

¿Qué características electrofisiológicas son deseables en una droga diseñada para suprimir y prevenir la recurrencia de fibrilación auricular?

Alexander Burashnikov PhD y Charles Antzelevitch, PhD

Resumen

La efectividad de las drogas antiarrítmicas (DAA) disponibles actualmente para el control del ritmo de la fibrilación auricular (FA) es mucho menos que óptima y la administración de DAA con frecuencia se complica con el riesgo de proarritmia y/o toxicidad extracardíaca. La inhibición de los canales iónicos sigue siendo la estrategia principal para la supresión de FA. La experiencia clínica práctica indica que los bloqueantes de múltiples canales iónicos generalmente son más efectivos para el control del ritmo en la FA, en comparación con los bloqueantes selectivos de canales iónicos. Estudios recientes sugieren que la inhibición concomitante de los canales iónicos de sodio y potasio puede, en algunos casos, resultar en efectos selectivos auriculares útiles en la supresión de FA, que se asocian con un riesgo relativamente bajo o nulo de arritmias ventriculares. La efectividad del enfoque eléctrico puede reducirse significativamente por remodelado estructural, comúnmente asociado con el desarrollo de FA. Esta revisión discute nuestra comprensión actual de las ventajas y desventajas de la inhibición de los canales de potasio y sodio para el control del ritmo de la FA.

1.0 Antecedentes

La fibrilación auricular (FA) es un problema clínico mayor asociado con una morbilidad y mortalidad aumentadas. Un progreso significativo en el tratamiento no farmacológico de la FA en la última década (principalmente por el uso de las técnicas de ablación con catéter) ha reducido el uso de drogas antiarrítmicas (DAA) para el control del ritmo en la FA(1,2). Aun así, el enfoque de las DAA sigue siendo la terapia de primera línea para el control del ritmo de pacientes con FA en la actualidad(1,2), y se espera que permanezca como la opción principal en el futuro inmediato. Actualmente las DAA disponibles empleadas clínicamente actúan principalmente mediante la inhibición de canales iónicos (principalmente sodio y potasio). Las DAA en investigación incluyen aquellas que 1) principalmente inhiban los canales iónicos; 2) reduzcan/eviten el desarrollo de sustratos arritmogénicos “estructurales” (llamadas “terapia upstream”); 3)

mejoren la conducción a través de uniones gap; y 4) normalicen la homeostasis del calcio intracelular(3-5). Las estrategias actuales para el desarrollo de nuevos bloqueantes de canales iónicos para la FA incluyen 1) la creación de agentes específicos o selectivos auriculares (diseñados para reducir el potencial proarrítmico de la DAA en los ventrículos) y 2) la mejora de moléculas ya probadas como agentes anti-FA efectivos (por ej. la dronedarona es un derivado de la amiodarona). Los blancos *específicos* auriculares son aquellos que están presentes exclusivamente o casi exclusivamente en las aurículas, como la corriente de potasio ultrarrápida retardada rectificadora (I_{Kur}), corriente de entrada de potasio rectificadora regulada por acetilcolina (I_{K-ACh}) y las activas constitutivamente (CA) I_{K-ACh} . Por blancos *auriculares selectivos o predominantes* nos referimos a aquellos presentes en ambas cámaras del corazón, pero cuya inhibición produce mayores efectos en las aurículas vs. los ventrículos. Aunque la FA puede ocurrir en personas con cardiopatías indetectables (las llamadas “FA solitaria o idiopática”), esta arritmia normalmente se asocia con anormalidades eléctricas (por ej., repolarización más corta) y estructurales (fibrosis, dilatación, hipertrofia, etc.). Estas anormalidades estructurales se desarrollan por hipertensión, insuficiencia cardíaca, coronariopatía, la edad, la FA misma (el fenómeno llamado “FA que engendra FA”)(6). Las anormalidades eléctricas y estructurales pueden modificar en forma significativa la eficacia anti-FA y seguridad de las DAA. Esta revisión describe brevemente las ventajas y limitaciones del enfoque del bloqueo de canales iónicos para el control del ritmo de FA.

Los canales de sodio como blancos primarios

Hay canales I_{Na} precoces y tardíos en la mayoría de las células cardíacas. El I_{Na} precoz ingresa a la célula durante la fase 0 y el I_{Na} tardío durante las fases 2 y 3 del potencial de acción. La amplitud e integral del I_{Na} precoz son mucho mayores que aquellos del I_{Na} tardío bajo condiciones normales. Mientras que las propiedades antiarrítmicas de la inhibición del I_{Na} precoz se han apreciado mucho por varias décadas, el potencial antiarrítmico de la reducción del I_{Na} tardío ha recibido progresivamente más atención desde hace pocos años(7,8). Las DAA que bloquean el I_{Na} precoz como su acción primaria, generalmente se clasifican como clases IA, IB o IC en base a su cinética de desunión desde el canal de sodio y su efecto sobre la duración del potencial de acción (DPA) en el miocardio ventricular(9). Los agentes clase IB como la lidocaína y la mexiletina acortan la DPA y tienen una cinética rápida de desunión desde el canal de

sodio ($\tau < 1$ seg). Los agentes clase IA, como la procainamida, la quinidina y la disopiramida, prolongan la DPA (principalmente por el bloqueo de I_{Kr}) y tienen una cinética intermedia de desunión ($\tau > 1$ pero < 12 seg). Los agentes clase IC, como la propafenona o la flecainida, generalmente no producen casi ningún efecto sobre la DPA ventricular y manifiestan una cinética lenta de desunión desde el canal de sodio ($\tau > 12$ seg). Se reconoce bien que esta clasificación tiene varias limitaciones importantes. Aun así, la clasificación de Vaughan Williams sigue en uso por su simplicidad práctica. Datos recientes están a favor de una nueva clasificación de bloqueantes de I_{Na} o una actualización de la clasificación de Vaughan Williams, que incluya al “ I_{Na} tardío” y la “selectividad auricular” como factores importantes.

Inhibición del I_{Na} precoz

Los agentes de clase IC y clase IA, pero no clase IB, son efectivos para terminar la FA paroxística y evitan su recurrencia. La FA persistente, sin embargo, generalmente es resistente a los bloqueantes de I_{Na} . El uso de bloqueantes de I_{Na} en pacientes con FA se redujo significativamente luego de 1989, cuando el ensayo CAST (Ensayo de Supresión de Arritmias Cardíacas) demostró que los potentes bloqueantes de I_{Na} (agentes clase IC) aumentan la mortalidad en pacientes con cardiopatías estructurales(10). La mayoría de los pacientes con FA tienen cardiopatías estructurales y los agentes de clase IC están contraindicados por el muy conocido alto riesgo de desarrollo de la taquicardia ventricular polimórfica.

Los agentes clase IB como la lidocaína o la mexiletina, son selectivos para los canales de sodio pero no son muy efectivos contra la FA(1), porque son bloqueantes de I_{Na} puros, con una cinética rápida de disociación y actúan para acortar la DPA. Todos los agentes clase I anti-FA clínicamente efectivos, inhiben múltiples corrientes iónicas (como I_{Kr} , I_{Ks} , I_{to} , etc.) y tienen una cinética de desunión relativamente lenta (por ej., flecainida o propafenona, clase IC; y quinidina, clase IA). No resulta claro si el bloqueo I_{Na} “puro”, independientemente de la cinética de disociación, es capaz de suprimir la FA clínica en concentraciones terapéuticas de bloqueantes de I_{Na} . Vale la pena observar que mientras la pilsicainida ha sido declarada un bloqueante puro del canal de sodio con una cinética lenta y se ha probado como efectiva en la supresión de FA(11), este agente también inhibe I_{Kr} y ocasionalmente produce síndrome de QT prolongado(12).

Se ha demostrado que los bloqueantes de múltiples canales iónicos que inhiben el I_{Na} con una cinética rápida y adicionalmente bloquean I_{Kr} , suprimen la FA en forma

efectiva en contextos clínicos y experimentales (por ej., ranolazina y amiodarona)(13-16). Los agentes con este perfil electrofisiológico deprimen los parámetros dependientes del canal de sodio de manera auricular selectiva o predominante (Figs. 1 y 2)(13,17,18). En las concentraciones que producen poca depresión o ninguna de I_{Na} en el ventrículo canino, la ranolazina y la amiodarona crónicamente suministrada producen un bloqueo potente de I_{Na} precoz en las aurículas caninas, y de esta manera actúan para suprimir efectivamente la FA mediada por acetilcolina(13,14), así como post-despolarizaciones tardías (PDT) y precoces (PDP) dependientes de calcio en preparados tubulares de músculo de venas pulmonares(19,20). También se ha informado sobre las acciones antiarrítmicas de la ranolazina en casos clínicos de FA(15,21).

Mientras que el mecanismo anti-FA de la amiodarona crónicamente suministrada es complejo(22), en el modelo ACh canino de la FA, parece deberse en gran parte al bloqueo del canal de sodio(14). No todos los bloqueantes I_{Na} son auriculares selectivos. En contraste con la ranolazina y la amiodarona crónicamente suministrada, la propafenona causa depresión de los parámetros mediados por el canal de sodio en las aurículas y los ventrículos del corazón canino(23). Los datos disponibles indican que la cinética de desunión de las drogas desde el canal de sodio, determina en gran parte el grado en el cual son auriculares selectivas, de manera que los bloqueantes de I_{Na} “rápido” pero no “lento” tienden a ser auriculares selectivos(5). La comprensión actual de los mecanismos de la selectividad auricular de los bloqueantes de I_{Na} así como las aplicaciones potenciales del bloqueo I_{Na} auricular selectivo para el control del ritmo en la FA, se discuten en más detalle en revisiones recientes(5,18).

Los inhibidores de múltiples canales iónicos recientemente desarrollados con propiedades potentes de bloqueo de I_{Na} incluyen el AZD7009, vernakalant y dronedarona(24-26). El AZD7009 disminuye la excitabilidad (es decir, umbral diastólico de excitación) y la velocidad de conducción preferencialmente en las aurículas de los perros *in vivo*(27); su efectividad en el tratamiento de la FA se debe en gran parte a la prolongación auricular selectiva del período refractario efectivo (PRE)(24,27). Las diferencias aurículoventriculares de los efectos del vernakalant y la dronedarona sobre los parámetros dependientes del canal de sodio no se han estudiado. Sin embargo, el vernakalant, como la ranolazina y la amiodarona, bloquea el I_{Na} con una cinética rápida(25). La dronedarona es un análogo de la amiodarona y posee un perfil de bloqueo de canal iónico similar a su predecesora. El grado en el que la efectividad clínica de estos bloqueantes de múltiples canales iónicos depende de su potencia para

deprimir los parámetros dependientes del canal de sodio, aun debe aclararse, pero es probable que sea fundamental en los casos del AZD7009 y el vernakalant(5).

No se sabe si los bloqueantes de I_{Na} inducen FA de novo, pero pueden rara vez inducir aleteo auricular de novo(28). En un agudo contraste, los bloqueantes de I_{Na} pueden inducir proarritmia ventricular. Los mecanismos que subyacen a tal protección de las aurículas de FA inducida por bloqueo de I_{Na} no se comprenden bien.

Inhibición de I_{Na} tardío

Se ha demostrado que la inhibición del I_{Na} tardío puede ejercer acciones antiarrítmicas en el miocardio ventricular bajo condiciones de repolarización ventricular prolongada, incluyendo síndrome de QT prolongado e insuficiencia cardíaca, en los que la contribución de I_{Na} tardío está aumentada(7,29-31). Estas acciones antiarrítmicas se asocian con 1) una normalización de la repolarización, 2) dispersión disminuida de la repolarización, y 3) supresión de la actividad de PDT y PDP mediadas por calcio(19,29,31,32). La supresión de PDT/PDP se debe a la reducción de la carga del calcio intracelular secundaria a la reducción de los niveles de sodio intracelular.

La FA se asocia comúnmente con un acortamiento de la repolarización auricular. Bajo estas condiciones, se espera que el bloqueo específico del I_{Na} tardío acorte aun más la DPA, que puede promover en vez de suprimir la FA. El integral del influjo de iones de sodio es mucho menor por el I_{Na} tardío vs. I_{Na} precoz, bajo condiciones normales. Con el acortamiento de la DPA, se espera que esta diferencia aumente. Como consecuencia, la inhibición específica del I_{Na} tardío puede no afectar en forma significativa la concentración del sodio intracelular (en comparación con la inhibición del I_{Na} precoz).

La contribución del I_{Na} tardío a la generación de FA aun se comprende pobremente. La prolongación de la DPA secundaria a aumento del I_{Na} tardío puede promover la carga de sodio, vía intercambio sodio-calcio, carga de calcio, resultando en la generación de actividad desencadenada, que puede iniciar FA. La DPA auricular prolongada, puede ocurrir en una cantidad de enfermedades asociadas con la ocurrencia de FA, como la insuficiencia cardíaca congestiva(33), dilatación auricular(34,35), hipertensión(36) y síndrome de QT prolongado(37). Puesto que la DPA auricular es relativamente corta durante la FA, la conversión de la FA por un bloqueante específico del I_{Na} tardío puede no ser eficiente. La prevalencia de las arritmias auriculares por QT prolongado congénito es relativamente baja (<2% de todos los pacientes con QT congénito identificados en screening genético; la mayoría de los cuales presentan asociación con

LQT1)(38). La prevalencia de FA en pacientes con QT prolongado tipo adquirido no se conoce, pero no se ha informado que el bloqueo de I_{Kr} induzca FA auricular de novo, en un agudo contraste con su capacidad de inducir TdP en los ventrículos.

Aunque la ranolazina es un potente bloqueante del I_{Na} tardío en los ventrículos(39), sus acciones anti-FA en las aurículas se atribuyen principalmente a su inhibición del I_{Na} precoz(13). Los potentes efectos antiarrítmicos de la ranolazina en los preparados de venas pulmonares (que suprimen las PDP y PDT dependientes de calcio intracelular y taquicardia) también es probable que se deban en gran parte al bloqueo del I_{Na} rápido(19). En efecto, la DPA en las venas pulmonares, especialmente en presencia de acetilcolina y/o isoproterenol es muy corta, de manera que la contribución del I_{Na} tardío a la carga del sodio celular probablemente sea menor en relación con la contribución del I_{Na} precoz.

El IC_{50} de los bloqueantes de I_{Na} para inhibir el I_{Na} tardío, generalmente es más bajo que aquel para el I_{Na} precoz. En consecuencia, es posible que con algunos agentes la inhibición del I_{Na} tardío sea considerablemente más potente que la inhibición del I_{Na} precoz, y esto puede contribuir a sus acciones anti-FA. En la actualidad hay muy poca información con respecto al papel del I_{Na} tardío en la generación de FA e incluso menos información sobre los resultados farmacológicos potenciales de la inhibición de esta corriente sobre la FA.

Corriente de salida de potasio rectificada tardía de activación rápida (I_{Kr})

En concordancia con la clasificación de Vaughan Williams(9), las DAA que prolongan la repolarización cardíaca generalmente se designan como agentes antiarrítmicos clase III (por ej., dofetilida, sotalol, ibutilida). El mecanismo primario de acción de estos agentes es la inhibición de I_{Kr} . La amiodarona, aunque inhibe los canales de potasio, sodio y calcio, es considerado un agente de clase III.

El bloqueo de I_{Kr} es el único enfoque de bloqueo de canal iónico selectivo clínicamente probado, que puede suprimir efectivamente la FA. La inhibición selectiva de otras corrientes de potasio y sodio generalmente no es exitosa en la clínica. De hecho, todas las DAA anti-FA clínicamente efectivas inhiben el I_{Kr} (agentes clase I o III). La eficacia de los bloqueantes específicos de I_{Kr} para terminar la FA paroxística es generalmente menor cuando se compara con los bloqueantes de I_{Na} (1,40). En contraste, la terminación de la FA persistente es generalmente más exitosa con bloqueantes de I_{Kr} en comparación con bloqueantes de I_{Na} (1,41,42). Algunos datos indican que la dofetilida

puede ser más eficiente en el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA persistente en comparación con la FA paroxística(41).

El bloqueo I_{Kr} selectivo (con E-4031, sotalol, d-sotalol, dl-sotalol, dofetilida, WAY-123.398, ibutilida, MK499 y almokalant) preferencialmente prolonga el PRE y la DPA auricular vs. ventricular en las frecuencias cardíacas normales (Fig. 3)(14,43-49). A frecuencias cardíacas/estimulación lentas, sin embargo, los ventrículos pero no las aurículas comúnmente desarrollan una prolongación exagerada de la DPA, post-despolarizaciones precoces y Torsade de Pointes en respuesta a una reducción de I_{Kr} (50,51). Los mecanismos de estas diferencias dependientes de la frecuencia aurículoventricular en respuesta al bloqueo de I_{Kr} siguen siendo desconocidos. La prolongación predominante auricular de la DPA probablemente contribuya en forma significativa a la depresión auricular selectiva de los parámetros dependientes del canal de sodio (Fig. 1). El acortamiento preferencial o eliminación del intervalo diastólico durante el que buena parte de la recuperación luego del bloqueo del canal de sodio ocurre, contribuye a estos efectos auriculares selectivos de los bloqueantes de I_{Kr} (para obtener una revisión detallada ver(5,18)).

Una limitación importante de los potentes bloqueantes de I_{Kr} es el riesgo de inducción de taquicardia polimórfica ventricular (Torsade de Pointes). Otra limitación aparente es que la capacidad de los bloqueantes de I_{Kr} de prolongar la DPA/el PRE se reduce significativamente en las aurículas remodeladas con una DPA corta(52,53). Resulta interesante que el bloqueo selectivo de I_{Kr} (con dofetilida) puede terminar exitosamente la FA clínica persistente y evitar su recurrencia(1,41,42).

Los bloqueantes de I_{Kr} aparentemente no producen FA de novo, en contraste con su acción proarrítmica en los ventrículos (como se discutió antes). Igual que con los bloqueantes de I_{Na} , los mecanismos que protegen a la aurícula de la proarritmia inducida por bloqueo de I_{Kr} no se conocen y el conocimiento de estos mecanismos puede resultar útil en el diseño de DAA novedosas.

Corriente de potasio rectificada tardía con activación ultra-rápida (I_{Kur})

Ha pasado más de una década desde que Wang y cols(54) describieron la corriente I_{Kur} por primera vez. La misma es una corriente exclusiva de las aurículas, que es transportada por canales $K_v1.5$ codificados por el gen *KCNK5*. El bloqueo selectivo de I_{Kur} ejerce un efecto sobre las aurículas pero no los ventrículos, haciéndolo un blanco atractivo para el tratamiento específico a una cámara para las arritmias auriculares(55).

Entre los blancos auriculares específicos, el I_{Kur} es el más investigado y con frecuencia es considerado por muchos como el blanco más prometedor en la actualidad. Los datos disponibles, sin embargo, han arrojado una sombra de dudas sobre la eficacia anti-FA del bloqueo de I_{Kur} .

Se ha demostrado que una cantidad de agentes son capaces de bloquear el I_{Kur} , incluyendo AVE0118, AVE1231, S9947, ISQ-1, DPO-1, vernakalant, AZD7009, NIP141, NIP-142, acacetina. Se ha demostrado que estos agentes prolongan selectivamente el PRE auricular y de este modo, terminan efectivamente la FA y/o evitan su inducción(27,56-65). Todos estos agentes, en concentraciones que suprimen efectivamente la FA, bloquean en forma potencial otras corrientes así como el I_{Kur} (por ej., el I_{Na} es inhibido por el vernakalant y AZD7009)(24,25). No resulta claro si el I_{Kur} o I_{Na} tienen un papel más importante en la producción de la prolongación auricular selectiva del PRE y la supresión de FA. Observen que el IC_{50} del AZD7009 para inhibir el I_{Na} y el I_{Kur} es 4,2 y 27 μM , respectivamente(66,67), lo que indica una contribución mucho mayor de la inhibición de I_{Na} en la prolongación auricular selectiva del PRE y la eficacia anti-FA del AZD7009. Uno de los bloqueantes de I_{Kur} más investigados, el AVE0118, inhibe el I_{to} , I_{K-ACh} y I_{Na} (56,68,69). Algunos otros bloqueantes de I_{Kur} , como el ISQ-1 y el TAEA, enlentecen la velocidad de conducción en las aurículas pero no en los ventrículos(70), lo que sugiere una capacidad de bloquear I_{Na} de manera auricular selectiva. Es importante recordar que los efectos de la mayoría de los bloqueantes de I_{Kur} sobre el I_{Na} o los parámetros mediados por I_{Na} o no se han estudiado, o se han estudiado bajo condiciones que pueden no desenmascarar su selectividad auricular (es decir, en los miocitos ventriculares a frecuencias lentas de estimulación)(63,71).

Ahora se aprecia correctamente que la respuesta farmacológica de las aurículas “saludables” y “remodeladas” (que muestran una morfología del PA con forma de meseta y con forma triangular respectivamente) al bloqueo de I_{Kur} es muy diferente (Fig. 4)(72-74). El bloqueo de I_{Kur} en las aurículas “saludables” prolonga solamente la fase de repolarización precoz, pero acorta la fase de repolarización tardía (DPA_{70} o DPA_{90}) y el período refractario efectivo (PRE)(73-75). En contraste, en las aurículas remodeladas, una reducción del I_{Kur} prolonga la DPA_{70-90} (73). Parece que la capacidad de muchos bloqueantes de I_{Kur} (como el vernakalant, AZD7009, AVE0118) de inhibir el I_{Na} precoz puede contribuir en forma significativa o determinar la prolongación auricular selectiva del PRE. La prolongación auricular específica del PRE inducida por AVE0118 en los preparados auriculares de canes sanos, se debe a la inhibición auricular específica del

I_{Na} precoz(69). Resulta interesante que las mutaciones de pérdida de función en el *KCNJ5*, el gen que codifica la proteína del canal $K_v1.5$, se han asociado con FA familiar(76), lo que sugiere que una reducción del I_{Kur} puede predisponer al desarrollo de FA. En respaldo a esta hipótesis, se demostró que el bloqueo de I_{Kur} con 10-50 μM de 4-AP promueve la inducción de FA no sostenida secundaria al desarrollo de un acortamiento de la DPA_{90} y el PRE(77). en preparados auriculares de caninos “sanos”, perfundidos arterialmente.

Se ha informado que la densidad del I_{Kur} se reduce a frecuencias de activación rápida(78,79), lo que indica que la contribución relativa del I_{Kur} a la repolarización auricular durante la FA puede no ser fundamental, y así, el bloqueo de esta corriente por sí solo puede no ser suficiente para una terminación efectiva de la FA. Se ha demostrado que la densidad del I_{Kur} se reduce en células aisladas de aurículas con FA crónica en algunos, pero no todos los estudios (para obtener la revisión, ver(80)).

$I_{K(ACh)}$ convencional y $I_{K(ACh)}$ activo constitutivamente (CA)

Los blancos auriculares específicos para el tratamiento de FA incluyen I_{K-ACh} y CA- I_{K-ACh} (81). El último no requiere receptores de acetilcolina o muscarínicos para su activación(82,83). Un componente vagal puede contribuir significativamente con el inicio de algunas FA paroxísticas(84,85), de manera que se espera que el bloqueo específico de la actividad parasimpática pueda ser beneficioso en estos pacientes. En las aurículas aisladas de humanos con FA crónica, se informa que el I_{K-ACh} activado por acetilcolina está aumentado o disminuido (para obtener la revisión ver(80)).

Bajo condiciones normales, el I_{K-ACh} se activa mediante los receptores muscarínicos en respuesta a la liberación del neurotransmisor acetilcolina (ACh) *in vivo* o la adición de ACh en la solución *in vitro*, con las consecuencias directas de un acortamiento de la repolarización auricular y la promoción de la FA. En contraste con las aurículas, la estimulación del sistema parasimpático o ACh produce efectos mínimos a no directos sobre los parámetros electrofisiológicos ventriculares por la ausencia práctica de los canales que subyacen al I_{K-ACh} y sus receptores respectivos.

El CA- $I_{K(ACh)}$ está presente sólo marginalmente en las aurículas humanas o caninas sanas y sin fibrilación, y está significativamente aumentado en las aurículas de los pacientes con FA crónica y aurículas caninas remodeladas por taquicardia(83,86-88). El aumento de CA I_{K-ACh} en los pacientes con FA crónica se ha relacionado con la función de la proteína quinasa C anormal(87). Probablemente el CA I_{K-ACh} contribuya con el

acortamiento de la DPA auricular y el mantenimiento de la FA(86-88). El bloqueo de las corrientes de I_{K-ACh} con terciapina prolonga la DPA auricular y suprime la FA en modelos experimentales(88,89). Aunque el CA I_{K-ACh} ha sido sugerido recientemente como un nuevo blanco auricular y específico a la patología para el tratamiento de FA(87,90), no hay un bloqueante CA I_{K-ACh} selectivo disponible en el presente y la viabilidad de un enfoque CA I_{K-ACh} auricular selectivo aun debe determinarse. El desarrollo de bloqueantes I_{K-ACh} clínicamente seguros debe tener en cuenta la presencia de los canales y receptores I_{K-ACh} en muchos órganos además del corazón.

Bloqueo de múltiples canales para un control del ritmo efectivo y seguro en la FA

Como se discutió antes, con la excepción de los bloqueantes de I_{Kr} selectivos (como la dofetilida) que producen sus acciones anti-FA mediante la inhibición de un tipo único de canal (I_{Kr}), todas las otras DAA anti-FA clínicamente efectivas, inhiben múltiples canales iónicos. Los agentes clase IA y IC pueden inhibir potencialmente el I_{Kr} así como el I_{Na} . La DAA más efectiva para el mantenimiento del ritmo sinusal, la amiodarona, bloquea una amplia variedad de canales iónicos que transportan iones de potasio, sodio y calcio, así como β -adrenoreceptores(91). Varios derivados de la amiodarona (dronedarona, SSR149744C y ATI2048) tienen un perfil farmacológico similar a la amiodarona. El más prominente de estos derivados es la dronedarona, que recientemente fue aprobada por la FDA para el mantenimiento del ritmo sinusal en los pacientes con FA. Otras DAA avanzadas clínicamente probadas (como el vernakalant, AZD7009, tedisamilo, azimilida, etc) también inhiben múltiples canales iónicos (canales de sodio, potasio y calcio). De este modo, aunque la promesa de un bloqueo de canal iónico selectivo para el tratamiento de la FA es atractivo en teoría, la experiencia clínica práctica y las evidencias experimentales sugieren que las drogas “sucias” que afectan a múltiples corrientes iónicas generalmente son más óptimas cuando se considera la eficacia y la seguridad anti-FA.

Entre los nuevos bloqueantes de múltiples canales iónicos, el AZD7009, un bloqueante de I_{Na} , I_{Kr} y I_{Kur} (66,67) parece ser el más efectivo para la terminación aguda de FA. El índice de conversión de FA de ≤ 30 días de duración con el AZD7009 es comparable a la cardioversión con corriente directa (82 vs. 83%, respectivamente)(92). En otro estudio la eficacia del AZD7009 para terminar la FA o el aleteo auricular en humanos fue de hasta 70% en pacientes con una duración promedio de FA de 43 días [2-90 días] y hasta un 52% en pacientes con FA que dura >1 semana(65). El vernakalant, que inhibe el I_{Na} ,

I_{Kur} y I_{Kr} , parece ser menos eficaz; es decir, el índice de éxito de la cardioversión de FA paroxística (<7 días de duración) y FA de larga duración (>7 días) con vernakalant es 51% y 8%, respectivamente(64). La eficacia anti-FA de la dronedarona para mantener el ritmo sinusal parece ser menor en comparación con la de la amiodarona (estudiada en el ensayo DIONYSOS; se espera que los detalles de este ensayo se publiquen pronto). Según el reciente ensayo, la dronedarona redujo significativamente el índice de muerte e internación por eventos cardiovasculares en pacientes con FA(93). La contribución precisa de acciones anti-FA de la dronedarona sobre la reducción de muerte e internaciones sigue siendo poco clara.

El perfil de seguridad de algunos agentes anti-FA efectivos que bloquean el I_{Na} y el I_{Kr} (clase IC y clase III) es relativamente pobre, limitando significativamente su utilidad clínica. Esto es particularmente cierto de los potentes bloqueantes de I_{Kr} y I_{Na} . Sin embargo, a pesar del potente bloqueo de I_{Kr} e I_{Na} , algunos agentes anti-FA (por ej., amiodarona y ranolazina) producen una mínima o nula proarritmia, incluso en corazones estructuralmente comprometidos(22,94,95). Estudios recientes han identificado las propiedades de bloqueo de canales iónicos de estas drogas, que pueden contribuir con su seguridad relativa. La ranolazina y la amiodarona tienen una cinética relativamente rápida en su interacción con el canal de sodio (desunión $\tau=0,2-1,6$ seg)(13,96). Los datos clínicos indican que los agentes con una cinética de disociación del canal de sodio relativamente “lenta” (τ de ≥ 6 seg)(97,98), pero no “rápida” son capaces de inducir fibrilación ventricular y taquicardia ventricular en corazones comprometidos estructuralmente(10). Esto es consistente con las observaciones experimentales de que los bloqueantes “rápidos” pero no “lentos” de I_{Na} tienden a ser auriculares selectivos(5). Es probable que el bajo potencial proarrítmico y la eficacia antiarrítmica de los bloqueante “rápidos” de I_{Na} (como la ranolazina y la amiodarona) en los ventrículos se relacione con su capacidad de bloquear significativamente el I_{Na} tardío(29,99). Una inhibición equilibrada del I_{Kr} de salida y el I_{Na} tardío de entrada evita el desarrollo de una dispersión exagerada de la repolarización, así como la inducción de PDP, así evitando tanto el sustrato y el desencadenante para el desarrollo de arritmias tipo Torsade de Pointes(7,29). La inhibición del I_{Na} tardío tiene un papel clave en la supresión de arritmias ventriculares en una variedad de condiciones patológicas como el síndrome de QT prolongado, la isquemia aguda y la insuficiencia cardíaca(7,29,30). Se piensa que los agentes que se disocian lentamente del canal de sodio son proarrítmicos, especialmente en corazones comprometidos estructuralmente, por su potente efecto para

enlentecer la conducción y producir un bloqueo de conducción en el miocardio ventricular, creando de este modo el sustrato para la reentrada.

Se espera que una combinación del bloqueo auricular selectivo de I_{Na} y el bloqueo auricular específico de I_{Kur} ejerza un efecto más potente que cualquiera de estos enfoques por sí solo para el tratamiento de la FA. En las aurículas remodeladas, la prolongación de la DPA₉₀ secundaria a bloqueo de I_{Kur} puede promover la acumulación de bloqueo de I_{Na} preferencialmente en las aurículas al reducir el intervalo diastólico en las aurículas pero no en los ventrículos, contribuyendo así a los efectos anti-FA de estos agentes. Resulta interesante que mientras la capacidad del bloqueo de I_{Kr} por sí solo de prolongar la DPA y suprimir la FA se reduce significativamente en las aurículas remodeladas de la cabra, la inhibición adicional de I_{Kur}/I_{to} restaura su efectividad, indicando una sinergia de esta combinación de drogas(100).

Limitaciones del enfoque del bloqueo del canal iónico para el tratamiento del control de ritmo de la FA

No todos los tipos de FA pueden terminarse/prevenirse en forma efectiva con un enfoque de bloqueo de canal iónico, especialmente a largo plazo. Resulta cada vez más claro que el inicio y mantenimiento de ciertas FA (especialmente la FA persistente) puede determinarse principalmente por el remodelado estructural auricular, y que las acciones anti-FA efectivas pueden lograrse al evitar o revertir el sustrato de FA estructural y/o por los factores que afectan y causan este sustrato estructural de FA(101-103). Esta estrategia anti-FA generalmente se denomina terapia “upstream”. El remodelado estructural comprende una cantidad de cambios patológicos (como la fibrosis intersticial, la proliferación de fibroblastos, la dilatación, la hipertrofia, la acumulación patológica de colágeno y su distribución o re-distribución anormal) y puede ser mediado por varios factores interrelacionados (como estiramiento, estrés oxidativo, inflamación, isquemia)(101-104). La terapia “upstream” debe considerarse como un auxiliar importante a la terapia de bloqueo de canales iónicos en pacientes con FA.

Conclusiones

La experiencia clínica práctica indica que los bloqueantes de múltiples canales iónicos generalmente tienen una proporción de riesgo/beneficio más óptima para el control del ritmo en la FA que cualquier bloqueante selectivo de canales iónicos. Los agentes con

inhibición combinada de I_{Na} precoz (como blanco principal, con una cinética relativamente rápida), I_{Na} tardío, I_{Kr} y I_{Kur} tienen más probabilidades de ser auriculares selectivos y efectivos en la supresión de FA, sin ejercer un efecto proarrítmico en los ventrículos. Una limitación importante del enfoque del bloqueo de los canales iónicos para el tratamiento de la FA es que los factores no eléctricos (principalmente remodelado estructural) pueden determinar principalmente la generación de algunos tipos de FA, de manera que la terapia “upstream” puede ser necesaria para un tratamiento farmacológico efectivo.

Agradecimientos:

Respaldo de la beca HL47679 de NHLBI y el estado de Nueva York y los masones de Florida.

Referencias

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:854-906
2. Calkins H, Brugada J, Packer DL et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4:816-61
3. Savelieva I, Camm J Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches. *Europace* 2008; 10:647-65
4. Ehrlich JR, Nattel S Novel approaches for pharmacological management of atrial fibrillation. *Drugs* 2009; 69:757-74
5. Burashnikov A, Antzelevitch C Atrial-selective sodium channel block for the treatment of atrial fibrillation. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009; 14:233-49
6. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92:1954-68
7. Antzelevitch C Electrical heterogeneity, cardiac arrhythmias, and the sodium channel. *Circ Res* 2000; 87:964-5
8. Hale SL, Shryock JC, Belardinelli L et al. Late sodium current inhibition as a new cardioprotective approach. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44:954-67
9. Vaughan Williams EM A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984; 24:129-47
10. CAST Investigators Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321:406-12
11. Kumagai K, Nakashima H, Tojo H et al. Pilsicainide for atrial fibrillation. *Drugs* 2006; 66:2067-73
12. Wu LM, Orikabe M, Hirano Y et al. Effects of Na⁺ channel blocker, pilsicainide, on HERG current expressed in HEK-293 cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42:410-8

13. Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC et al. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine. *Circulation* 2007; 116:1449-57
14. Burashnikov A, Di Diego JM, Sicouri S et al. Atrial-selective effects of chronic amiodarone in the management of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008; 5:1735-42
15. Murdock DK, Overton N, Kersten M et al. The effect of ranolazine on maintaining sinus rhythm in patients with resistant atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2008; 8:175-81
16. Zimetbaum P Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007; 356:935-41
17. Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC et al. Atrial-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1123:105-12
18. Burashnikov A, Antzelevitch C Atrial-selective sodium channel blockers: do they exist? *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52:121-8
19. Sicouri S, Glass A, Belardinelli L et al. Antiarrhythmic effects of ranolazine in canine pulmonary vein sleeve preparations. *Heart Rhythm* 2008; 5:1019-26
20. Sicouri S, Belardinelli L, Carlsson L et al. Potent antiarrhythmic effects of chronic amiodarone in canine pulmonary vein sleeve preparations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:803-10
21. Scirica BM, Morrow DA, Hod H et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation* 2007; 116:1647-52
22. Singh BN Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52:300-5
23. Burashnikov A, Belardinelli L, Antzelevitch C Ranolazine and propafenone both suppress atrial fibrillation but ranolazine unlike propafenone does it without prominent effects on ventricular myocardium. *Heart Rhythm* 2007; 4:S163
24. Carlsson L, Chartier D, Nattel S Characterization of the in vivo and in vitro electrophysiological effects of the novel antiarrhythmic agent AZD7009 in atrial and ventricular tissue of the dog. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47:123-32
25. Fedida D Vernakalant (RSD1235): a novel, atrial-selective antifibrillatory agent. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16:519-32

26. Lalevee N, Nargeot J, Barrere-Lemaire S et al. Effects of amiodarone and dronedarone on voltage-dependent sodium current in human cardiomyocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:885-90
27. Goldstein RN, Khrestian C, Carlsson L et al. Azd7009: a new antiarrhythmic drug with predominant effects on the atria effectively terminates and prevents reinduction of atrial fibrillation and flutter in the sterile pericarditis model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:1444-50
28. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C et al. Class IC antiarrhythmic drug induced atrial flutter: electrocardiographic and electrophysiological findings and their importance for long term outcome after right atrial isthmus ablation. *Heart* 2001; 85:424-9
29. Antzelevitch C, Belardinelli L, Wu L et al. Electrophysiologic properties and antiarrhythmic actions of a novel anti-anginal agent. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2004; 9 Suppl 1:S65-S83
30. Shryock JC, Belardinelli L. Inhibition of late sodium current to reduce electrical and mechanical dysfunction of ischaemic myocardium. *Br J Pharmacol* 2008; 153:1128-32
31. Undrovinas A, Maltsev VA. Late sodium current is a new therapeutic target to improve contractility and rhythm in failing heart. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2008; 6:348-59
32. Wu L, Shryock JC, Song Y et al. Antiarrhythmic effects of Ranolazine in a guinea pig in vitro model of long-QT syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310:599-605
33. Li D, Melnyk P, Feng J et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation* 2000; 101:2631-8
34. Verheule S, Wilson E, Everett T et al. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation* 2003; 107:2615-22
35. Roberts-Thomson KC, Stevenson I, Kistler PM et al. The role of chronic atrial stretch and atrial fibrillation on posterior left atrial wall conduction. *Heart Rhythm* 2009; 6:1109-17
36. Kistler PM, Sanders P, Dodic M et al. Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: implications for development of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27:3045-56
37. Kirchhof P, Eckardt L, Franz MR et al. Prolonged atrial action potential durations and polymorphic atrial tachyarrhythmias in patients with long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:1027-33
38. Johnson JN, Tester DJ, Perry J et al. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2008; 5:704-9

39. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC et al. Electrophysiologic effects of ranolazine: a novel anti-anginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation* 2004; 110:904-10
40. Naccarelli GV, Gonzalez MD Atrial fibrillation and the expanding role of catheter ablation: do antiarrhythmic drugs have a future? *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52:203-9
41. Banchs JE, Wolbrette DL, Samii SM et al. Efficacy and safety of dofetilide in patients with atrial fibrillation and atrial flutter. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;
42. Cotiga D, Arshad A, Aziz E et al. Acute conversion of persistent atrial fibrillation during dofetilide initiation. *PACE* 2007; 30:1527-30
43. Spinelli W, Parsons RW, Colatsky TJ Effects of WAY-123,398, a new Class-III antiarrhythmic agent, on cardiac refractoriness and ventricular fibrillation threshold in anesthetized dogs - a comparison with UK-68798, e-4031, and DL-Sotalol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20:913-22
44. Wiesfeld AC, De Langen CD, Crijns HJ et al. Rate-dependent effects of the class III antiarrhythmic drug almokalant on refractoriness in the pig. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27:594-600
45. Baskin EP, Lynch JJ, Jr. Differential atrial versus ventricular activities of class III potassium channel blockers. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285:135-42
46. Stump GL, Wallace AA, Regan CP et al. In vivo antiarrhythmic and cardiac electrophysiologic effects of a novel diphenylphosphine oxide IK_{ur} blocker (2-isopropyl-5-methylcyclohexyl) diphenylphosphine oxide. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315:1362-7
47. Wang J, Feng J, Nattel S Class III antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation. Differences in reverse use dependence and effectiveness between d-sotalol and the new antiarrhythmic drug ambasilide. *Circulation* 1994; 90:2032-40
48. Echt DS, Berte LE, Clusin WT et al. Prolongation of the human monophasic action potential by sotalol. *Am J Cardiol* 1982; 50:1082-6
49. Buchanan LV, LeMay RJ, Walters RR et al. Antiarrhythmic and electrophysiologic effects of intravenous ibutilide and sotalol in the canine sterile pericarditis model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7:113-9
50. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX et al. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10:1124-52
51. Burashnikov A, Antzelevitch C Late-phase 3 EAD. A unique mechanism contributing to initiation of atrial fibrillation. *PACE* 2006; 29:290-5

52. Duytschaever M, Blaauw Y, Allessie M Consequences of atrial electrical remodeling for the anti-arrhythmic action of class IC and class III drugs. *Cardiovasc Res* 2005; 67:69-76
53. Tse HF, Lau CP Electrophysiologic actions of dl-sotalol in patients with persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2150-5
54. Wang ZG, Fermini B, Nattel S Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes: Evidence for a novel delayed rectifier K⁺ current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circ Res* 1993; 73:1061-76
55. Nattel S, Carlsson L. Innovative approaches in anti-arrhythmic drug therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5:1034-49
56. Blaauw Y, Gogelein H, Tieleman RG et al. "Early" class III drugs for the treatment of atrial fibrillation: efficacy and atrial selectivity of AVE0118 in remodeled atria of the goat. *Circulation* 2004; 110:1717-24
57. Knobloch K, Brendel J, Rosenstein B et al. Atrial-selective antiarrhythmic actions of novel I_{Kur} vs. I_{Kr}, I_{Ks}, and I_{KACh} class Ic drugs and beta blockers in pigs. *Med Sci Monit* 2004; 10:BR221-BR228
58. Wirth KJ, Brendel J, Steinmeyer K et al. In vitro and in vivo effects of the atrial selective antiarrhythmic compound AVE1231. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49:197-206
59. Regan CP, Stump GL, Wallace AA et al. In vivo cardiac electrophysiologic and antiarrhythmic effects of an isoquinoline I_{Kur} blocker, ISQ-1, in rat, dog, and nonhuman primate. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49:236-45
60. Dorian P, Pinter A, Mangat I et al. The effect of vernakalant (RSD1235), an investigational antiarrhythmic agent, on atrial electrophysiology in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50:35-40
61. Seki A, Hagiwara N, Kasanuki H Effects of NIP-141 on K currents in human atrial myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39:29-38
62. Matsuda T, Takeda K, Ito M et al. Atria selective prolongation by NIP-142, an antiarrhythmic agent, of refractory period and action potential duration in guinea pig myocardium. *J Pharmacol Sci* 2005; 98:33-40
63. Li GR, Wang HB, Qin GW et al. Acacetin, a natural flavone, selectively inhibits human atrial repolarization potassium currents and prevents atrial fibrillation in dogs. *Circulation* 2008; 117:2449-57
64. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation. A phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008; 117:1518-25
65. Crijns HJ, Van G, I, Walfridsson H et al. Safe and effective conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous AZD7009. *Heart Rhythm* 2006; 3:1321-31

66. Persson F, Carlsson L, Duker G et al. Blocking characteristics of hERG, hNav1.5, and hKvLQT1/hminK after administration of the novel antiarrhythmic compound AZD7009. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:329-41
67. Persson F, Carlsson L, Duker G et al. Blocking characteristics of hKv1.5 and hKv4.3/hKChIP2.2 after administration of the novel antiarrhythmic compound AZD7009. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46:7-17
68. Wirth KJ, Paehler T, Rosenstein B et al. Atrial effects of the novel K⁺-channel-blocker AVE0118 in anesthetized pigs. *Cardiovasc Res* 2003; 60:298-306
69. Burashnikov A, Barajas-Martinez H, Hu D et al. The atrial-selective potassium channel blocker AVE0118 prolongs effective refractory period in canine atria by inhibiting sodium channels. *Heart Rhythm* 2009; 6:S98
70. Regan CP, Kiss L, Stump GL et al. Atrial antifibrillatory effects of structurally distinct I_{Kur} blockers 3-[(dimethylamino)methyl]-6-methoxy-2-methyl-4-phenylisoquinolin-1(2H)-one and 2-phenyl-1,1-dipyridin-3-yl-2-pyrrolidin-1-yl-ethanol in dogs with underlying heart failure. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324:322-30
71. Wirth KJ, Brendel J, Steinmeyer K et al. In vitro and *in vivo* effects of the atrial selective antiarrhythmic compound AVE1231. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49:197-206
72. Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model. *Cardiovasc Res* 1999; 42:477-89
73. Wettwer E, Hala O, Christ T et al. Role of I_{Kur} in controlling action potential shape and contractility in the human atrium: influence of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110:2299-306
74. Burashnikov A, Mannava S, Antzelevitch C Transmembrane action potential heterogeneity in the canine isolated arterially-perfused atrium: effect of I_{Kr} and I_{to}/I_{Kur} block. *Am J Physiol* 2004; 286:H2393-H2400
75. Burashnikov A, Antzelevitch C Can inhibition of I_{Kur} promote atrial fibrillation? *Heart Rhythm* 2008; 5:1304-9
76. Olson TM, Alekseev AE, Liu XK et al. Kv1.5 channelopathy due to KCNA5 loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation. *Hum Mol Genet* 2006; 15:2185-91
77. Burashnikov A, Antzelevitch C I_{KUR} block promotes atrial fibrillation in healthy canine atria. *Heart Rhythm* 2007; 4:S112
78. Feng J, Xu D, Wang Z et al. Ultrarapid delayed rectifier current inactivation in human atrial myocytes: properties and consequences. *Am J Physiol* 1998; 275:H1717-H1725

79. Ehrlich JR, Ocholla H, Ziemek D et al. Characterization of human cardiac $K_v1.5$ inhibition by the novel atrial-selective antiarrhythmic compound AVE1231. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51:380-7
80. Workman AJ, Kane KA, Rankin AC Cellular bases for human atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008; 5:S1-S6
81. Ehrlich JR, Biliczki P, Hohnloser SH et al. Atrial-selective approaches for the treatment of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:787-92
82. Heidbuchel H, Callewaert G, Vereecke J et al. Membrane-bound nucleoside diphosphate kinase activity in atrial cells of frog, guinea pig, and human. *Circ Res* 1992; 71:808-20
83. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L et al. Characterization of a hyperpolarization-activated time-dependent potassium current in canine cardiomyocytes from pulmonary vein myocardial sleeves and left atrium. *J Physiol* 2004; 557:583-97
84. Bettoni M, Zimmermann M Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105:2753-9
85. Pappone C, Santinelli V, Manguso F et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109:327-34
86. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N et al. The G protein-gated potassium current $I_{K,ACh}$ is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 112:3697-706
87. Voigt N, Friedrich A, Bock M et al. Differential phosphorylation-dependent regulation of constitutively active and muscarinic receptor-activated $I_{K,ACh}$ channels in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2007; 74:426-37
88. Cha TJ, Ehrlich JR, Chartier D et al. Kir3-based inward rectifier potassium current: potential role in atrial tachycardia remodeling effects on atrial repolarization and arrhythmias. *Circulation* 2006; 113:1730-7
89. Hashimoto N, Yamashita T, Tsuruzoe N Tertiapin, a selective $I_{K,ACh}$ blocker, terminates atrial fibrillation with selective atrial effective refractory period prolongation. *Pharmacol Res* 2006; 54:136-41
90. Ravens U. Potassium channels in atrial fibrillation: targets for atrial and pathology-specific therapy? *Heart Rhythm* 2008; 5:758-9
91. Singh BN. Amiodarone: a multifaceted antiarrhythmic drug. *Curr Cardiol Rep* 2006; 8:349-55
92. Geller JC, Egstrup K, Kulakowski P et al. Rapid conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous AZD7009. *J Clin Pharmacol* 2009; 49:312-22

93. Hohnloser SH, Crijns HJ, van EM et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:668-78
94. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation* 2006; 113:2462-72
95. Koren MJ, Crager MR, Sweeney M Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1027-34
96. Kodama I, Kamiya K, Toyama J Amiodarone: ionic and cellular mechanisms of action of the most promising class III agent. *Am J Cardiol* 1999; 84:20R-8R
97. Carmeliet E, Mubagwa K Antiarrhythmic drugs and cardiac ion channels: mechanisms of action. *Prog Biophys Mol Biol* 1998; 70:1-72
98. Whalley DW, Wendt DJ, Grant AO Basic concepts in cellular cardiac electrophysiology: Part II: Block of ion channels by antiarrhythmic drugs. *PACE* 1995; 18:1686-704
99. Maltsev VA, Sabbah HN, Undrovinas AI Late sodium current is a novel target for amiodarone: studies in failing human myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33:923-32
100. Blaauw Y, Schotten U, van HA et al. Cardioversion of persistent atrial fibrillation by a combination of atrial specific and non-specific class III drugs in the goat. *Cardiovasc Res* 2007; 75:89-98
101. Goette A, Bukowska A, Lendeckel U Non-ion channel blockers as anti-arrhythmic drugs (reversal of structural remodeling). *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7:219-24
102. Savelieva I, Camm J Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5:30-41
103. Nattel S, Burstein B, Dobrev D Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1:62-73
104. Van Wagoner DR Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: role in pathogenesis and potential as a therapeutic target. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;52:306-313.

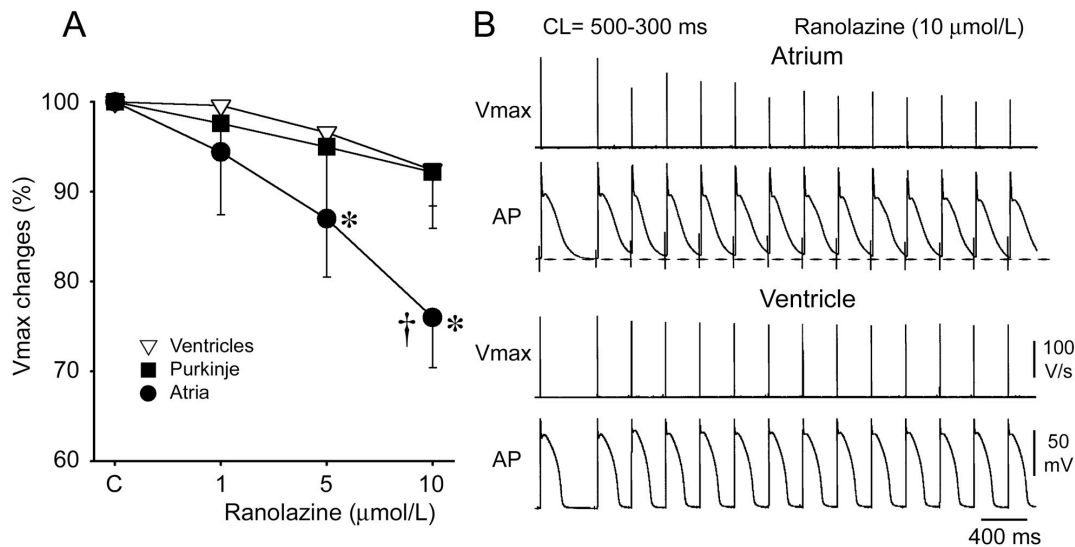


Figura 1. La ranolazina produce una inhibición dependiente de frecuencia mucho mayor, de la velocidad de fase cero del potencial de acción máxima (V_{max}) en las aurículas que en los ventrículos. **A:** Cambios normalizados en la V_{max} de los preparados cardíacos auriculares y ventriculares estimulados a longitud de ciclo (LC) de 500 ms. **B:** La ranolazina prolonga la repolarización tardía en las aurículas, pero no en los ventrículos y la aceleración de la frecuencia resulta en la eliminación del intervalo diastólico, resultando a su vez en un potencial de ascenso más positivo en las aurículas y contribuyendo a la selectividad auricular de la ranolazina. El intervalo diastólico permanece relativamente prolongado en los ventrículos. * $p < 0,05$ vs. control. † $p < 0,05$ vs. los valores respectivos de los ventrículos y Purkinje ($n = 7-21$). Las “aurículas” representan los datos combinados de la crista terminalis y los músculos pectíneos. Los “ventrículos” representan los datos combinados de las células epicárdicas y M de los preparados en cuña del ventrículo izquierdo. De Burashnikov y cols(13) con permiso.

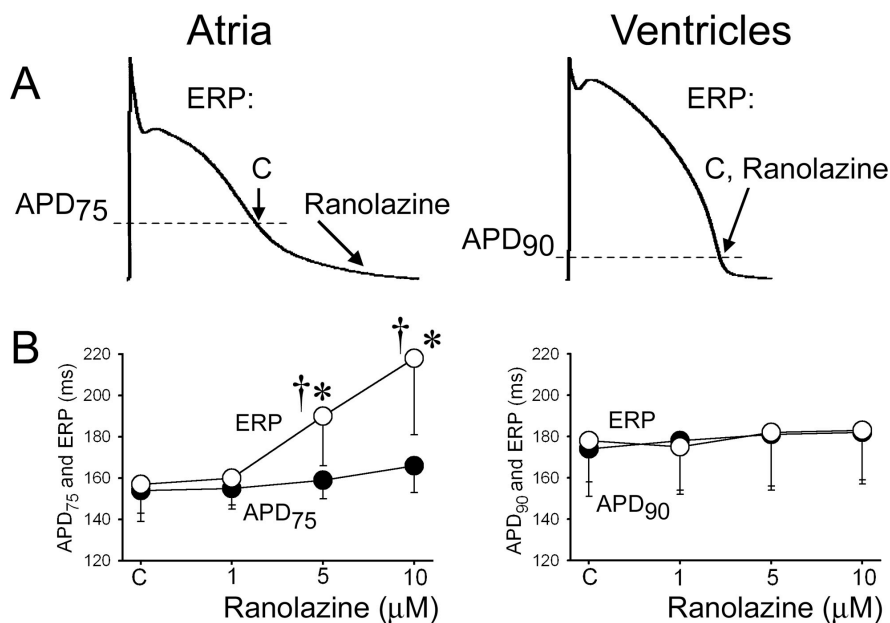


Figura 2. La acción auricular selectiva de la ranolazina para prolongar el período refractario efectivo (PRE) indujo refractariedad post-repolarización (RPR). La ranolazina induce prolongación del PRE y desarrollo de (RPR, la diferencia entre el PRE y la DPA₇₅ en las aurículas y PRE y DPA₉₀ en los ventrículos; el PRE corresponde a la DPA₇₅ en las aurículas y DPA₉₀ en los ventrículos). LC = 500 ms. C – control. Las flechas en el panel A ilustran la

posición sobre el potencial de acción correspondiente al final del PRE en las aurículas y los ventrículos y el efecto de la ranolazina para trasladar el fin del PRE en las aurículas pero no en los ventrículos. * $p < 0,05$ vs. control. † $p < 0,05$ vs. valores de DPA_{75} en las aurículas y DPA_{90} en los ventrículos; (n=5-18). De Burashnikov y cols(13) con permiso.

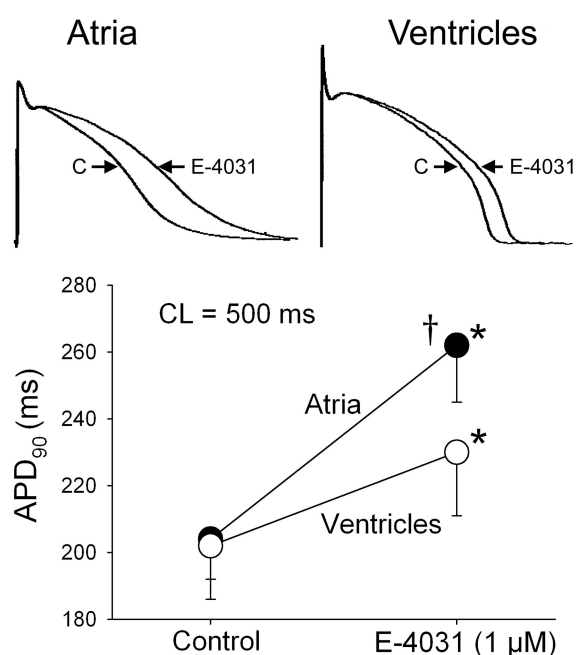


Figura 3. Prolongación de la DPA predominante auricular por inhibición de I_{Kr} . El bloqueante selectivo de I_{Kr} , E-4031 (1 μM) produce una prolongación mucho mayor de la DPA_{90} en los preparados perfundidos coronarios de las aurículas y ventrículos caninos. Aurículas – músculos pectíneos; ventrículos – región de células M. * $p < 0,05$ vs. control respectivo. † $p < 0,05$ vs. el preparado ventricular respectivo. n=5-7. De Burashnikov y cols(14) con permiso.

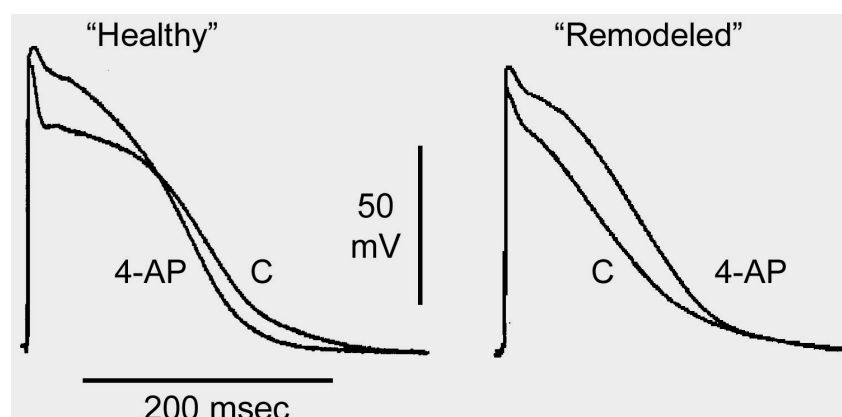


Figura 4. El bloqueo de I_{Kur} con 4-aminopiridina (4-AP, 50 μM) acorta la DPA_{90} en preparados auriculares caninos perfundidos coronarios (músculos pectíneos) “saludables” (potencial de acción con forma de meseta), pero se prolonga en aquellos “remodelados en forma aguda” (potencial de acción con forma triangular). La isquemia de flujo bajo se usó para generar las aurículas “remodeladas en forma aguda”. Modificado de Burashnikov y cols(74,75) con permiso.