actualizada de los estudios sobre arritmias. Mundo Médico,1998;25(290):79-86.

{59}Waktare,J.,and Camm,J. Acute Treatment of Atrial Fibrillation: ¿Why and When to Maintain Sinus Rhythm?. American Journal of Cardiology.1998 Mar;81(5A):3C-15C.

{60}Kowey,P., Marinchack,A;et al. Acute Treatment of Atrial Fibrillation. American Journal of Cardiology. 1998 March;81(5A):16C-22C.

{61}Waldo,A.,and Prystowsky,E. Drug Treatment of Atrial Fibrillation in the Managed Care Era. American Journal of Cardiology.1998 March; 81(5A):23C-29C.

{62}Pratt,C. Impact of Managed Care on the Treatment of Atrial Fibrillation.American Journal of Cardiology. 1998 March;81(5A):30C-34C.

{63}Schwartz,P.¿Do Animal Models Have Clinical Value?American Journal of Cardiology. 1998 March;81(6A):14D-20D.

{64}Rosen,M. Antiarrhythmic Drugs:Rethinking Targets,Development Strategies,and Evaluation Tools. American Journal of Cardiology. 1998 March;81A(6A):21D-23D.

{65}Pratt,C.,Waldo,A;et al.¿Can Antiarrhythmic Drugs Survive Survival Trials? American Journal of Cardiology. 1998 March;81(6A):24D-34D.

{66}Alvarado,J.,Suárez,J;y col. Papel de la Adenosina sobre la acción antiarrítmica de los digitálicos. Archivos del Instituto de Cardiología de México. 1998 Marzo-Abril;68:106-112.

{67}Farkas,A.,Leprán,I;et al. Comparison of the antiarrhythmic and the proarrhythmic effect of almokalant in anaesthetised rabbits. European Journal of Pharmacology. 1998 January; 346:245-253.

{68}Michiel,J et al. Animal models of cardiac arrhythmias. Cardiovascular Research. 1998;39:165-177.

{69}Vanderlugt,J.,Mattioni,T; et al. Efficacy and Safety of Ibutilide Fumarate for the Conversion of Atrial Arrhythmias After Cardiac Surgery. Circulation. 1999 July; 100: 369-375.

{70}Lynch,J.,Houle,M;et al. Antiarrhythmic Efficacy of Selective Blockade of the Cardiac Slowly Activating Delayed Rectifier Current, I_{Kr} , In Canine Models of Malignant Ischemic Ventricular Arrhythmia. Circulation. 1999 November;100:1917-1923.

{71}El-Sherif,N and Turitto,G. The Long QT Syndrome and Torsade de Pointes. PACE. 1999 January;22(1):91-110.

{72}Leifert,W.,Jahangiri,A; et al. Antiarrhythmic fatty acids and antioxidants in animal and cell studies. J.Nutr.Biochem.1999 May; 10: 252-267.

{73}Leaf A.,Kang, J; et al. Experimental studies on antiarrhythmic and antiseizure effects of polyunsaturated fatty acids in excitable tissues. J.Nutr.Biochem.1999 August; 10: 440-448.

{74}Tripathi,R.,Pandey,S; et al. Synthesis and SAR Studies Of-n-(4-Alkoxy carbonylpiperidin-1-Yl)Alkanes As Potent Antiarrhythmic Agents. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.1999 August;9:2693-2698.

{75}Shvets,N.,Terlets kaya,A; et al. Study of the electronic and structural features characteristic of 4,5-dihydro-1-phenyl-1H-2,4- benzodiazepines

demonstrating antiarrhythmic activity. Journal of Molecular Structure(Teochem).1999;463: 105-110.

{76}Alonzo,A., et al.Effects of Class III antiarrhythmic agents in an in vitro rabbit model of spontaneous Torsade de Pointes. European Journal of Pharmacology. 1999; 369: 57-64.

{77}Marc Opie,L. Drugs for the heart.Fourth Edition.Editorial W.B. Saunders Company. Philadelphia, USA (1995).

{78}Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Estadísticas de Mortalidad (1991-1995).