

Ranolazina: Nuevo paradigma de tratamiento para la disfunción miocárdica, arritmias e isquemia miocárdica

Peter H. Stone, M.D.

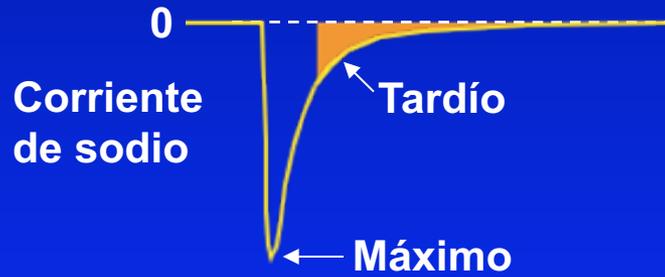
División Cardiovascular

Brigham & Women's Hospital

Facultad de Medicina de Harvard

Ranolazina: Relación entre la corriente tardía de Na^+ y el potencial de acción y contracción ventriculares

Normal

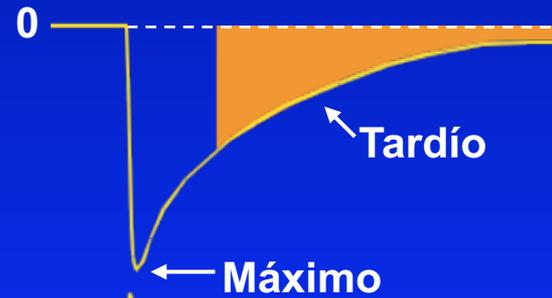


Potencial de acción

Fásico

Clónico

Inactivación con retardo y/o incompleta (Isquemia, insuficiencia, HVI)

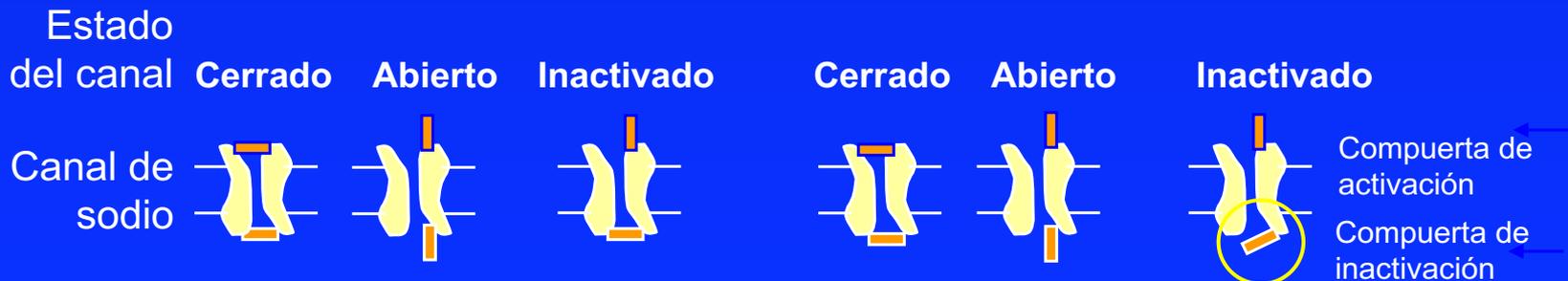
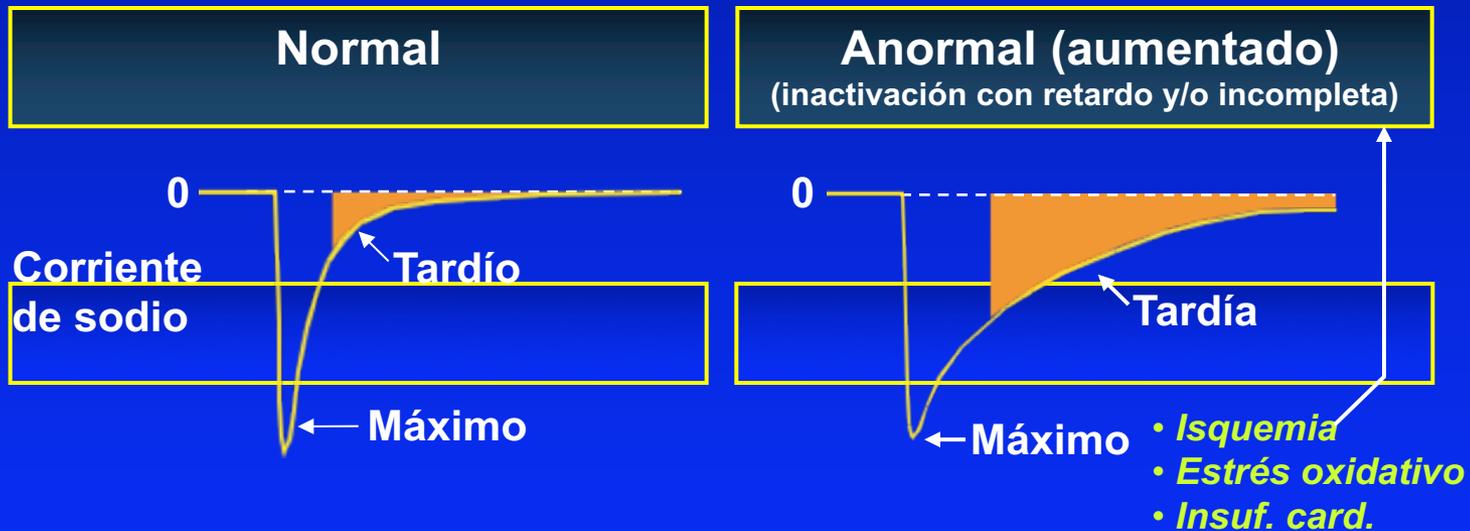


Fásico

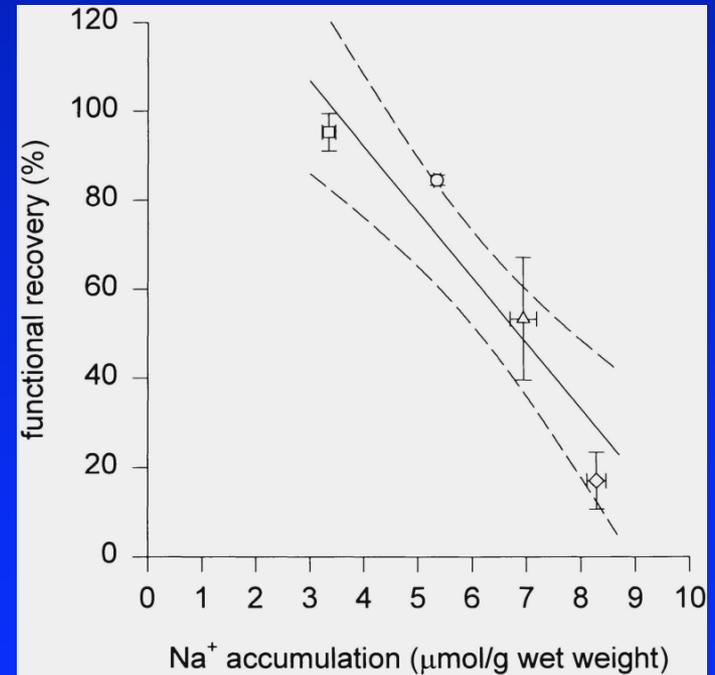
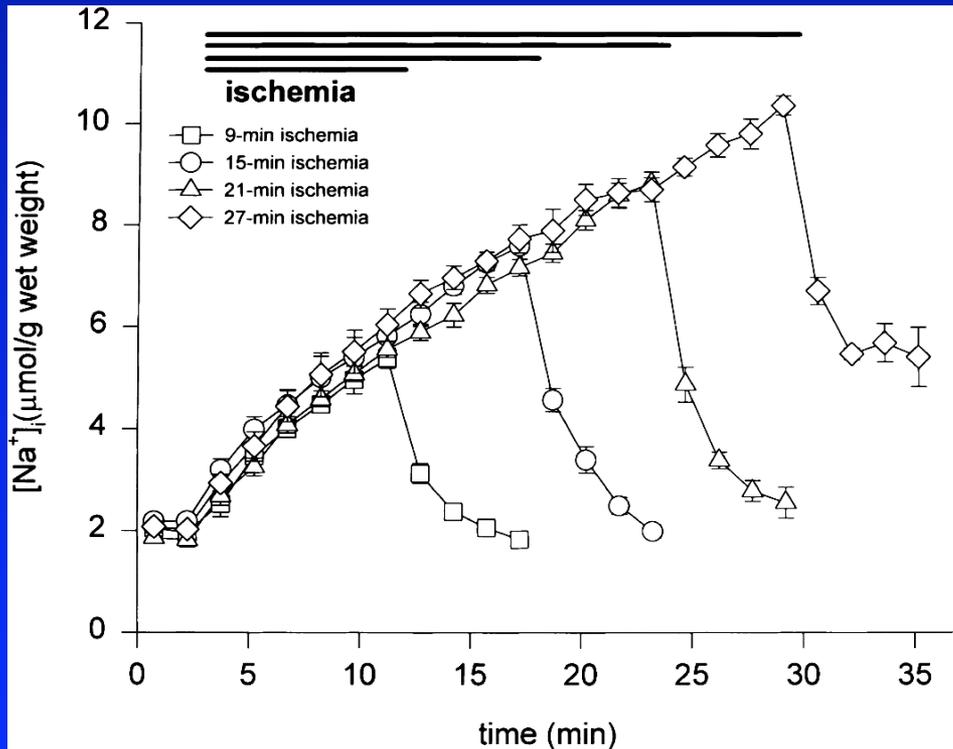
Tónico

Sitio de acción de la ranolazina: Corriente tardía de Na⁺

Inactivación anormal de la corriente tardía de Na⁺ resulta en sobrecarga celular de Na⁺



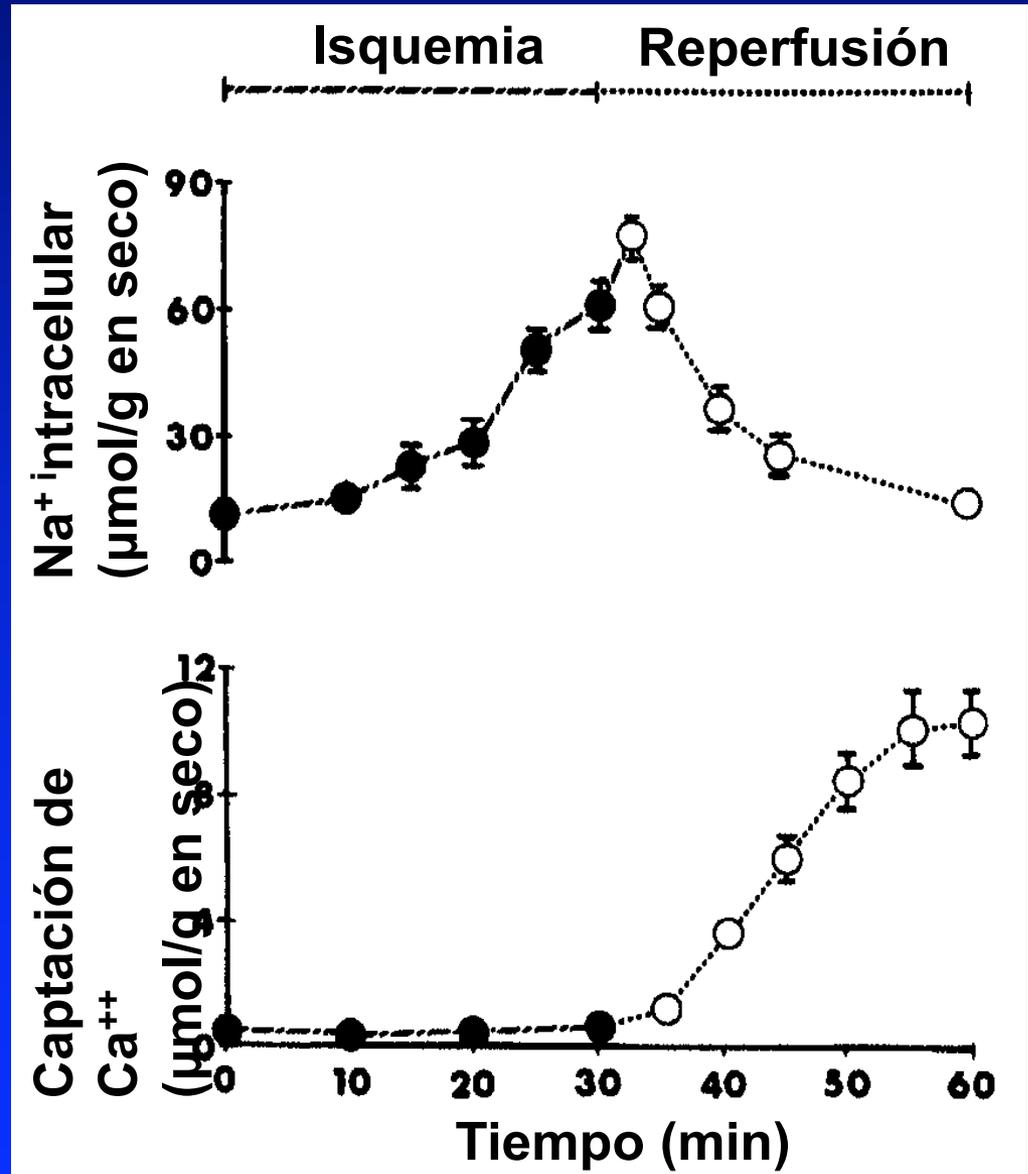
Isquemia inducida por incremento de $[Na^+]_i$ y recuperación post-isquemia de la función del VI en corazones aislados de ratas



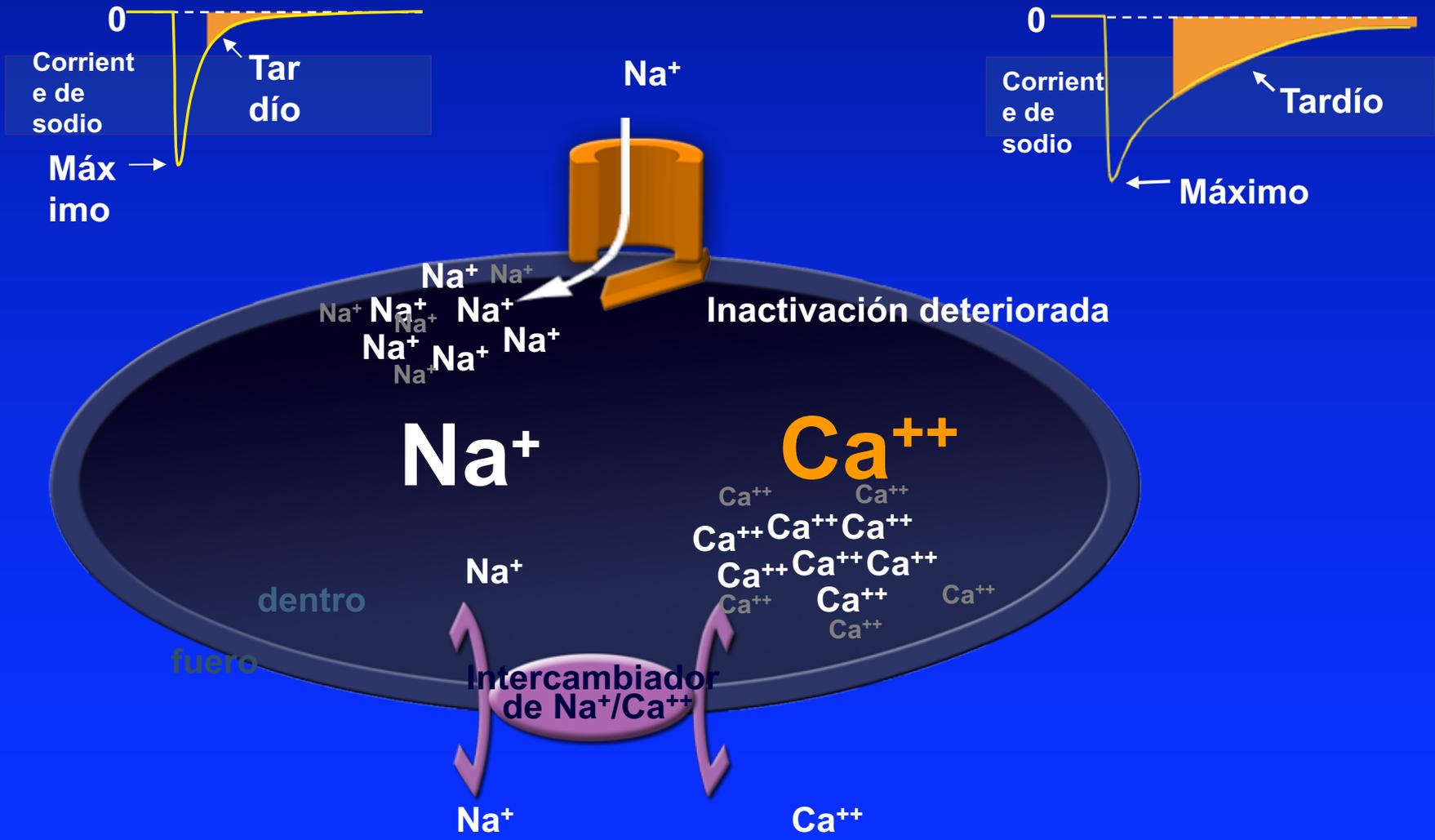
^{23}Na RMN espectroscopía

(Imahashi K, et al., Circ Res. 1999;84:1401)

Curso temporal de cambios en el $[Na^+]$ intracelular y captación de Ca^{++} durante isquemia y reperfusión.



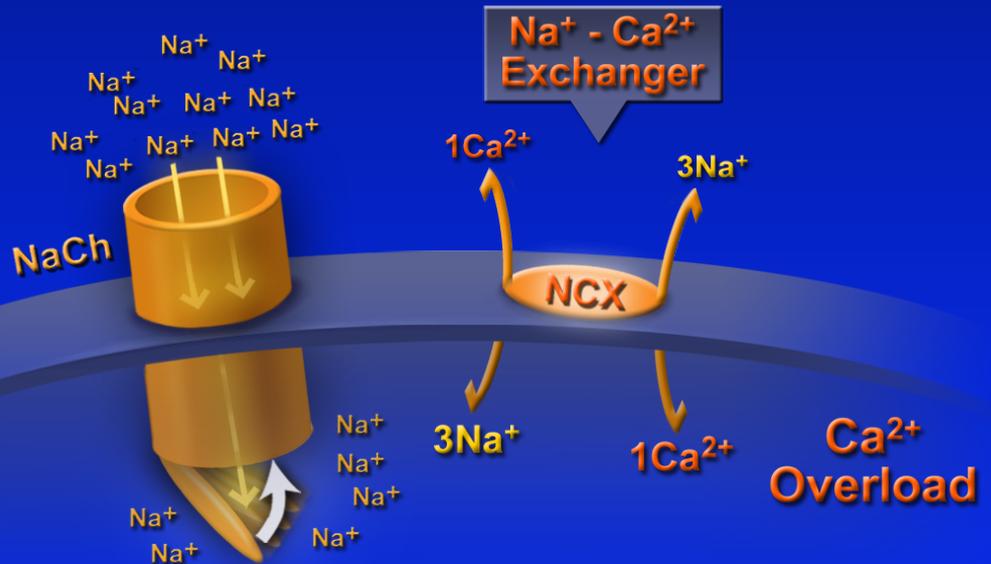
Sobrecarga de calcio dependiente de Na^+ intracelular por I_{Na} tardío aumentado



Consecuencias asociadas con disfunción de la corriente tardía de sodio

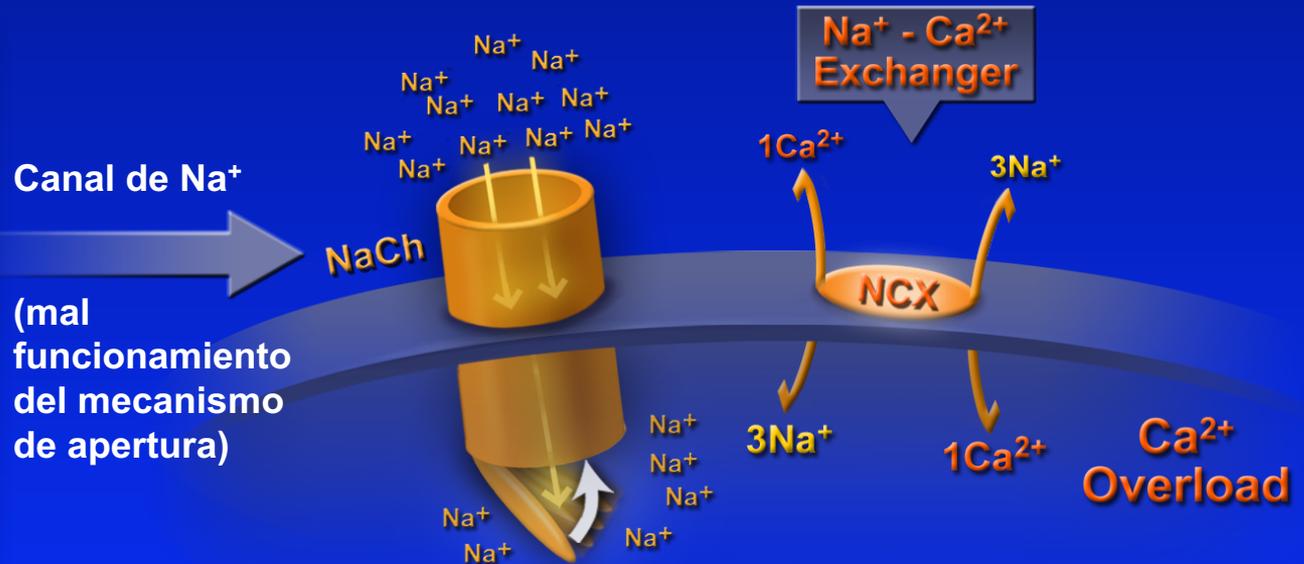
- **enfermedades** (por ej. Isquemia, IC)
- **medio patológico** (especie de O_2 reactivo, metabolitos isquémicos)
- **toxinas y drogas** (ATX-II, piretroide, DPI201-106, etc.)

Canal de Na^+
(mal funcionamiento del mecanismo de apertura)



Consecuencias asociadas con disfunción de corriente tardía de sodio

- **enfermedades** (por ej. Isquemia, IC)
- **medio patológico** (especie de O_2 reactivo, metabolitos isquémicos)
- **toxinas y drogas** (ATX-II, piretroide, DPI201-106, etc.)



Inestabilidad eléctrica

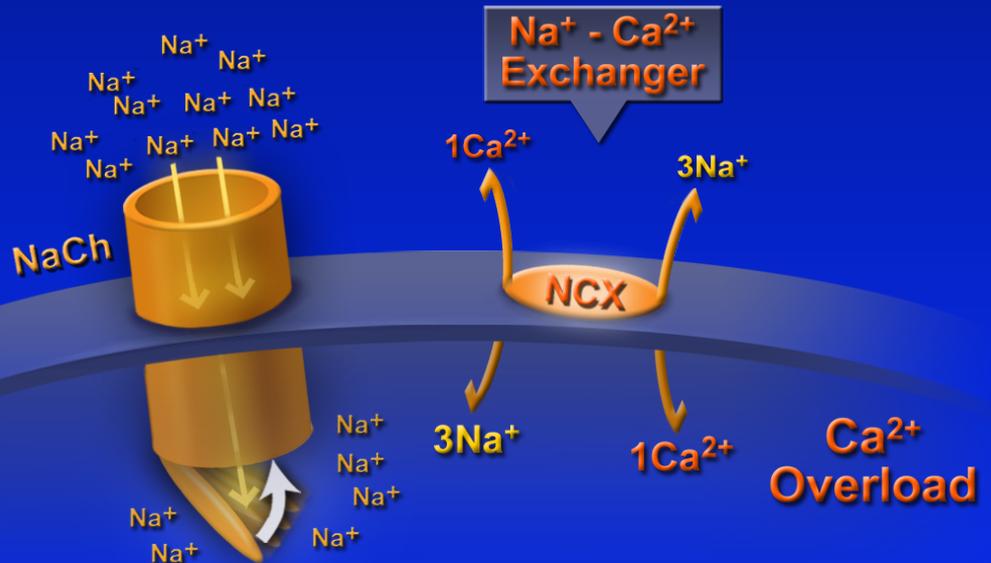
- Post potenciales precoces
- ΔDPA latido a latido
- Arritmias (TV)

Consecuencias asociadas con disfunción de corriente tardía de sodio

- **enfermedades** (por ej. Isquemia, IC)
- **medio patológico** (especie de O_2 reactivo, metabolitos isquémicos)
- **Toxinas y drogas** (ATX-II, piretroide, DPI201-106, etc.)

Canal de Na^+

(mal funcionamiento del mecanismo de apertura)



Inestabilidad eléctrica

- Post potenciales precoces
- Δ DPA latido a latido
- Arritmias (TV)

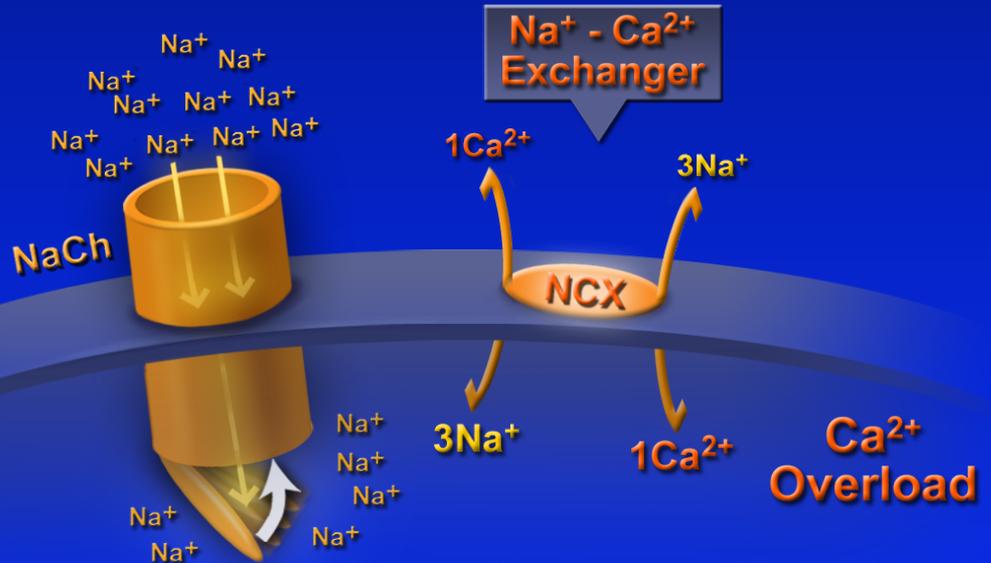
Disfunción mecánica

- Contracción y relajación anormal
- \uparrow Tensión diastólica (\uparrow Rigidez de pared del VI)

Consecuencias asociadas con disfunción de corriente tardía de sodio

- **enfermedades** (por ej. Isquemia, IC)
- **medio patológico** (especie de O_2 reactivo, metabolitos isquémicos)
- **Toxinas y drogas** (ATX-II, piretroide, DPI201-106, etc.)

Canal de Na^+
(mal funcionamiento del mecanismo de apertura)



Inestabilidad eléctrica

- Post potenciales precoces
- ΔDPA latido a latido
- Arritmias (TV)

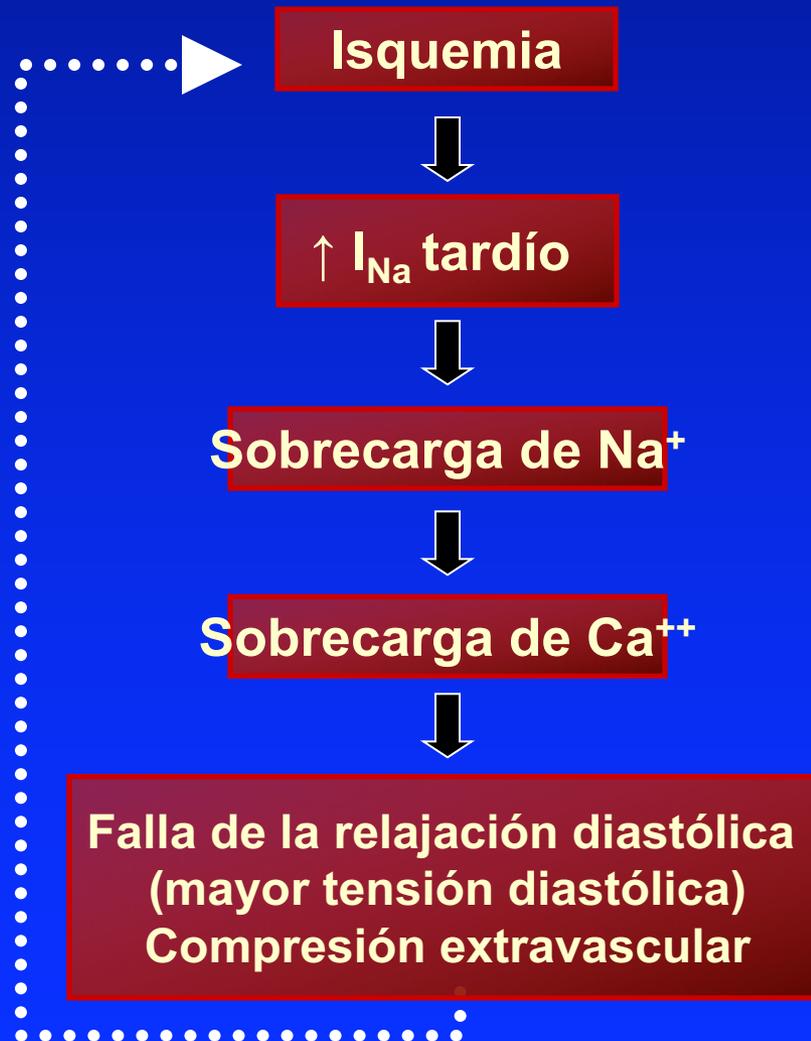
Disfunción mecánica

- Contracción y relajación anormal
- \uparrow Tensión diastólica (\uparrow Rigidez de la pared del VI)

Suministro y demanda de oxígeno

- aumento de consumo de ATP
- Disminución de formación de ATP

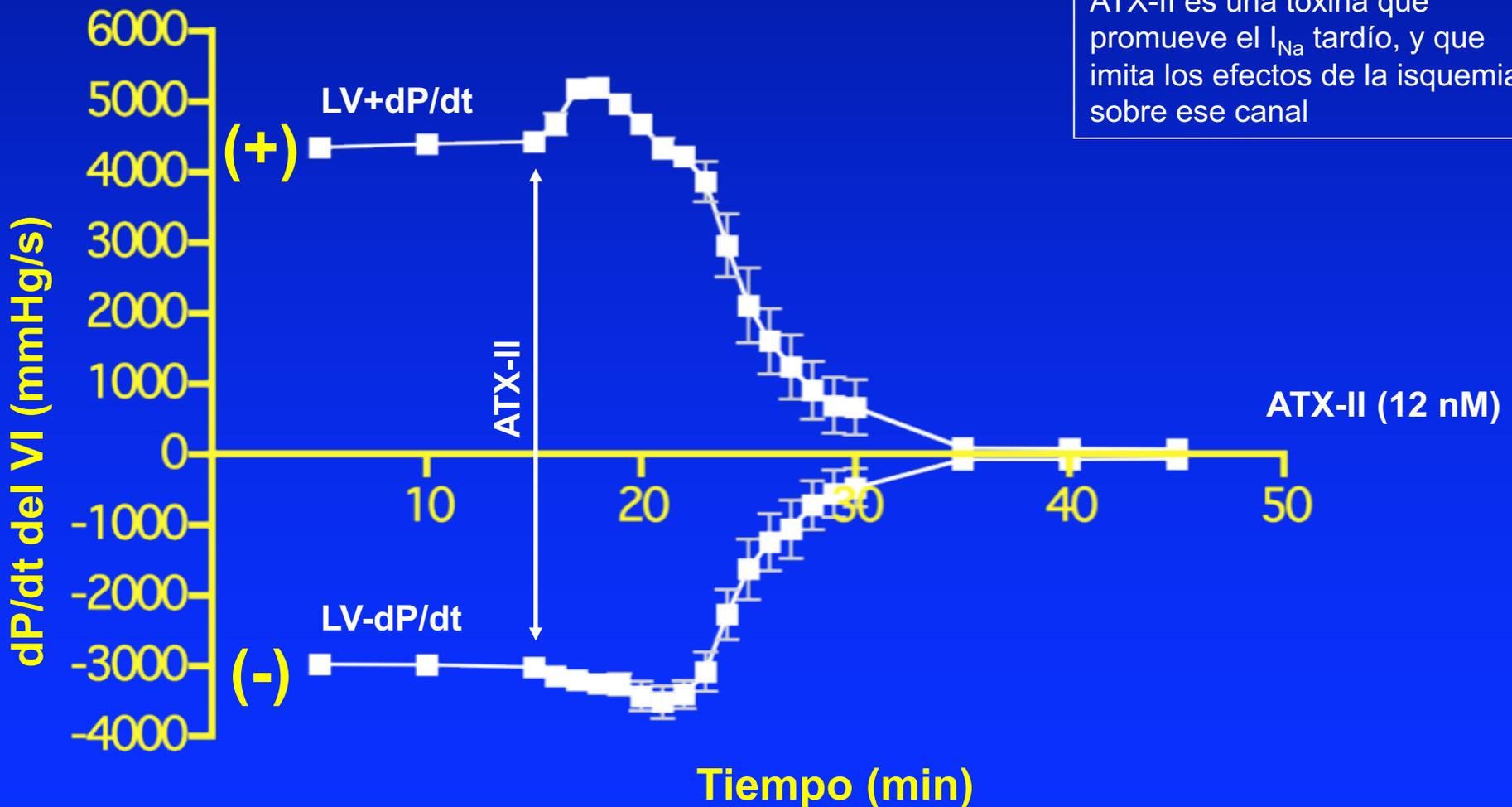
Ranolazina: Mecanismo de acción



Ranolazina: Mecanismo de acción



La ranolazina evita la disfunción de contracción y relajación del VI causada por ATX-II

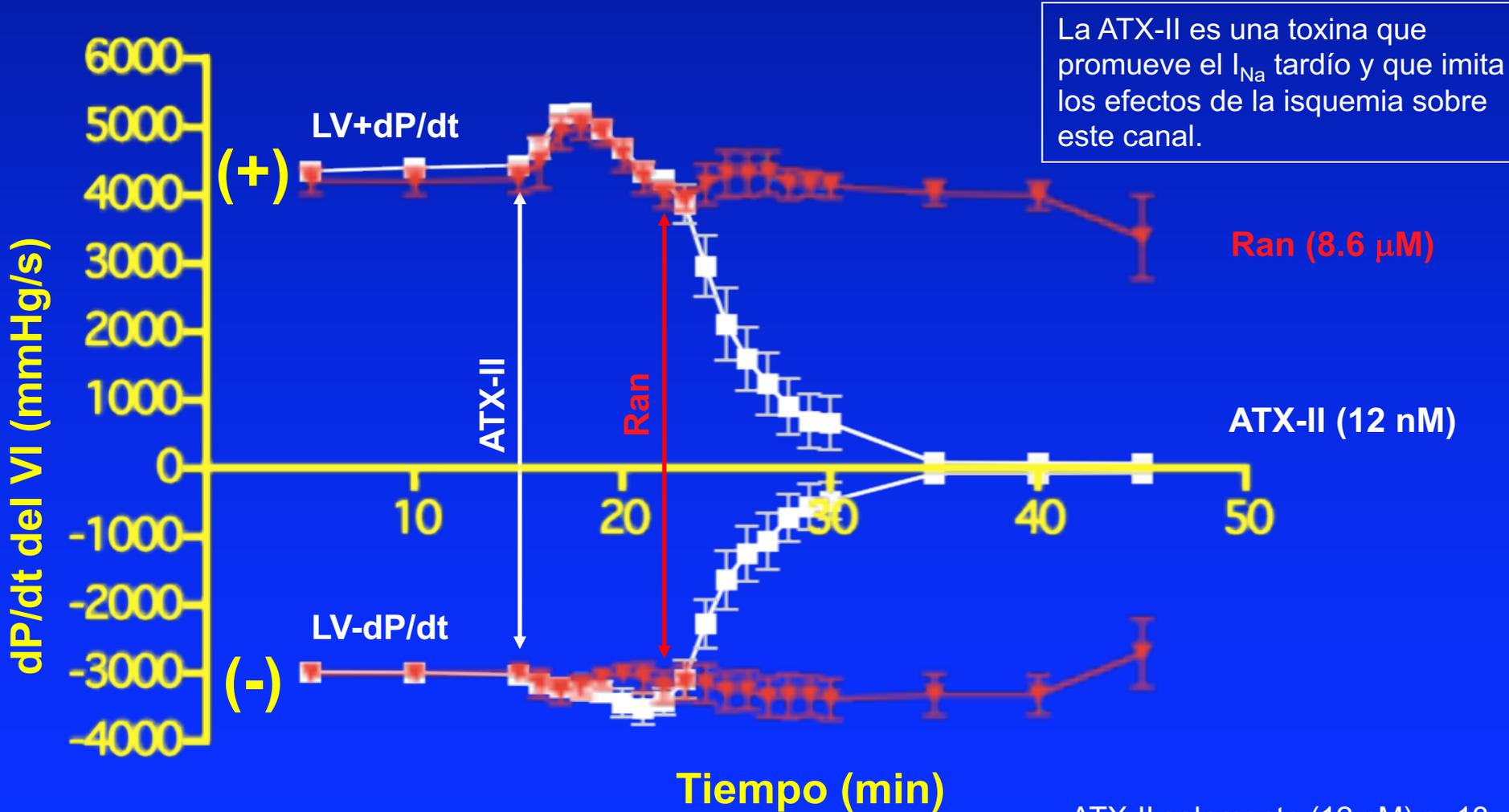


ATX-II es una toxina que promueve el I_{Na} tardío, y que imita los efectos de la isquemia sobre ese canal

Rat isolated ejecting/working heart
H Fraser, J McVeigh, L Belardinelli, 2004

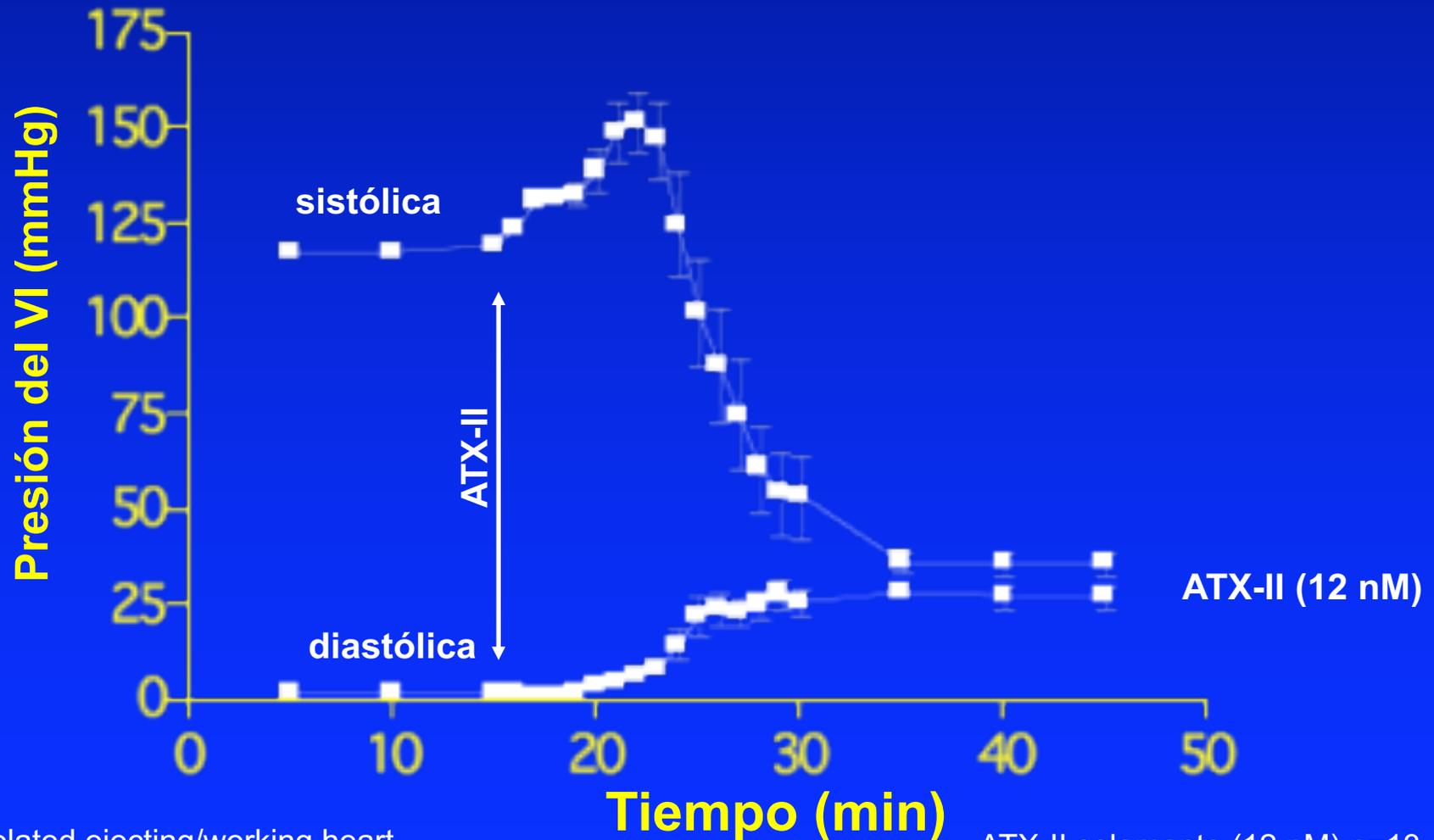
ATX-II solamente (12 nM) n=13
ATX-II + Ran (8.6 μ M) n=6

La ranolazina evita la disfunción de la contracción y la relajación del VI causada por ATX-II



La ATX-II es una toxina que promueve el I_{Na} tardío y que imita los efectos de la isquemia sobre este canal.

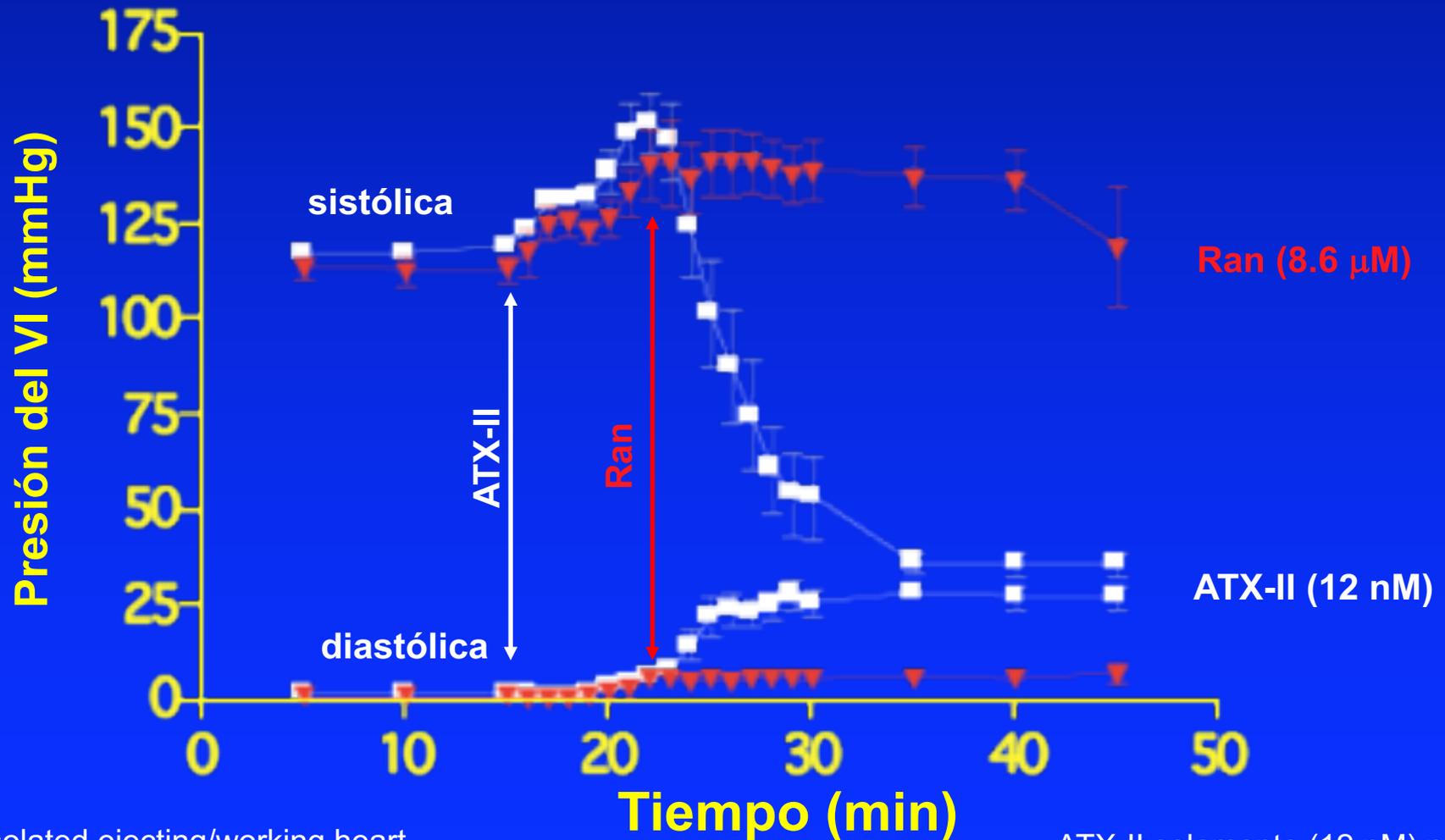
La ranolazina evita la disfunción mecánica del VI causada por ATX-II



Rat isolated ejecting/working heart
H Fraser, J McVeigh, L Belardinelli, 2004

ATX-II solamente (12 nM) n=13
ATX-II + Ran (8.6 μM) n=6

La ranolazina evita la disfunción mecánica del VI causada por ATX-II



Rat isolated ejecting/working heart
H Fraser, J McVeigh, L Belardinelli, 2004

ATX-II solamente (12 nM) n=13
ATX-II + Ran (8.6 μM) n=6

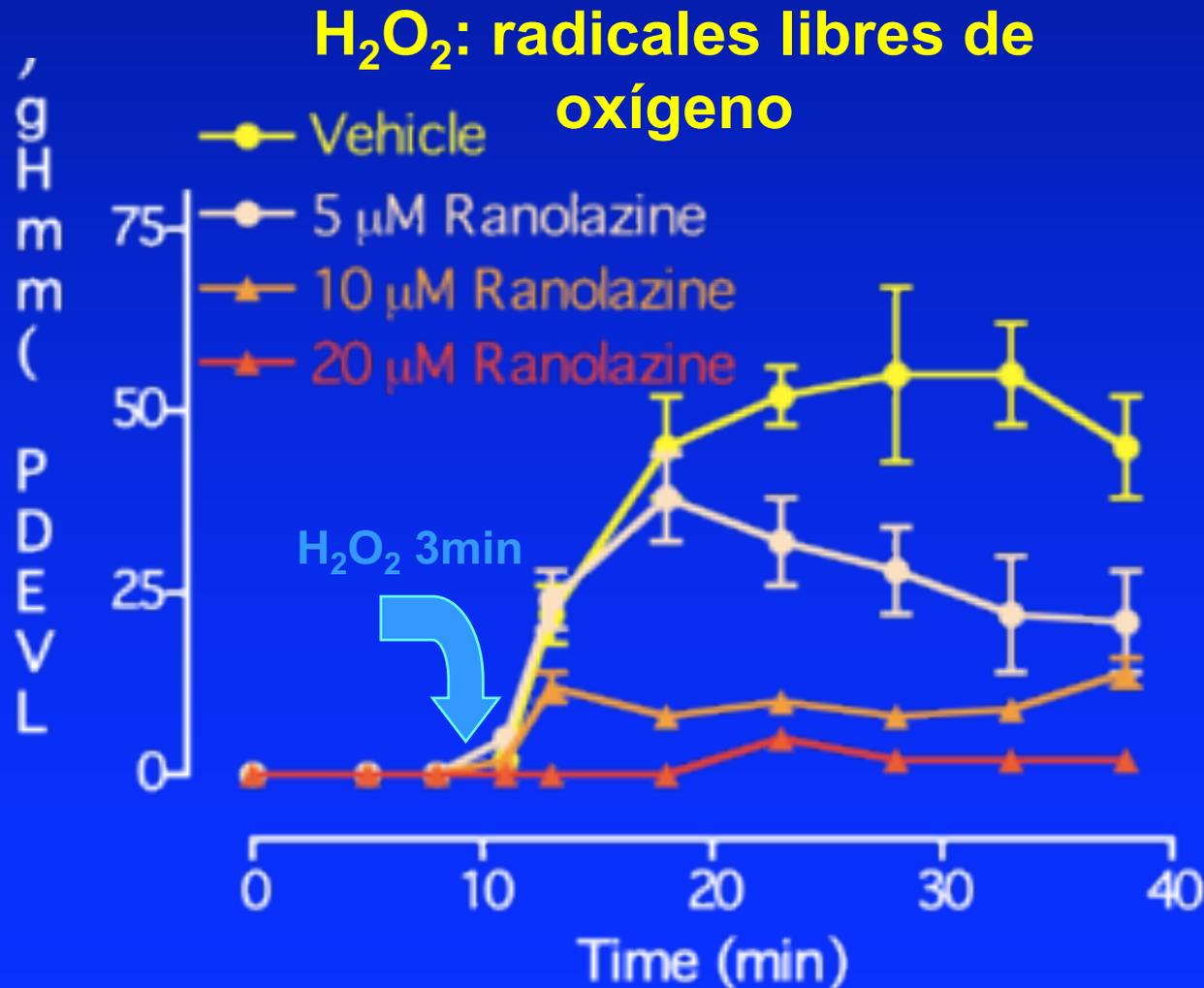
Rol/es de los radicales libres de oxígeno en los procesos fisiopatológicos

***Lesión de isquemia/reperfusión
“Miocardio atontado (stunned)”
Desarrollo y progresión de IC***

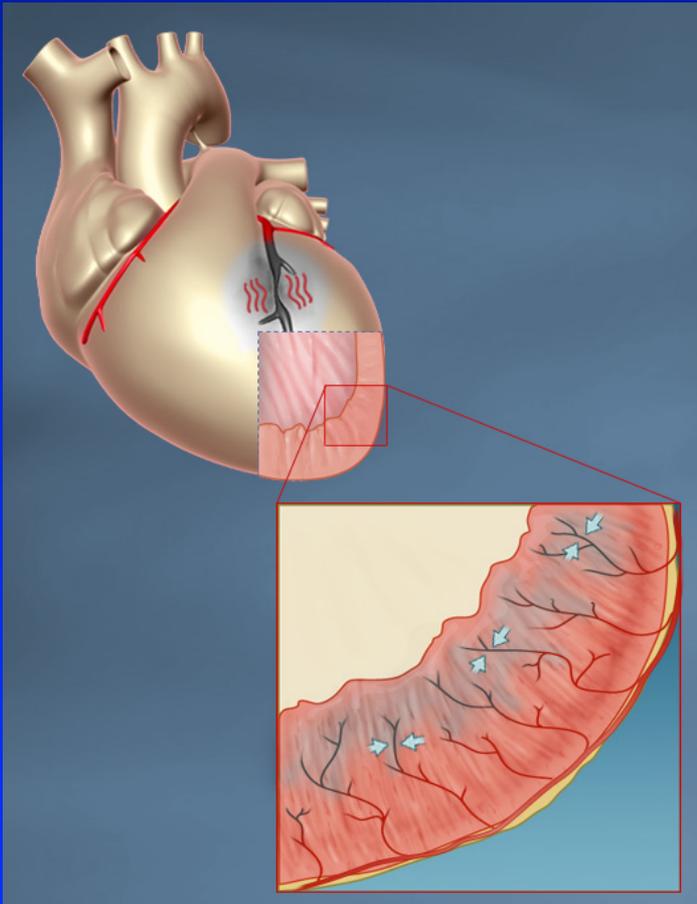
Radicales libres de O₂ aumentados en el miocardio

- aumento de I_{Na} tardío
- causa de influjo de Ca²⁺ vía modo reverso de NCX (intercambiador de sodio y calcio)
- inducción de disfunción diastólica severa

La ranolazina atenúa la disfunción diastólica del VI causada por H₂O₂ en el corazón aislado de ratas



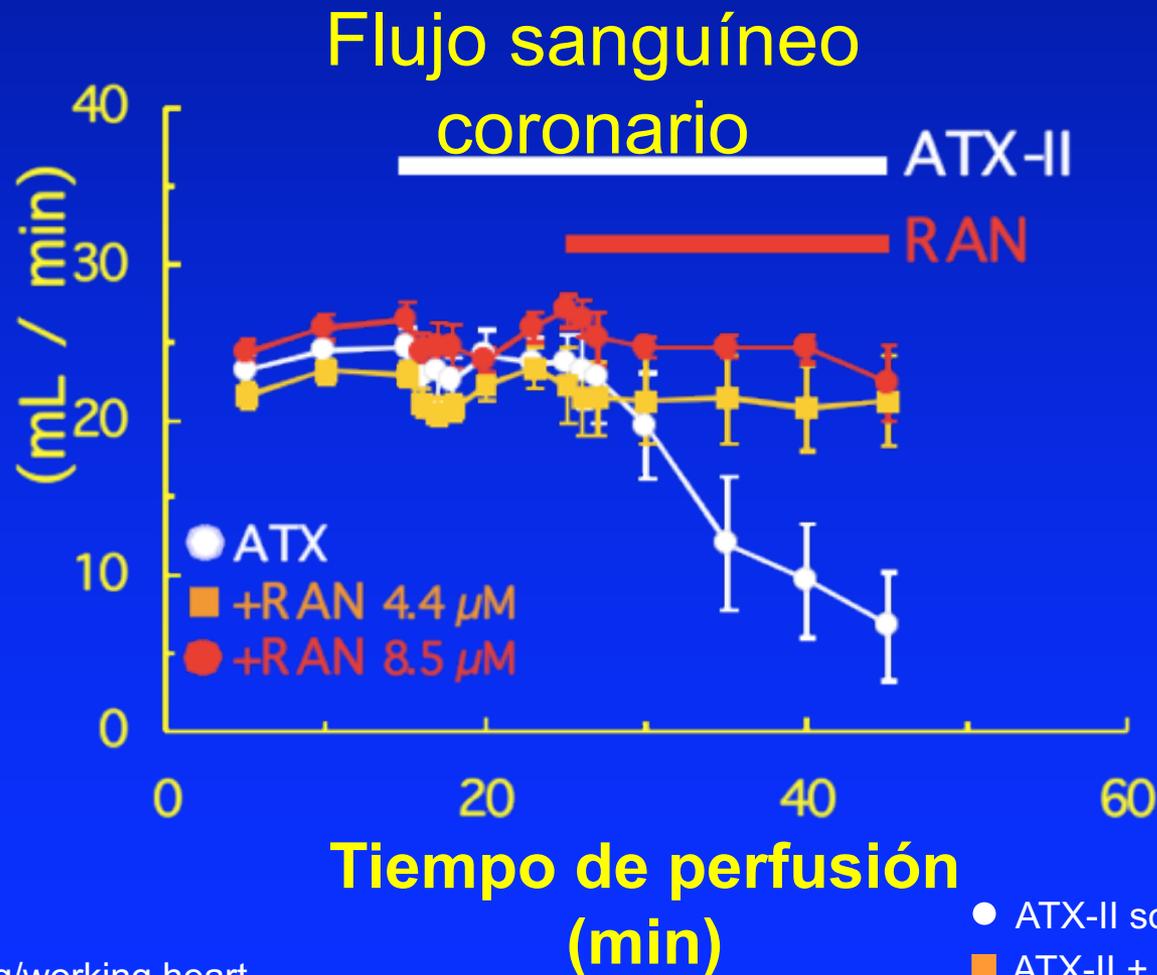
La falla de relajación diastólica aumenta el consumo de oxígeno y reduce el suministro de oxígeno



Contracción sostenida de tejido isquémico durante la diástole:

- Aumenta el consumo de O_2 miocárdico
- Compresión intramural de vasos pequeños
 - reduce el flujo de sangre miocárdica
 - La mayor parte del flujo sanguíneo hacia el corazón ocurre durante la diástole
- *Empeora la isquemia y la angina*

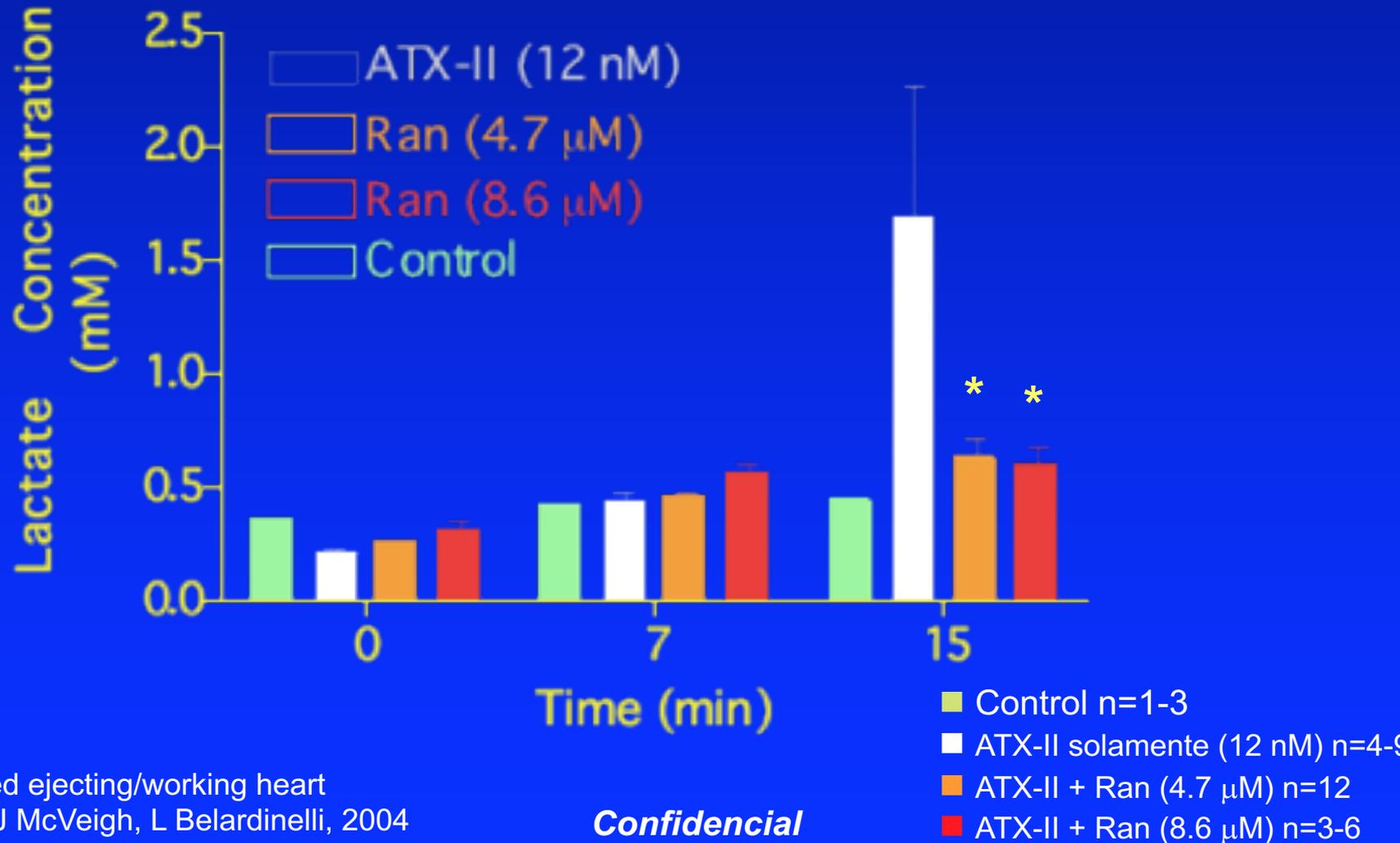
Reversión por la ranolazina del efecto del ATX-II sobre el flujo coronario



Rat isolated ejecting/working heart
H Fraser, L Belardinelli, AS Clanachan, 2004

- ATX-II solamente (12 nM) n=11
- ATX-II + Ran (4.4 μM) n=9
- ATX-II + Ran (8.5 μM) n=9

La ranolazina reduce la producción de lactato causada por ATX-II



Rat isolated ejecting/working heart
H Fraser, J McVeigh, L Belardinelli, 2004

Confidencial

La ranolazina mejora el flujo sanguíneo miocárdico durante la reperfusión

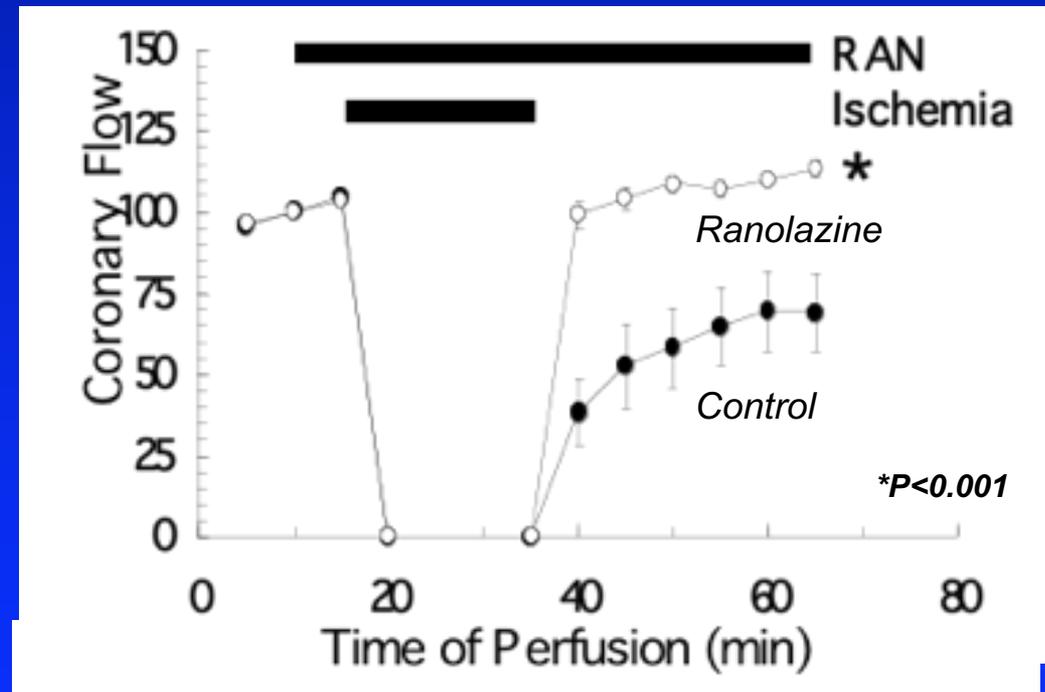
Corazón aislado perfundido de conejo

Flujo coronario

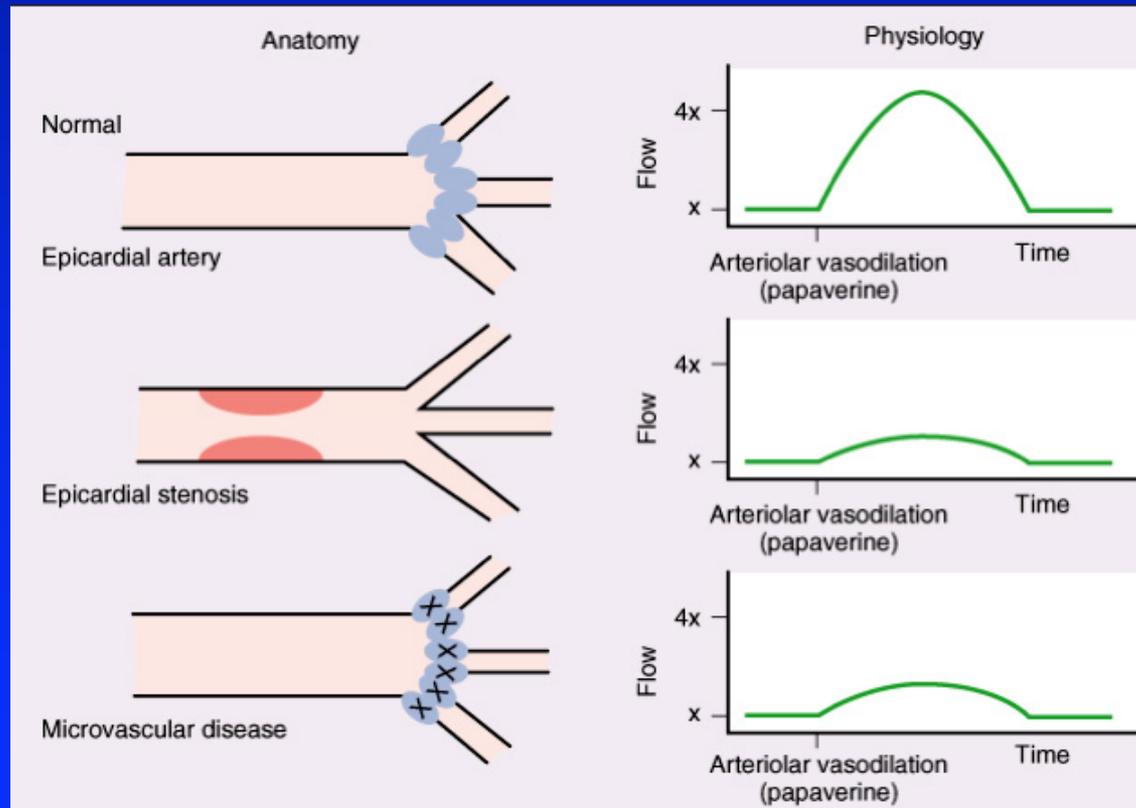
Basal

No tratado: $24 \pm 1,3$ ml/min

Ranolazina: $20 \pm 1,2$ ml/min

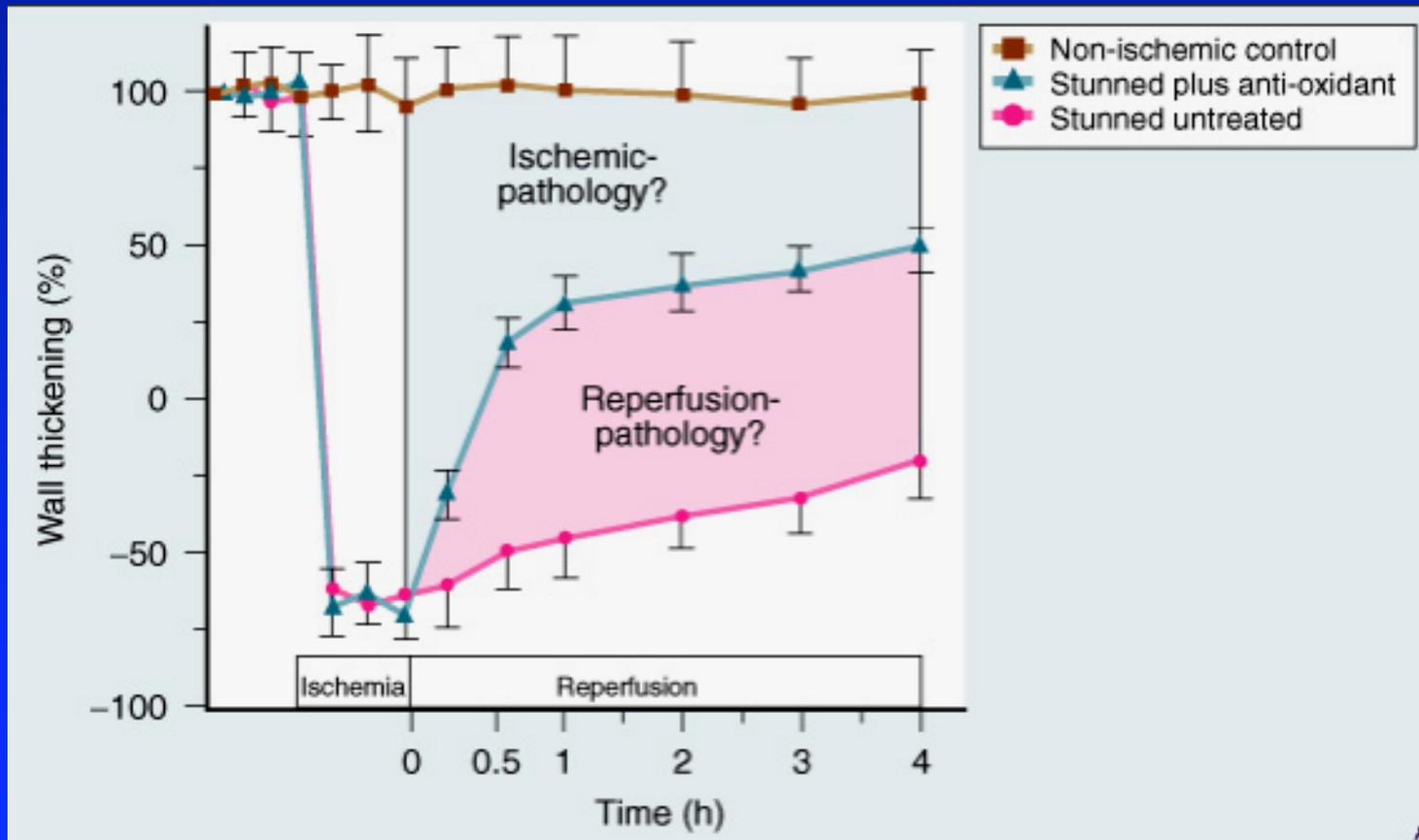


Naturaleza y ubicación de las limitaciones para el flujo sanguíneo coronario



(Kern in Braunwald. Heart Disease. 2005)

La injuria miocárdica es causada por isquemia y por reperfusión



(Kloner, et al. Circulation 1998;97:1848)

Isquemia miocárdica: Sitios de acción de medicamentos anti-isquemia

Desarrollo de isquemia

↑ **Demanda de O₂**

- Frecuencia cardíaca
- Tensión arterial
- Precarga
- ↓ Contractilidad

↓ **Suministro de O₂**

Medicamentos anti-isquémicos convencionales

- ✓ β bloqueantes
- ✓ Nitratos
- ✓ bloqueantes de Ca⁺⁺

Isquemia (sobrecarga de Ca⁺⁺)

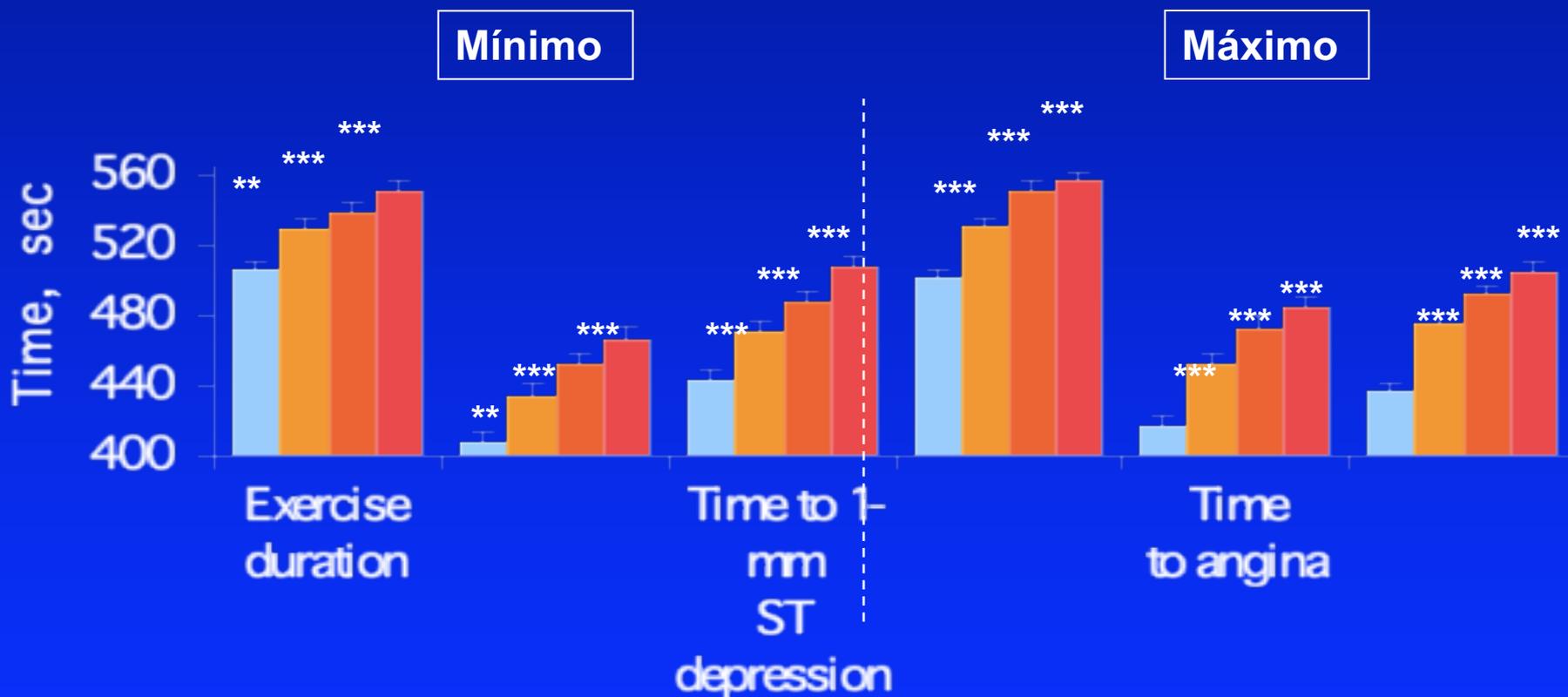
Consecuencias de isquemia

- Inestabilidad eléctrica
- Disfunción miocárdica (↓ función sistólica/ ↑ rigidez diastólica)

Ranolazina

Compresión de vasos sanguíneos nutritivos

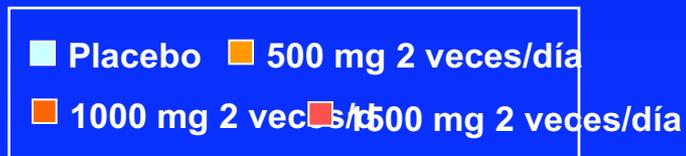
La monoterapia con ranolazina aumenta el rendimiento durante el ejercicio en el mínimo y el máximo: MARISA



N = 175, toda/casi toda la población de pacientes que finalizaron;

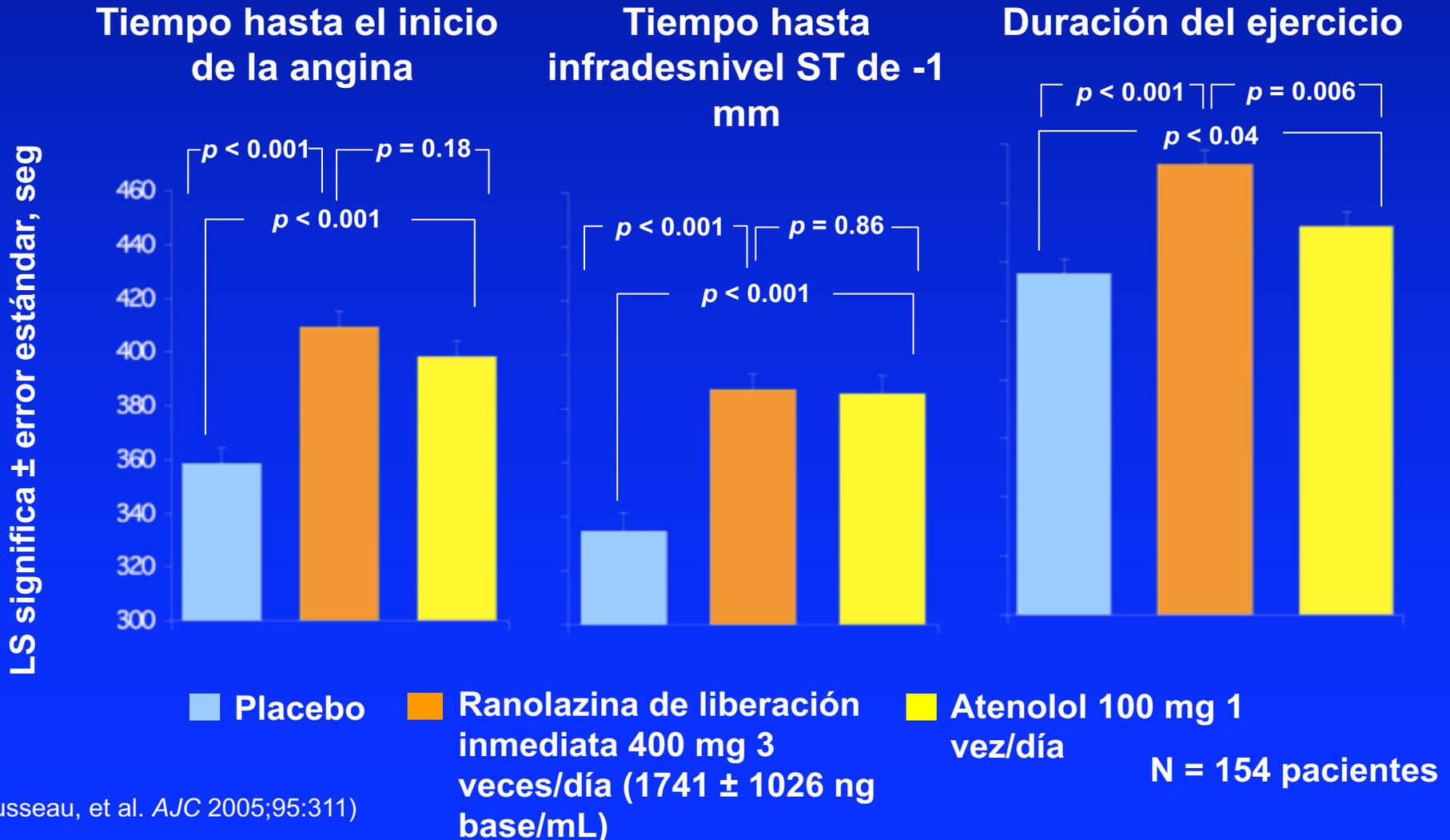
LS significa \pm error estándar.

** $p < 0.01$ vs placebo; *** $p < 0.001$ vs. placebo



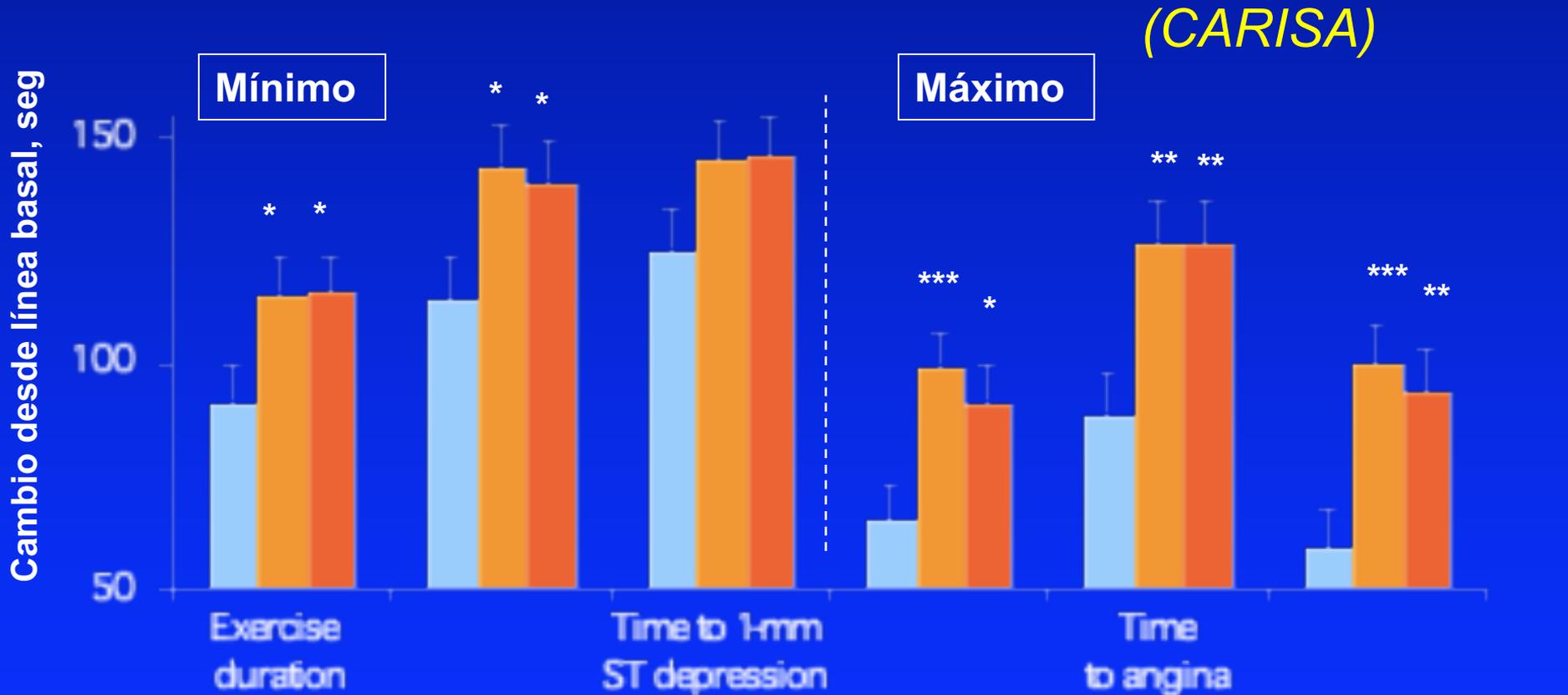
(Chaitman, et al JACC 2004;43:1375)

La ranolazina es al menos tan efectiva como 100 mg diarios de atenolol



Regimen de combinación de ranolazina con

- ▶ Atenolol 50 mg 1 vez/día, o
- ▶ Diltiazem 120 mg 1 vez/día, o
- ▶ Amlodipina 5 mg 1 vez/día



N = 791, ITT/LOCF*; LS significa \pm error estándar (EE).

* $p < 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ vs placebo.

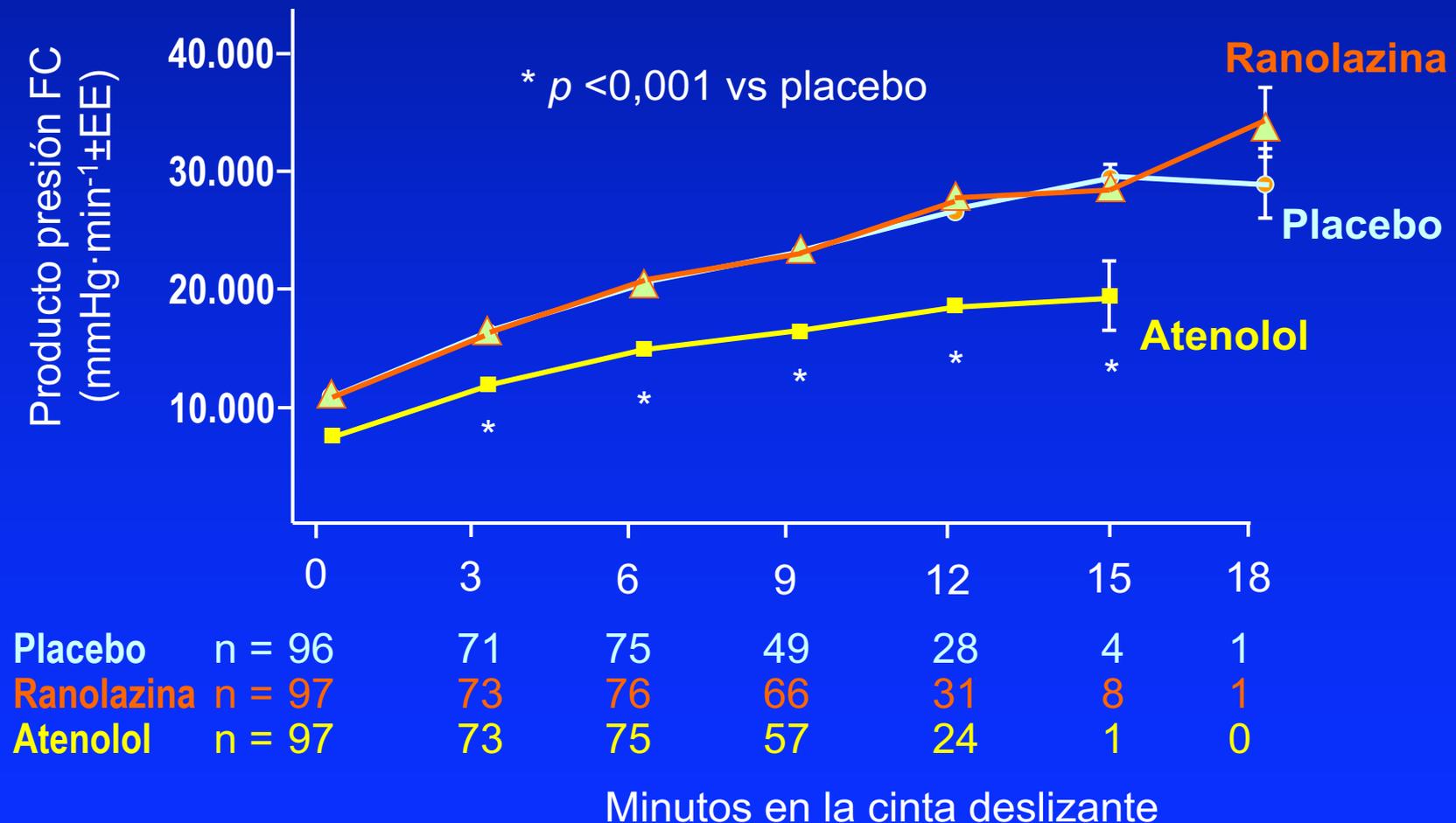
* ITT: intención de tratar

LOCF: última observación realizada

■ Placebo ■ 750 mg 2 veces/día ■ 1000 mg 2 veces/día

(Chaitman, et al. JAMA 2004;291:309)

Efecto anti-isquémico de la ranolazina sin afectar la frecuencia cardíaca o la tensión arterial



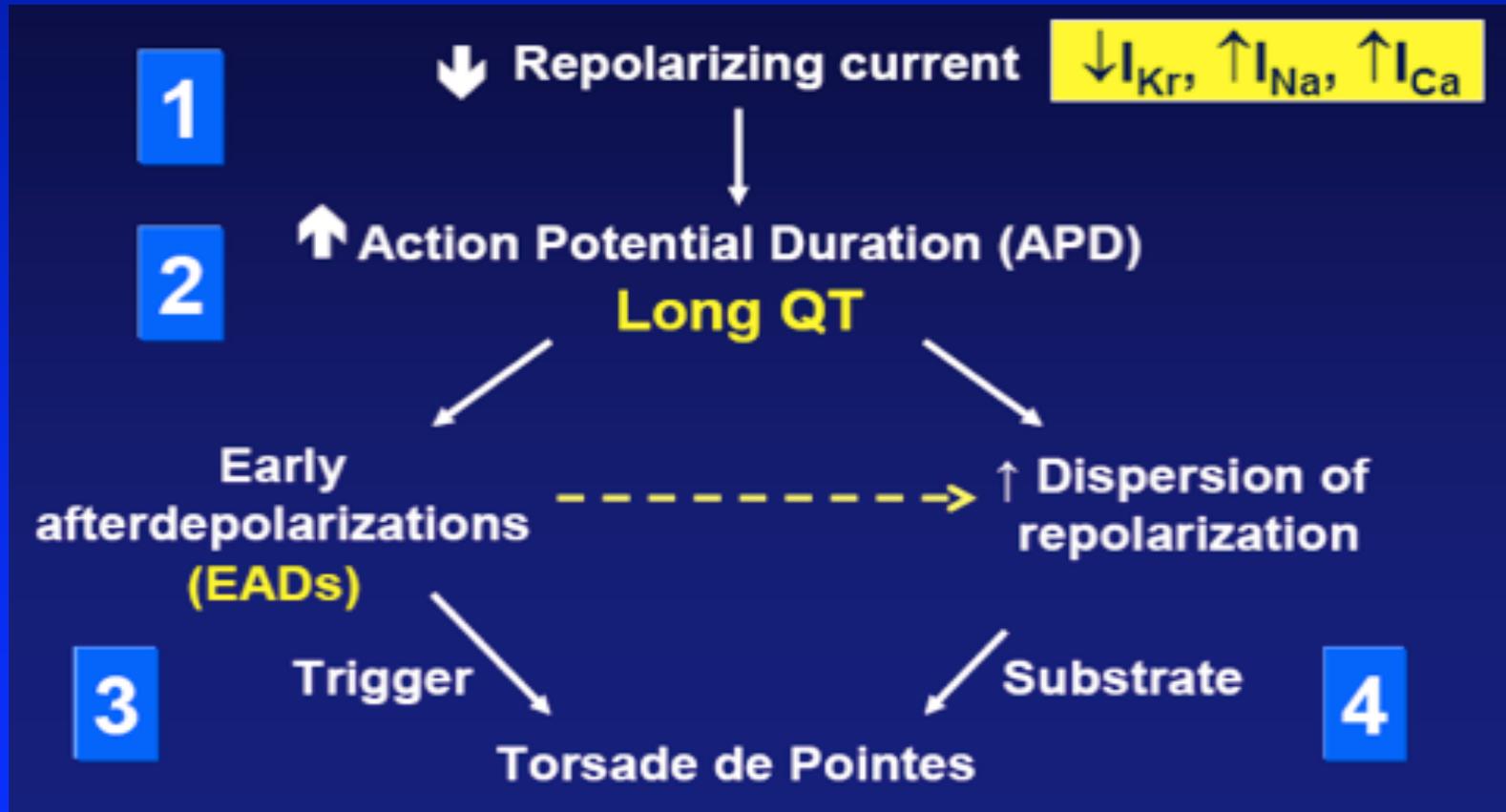
Placebo	n = 96	71	75	49	28	4	1
Ranolazina	n = 97	73	76	66	31	8	1
Atenolol	n = 97	73	75	57	24	1	0

Ranolazina: Eventos adversos

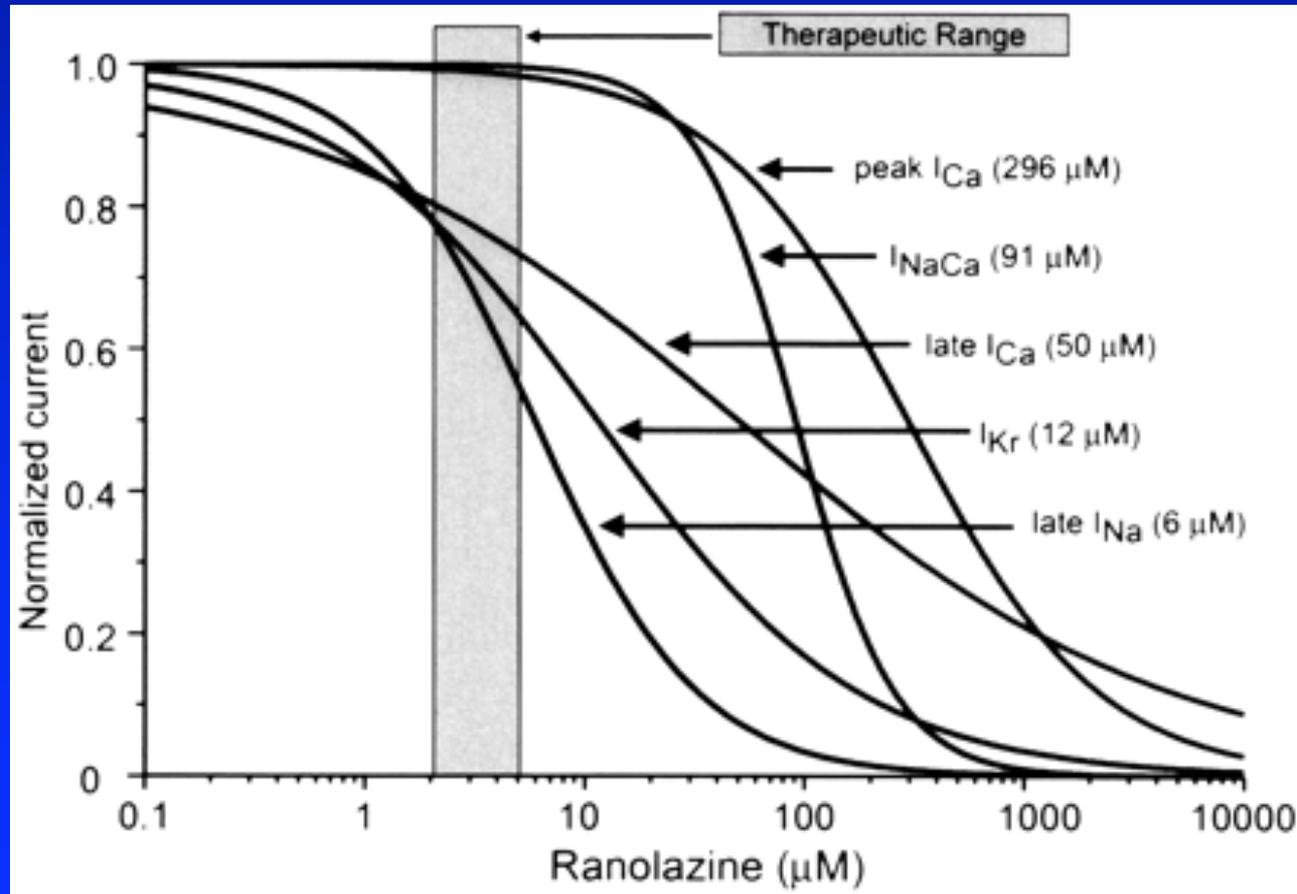
	Placebo (n=552)	Ranolazina (n=835)
Constipación (%)	2	8
Náuseas (%)	1	4
Mareos (%)	2	5
Cefalea (%)	2	3
Pacientes que interrumpen el tratamiento (%)	3	6

*La ranolazina prolonga el QTc en un promedio de aprox. 6 ms
(No se han observado episodios de torsades de pointes.)*

Torsade de pointes inducida por drogas: Principales eventos electrofisiológicos



Efectos electrofisiológicos de la ranolazina



(Antzelevitch, et al. Circulation 2004;110:904)

Efectos de las corrientes iónicas— I_{Kr} y I_{Na} tardío

Corriente iónica	Efectos sobre el potencial de acción	Efectos sobre el ECG	Potencia de la ranolazina IC_{50}
Inhibición I_{Kr}	Extiende	\uparrow QT	12 μ M
Inhibición I_{Na} tardío	Acorta	\downarrow QT	\geq 5 μ M

**Rango de concentración terapéutica promedio
850 a 2500 ng/mL (~2 a 6 μ M)**

Efectos de las corrientes iónicas— I_{Kr} y I_{Na} tardío

Corriente iónica	Efectos sobre el potencial de acción	Efectos sobre el ECG	Potencia de la ranolazina IC_{50}
Inhibición I_{Kr}	Extiende	\uparrow QT	12 μ M
Inhibición I_{Na} tardío	Acorta	\downarrow QT	\geq 5 μ M

El efecto del I_{Na} tardío mitiga el efecto de I_{Kr}

**Rango de concentración terapéutica promedio
850 a 2500 ng/mL (~2 a 6 μ M)**

Reversión de prolongación del potencial de acción inducida por ATX-II

✘ No se puede mostrar la imagen en este momento.

Post
despolarización
precoz (PDP)

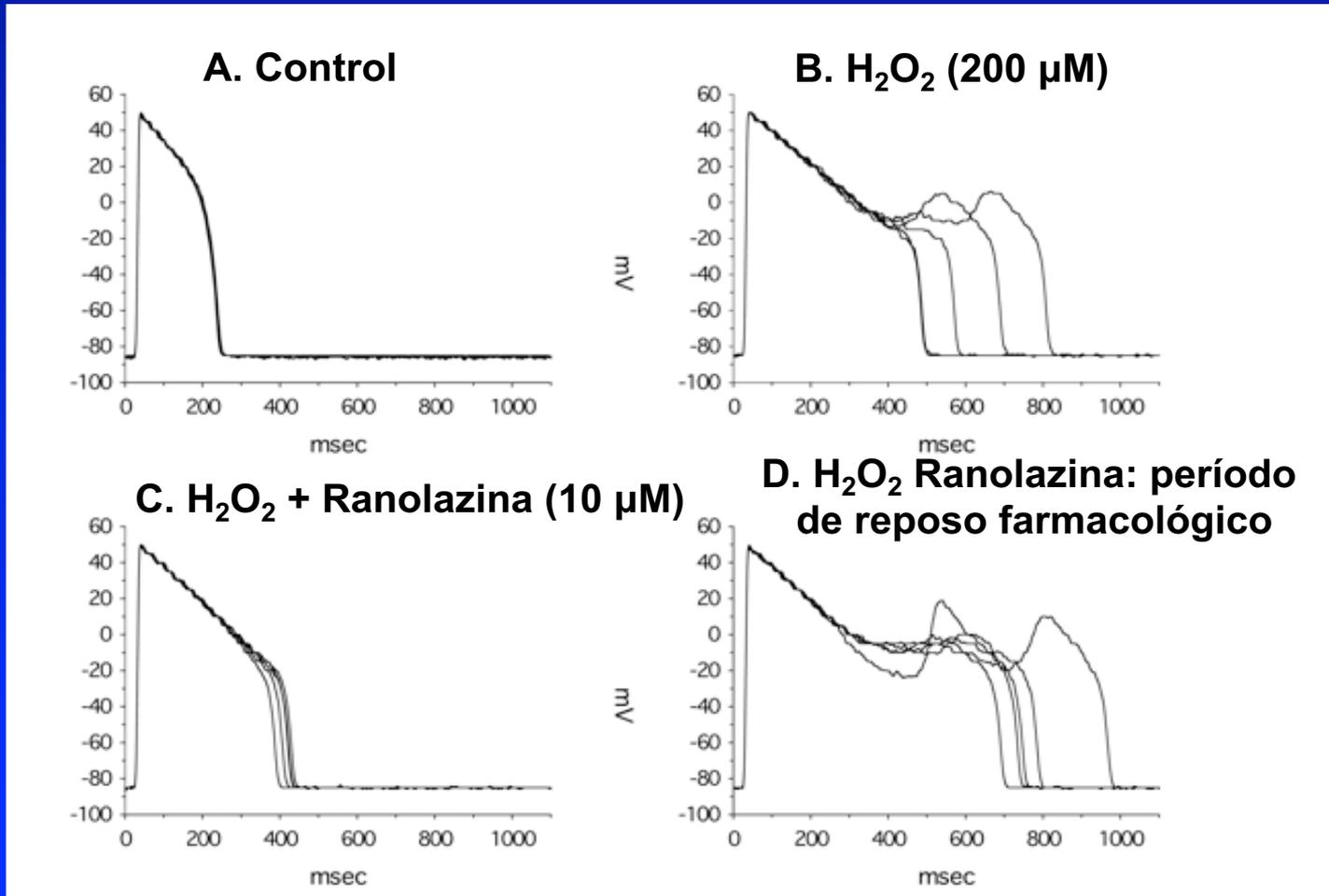
ATX-II es una toxina que promueve el I_{Na} tardío, e imita los efectos de la isquemia sobre ese canal

- Las PDP resultan en arritmias ventriculares

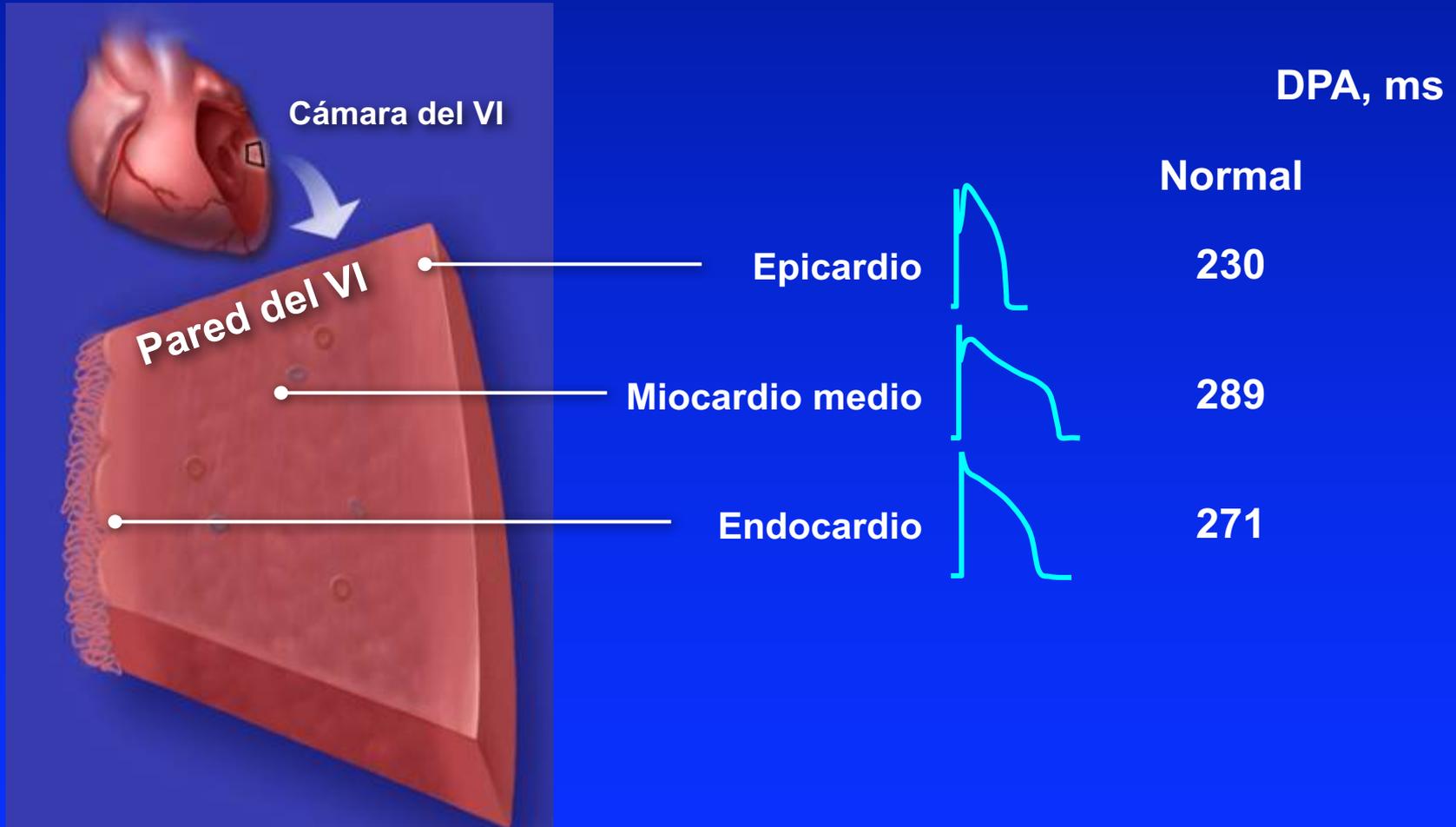
La ranolazina restaura el I_{Na} tardío anormal a normal

(Song Y, et al,
JACC 2004;43:128)

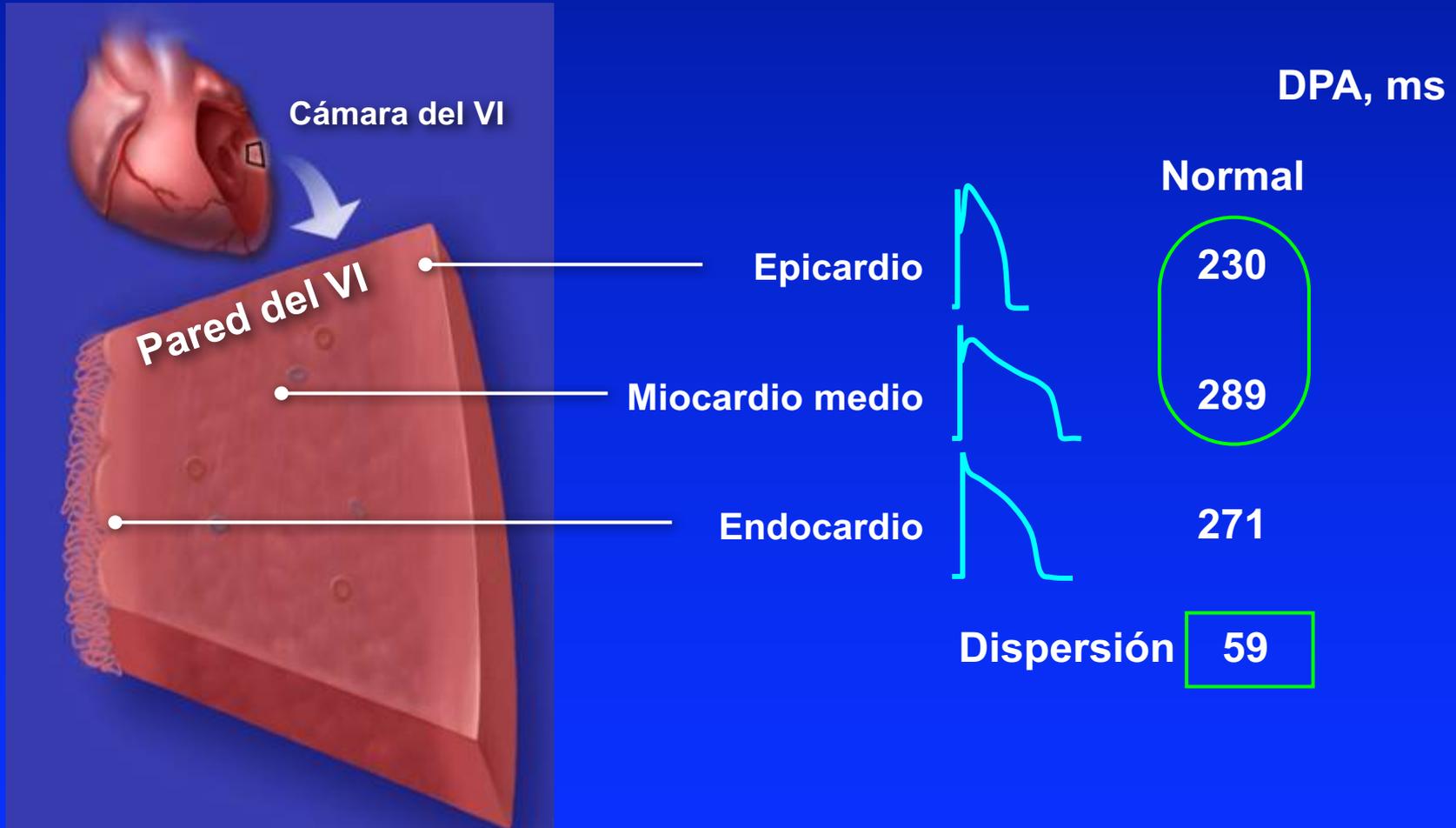
Supresión por ranolazina de PDP inducidas por H₂O₂ en el miocito ventricular de cobayos



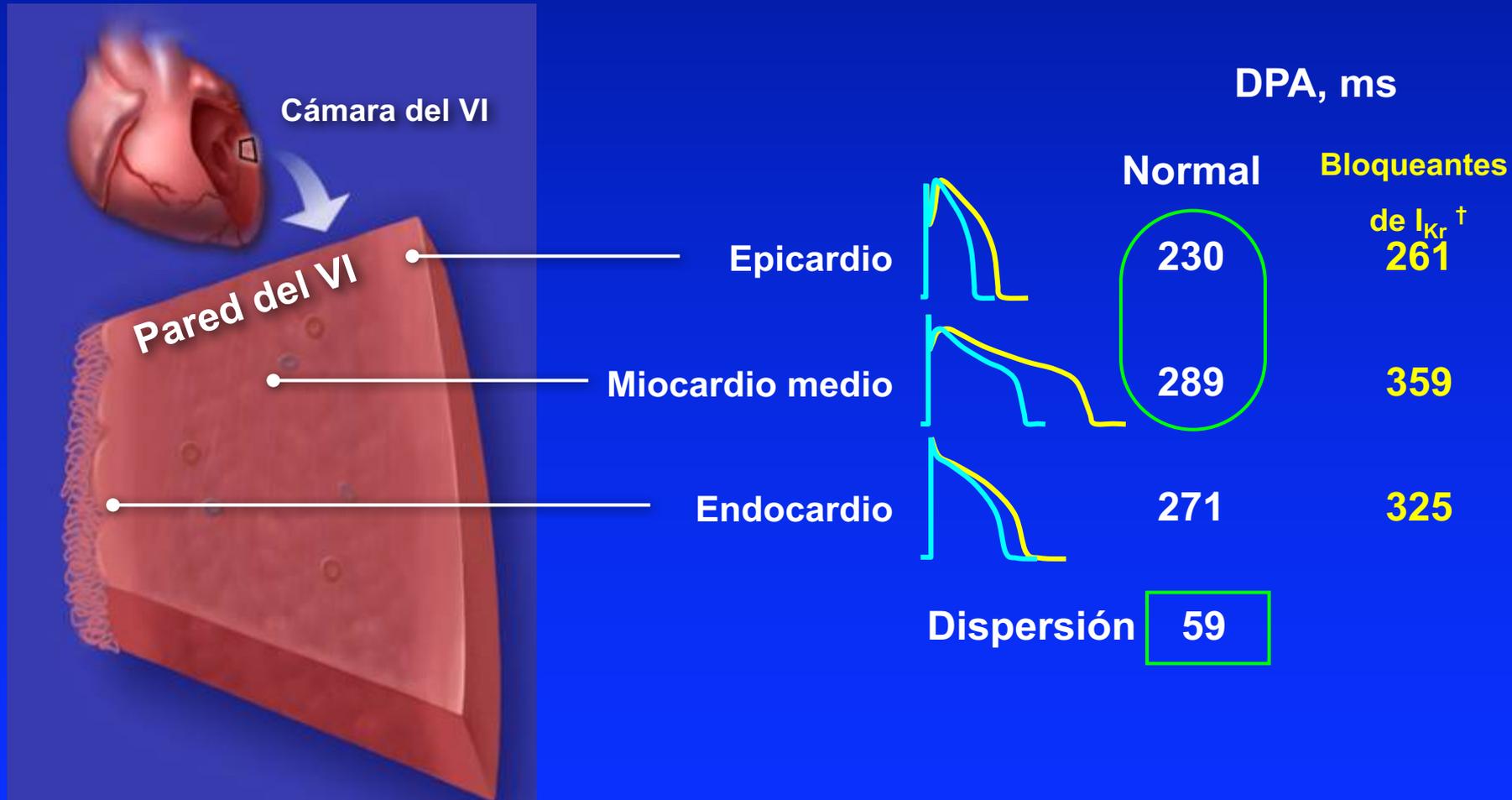
Diferencias transmurales de la repolarización ventricular – Un mecanismo arritmogénico



Diferencias transmurales de repolarización ventricular – Un mecanismo arritmogénico

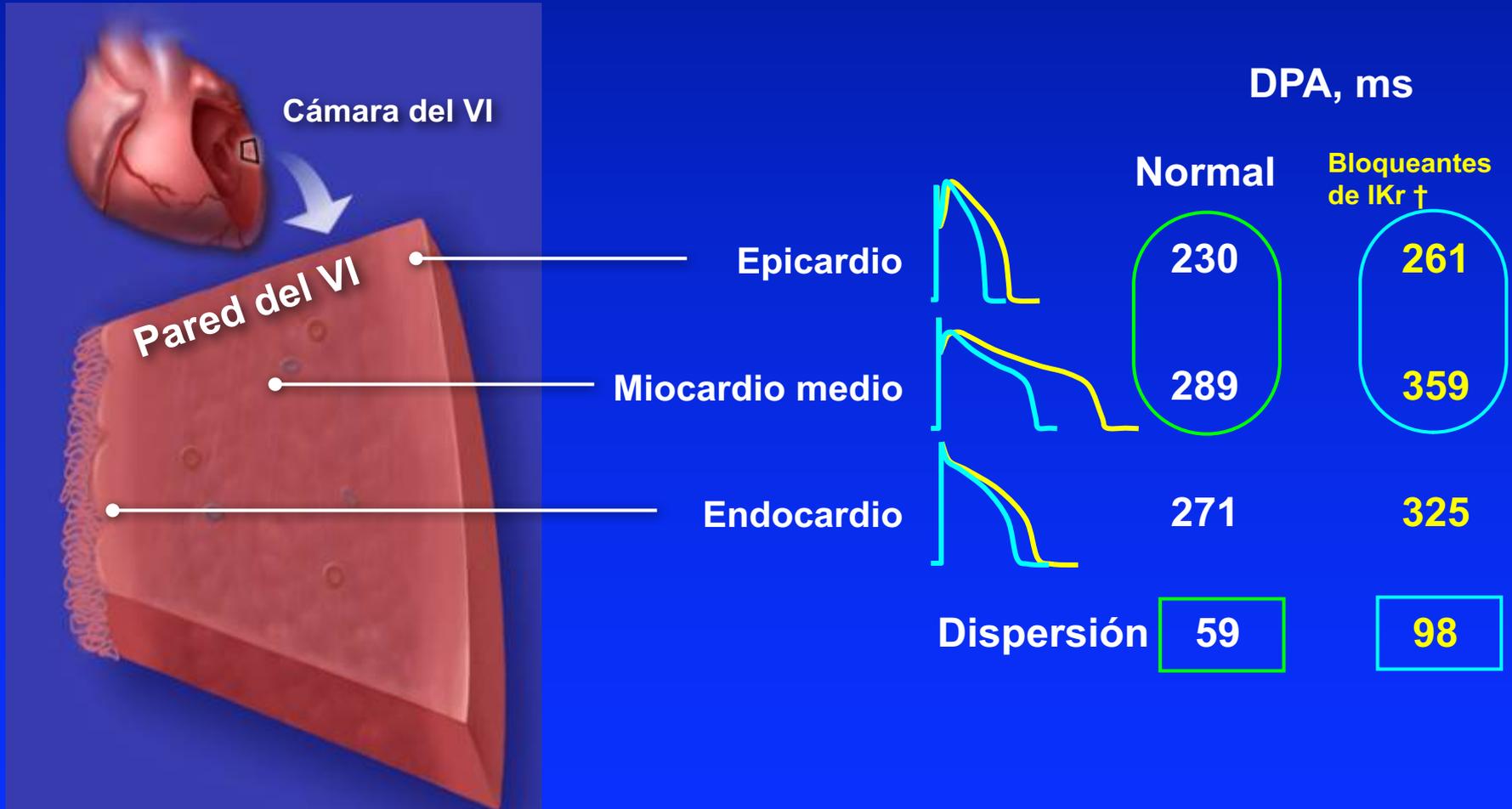


Diferencias transmurales de repolarización ventricular – Un mecanismo arritmogénico



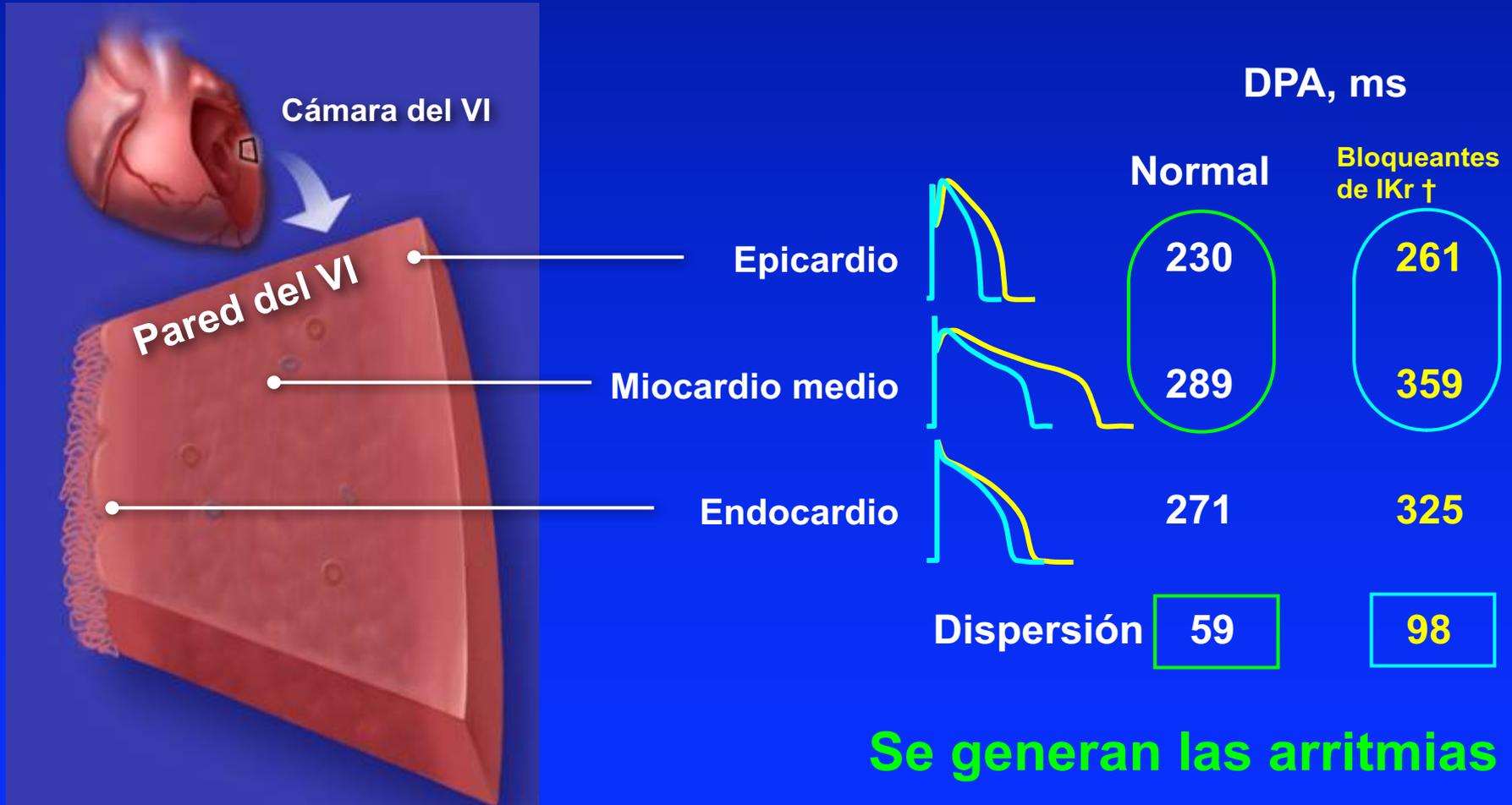
†d-Sotalol (bloqueantes de I_{Kr}) 100 μ M.
Shimizu et al. *JCE*. 1999;10:154-164.

Diferencias transmurales de repolarización ventricular – Un mecanismo arritmogénico



†d-Sotalol (bloqueantes de IKr) 100 μ M.
Shimizu et al. *JCE*. 1999;10:154-164.

Diferencias transmurales de repolarización ventricular – Un mecanismo arritmogénico



†d-Sotalol (bloqueantes de IKr) 100 μ M.
Shimizu et al. *JCE*. 1999;10:154-164.

Efecto de la ranolazina sobre la dispersión transmural de los períodos refractarios

Preparación en cuña del VI canino

<u>Concentración de ranolazina</u>	<u>QT (ms)</u>	<u>Dispersión transmural de repolarización (ms)</u>
Control	277	33
1 µmol/L	284 *	29
5 µmol/L	295 *	31
10 µmol/L	301 *	31
100 µmol/L	307 *	28

* p<0,05 vs control

No se pudo provocar torsade durante la estimulación endo o epicárdica, incluso en el contexto de hipocalemia

Asociación de dispersión transmural de repolarización (DTR) y PDP aumentados en miocardio del VI canino, con ocurrencia de Torsade de Pointes (TdP) en humanos

	Efectos en VI canino		Efectos en humanos	
	PDP	↑ DTR	↑ QT	↑ TdP
Amiodarona	-	-	+	±
Cisaprida	+	+	+	+
Eritromicina	+	+	+	+
Quinidina, baja concentración	+	+	+	+
Sotalol	+	+	+	+
Mibefradil	+	+	+	+
Ranolazina	-	-	+	-

(Antzelevitch C, et al. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2004;9(Suppl I):S65)

MERLIN TIMI-36 (N=6500)

AI/IM sin supradesnivel ST

dolor torácico < 48h, infradesnivel ST o troponina C cardíaca+, o DM, o puntaje de riesgo TIMI ≥ 3

Terapia estándar

RANDOMIZAR (1:1)
Doble ciego

Ranolazina
IV a oral

Placebo
IV/oral pareados

Holter en inscripción x 7d

Visitas de seguimiento:
día 14, mes 4,
Meses del 4º trimestre

Visita final

Objetivo primario
muerte cardiovascular,
IM o isquemia recurrente

seguimiento

Meses del 4º trimestre
(prom. 8-12 meses)

Duración

Según los eventos

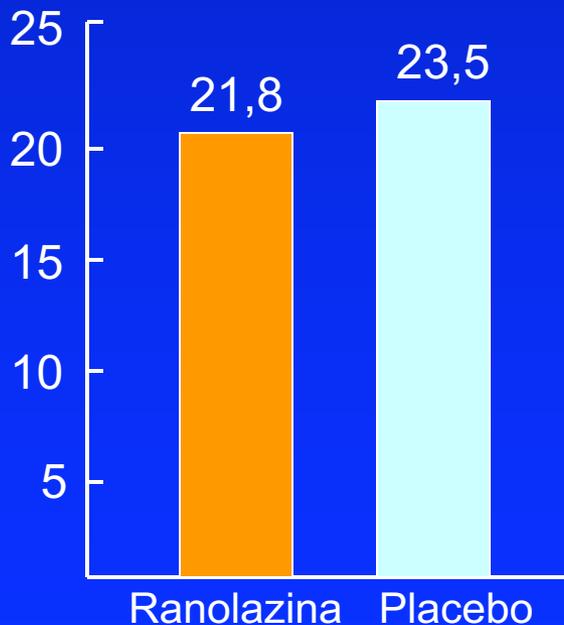
Objetivos adicionales: ejercicios, libre de lesión miocárdica, cuestionario sobre angina, calidad de vida, arritmia

Efecto de la ranolazina en pacientes con SCA: *Ensayo MERLIN*

6560 pacientes con SCA: randomizados a ranolazina IV, luego oral vs placebo
Media de seguimiento 348 días

1º objetivo compuesto
(muerte, IM, isquemia recurrente)

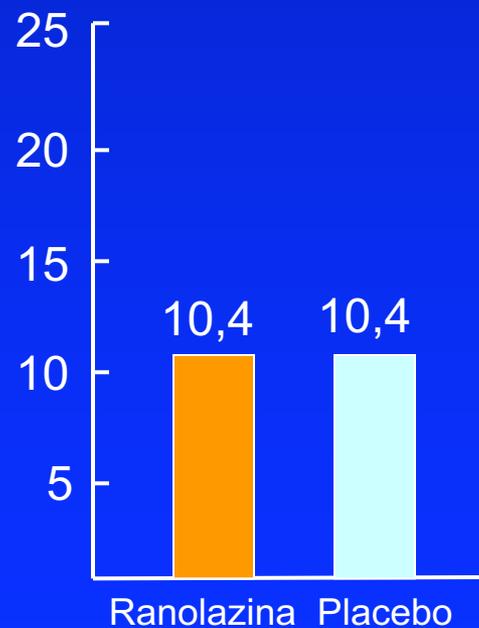
IC 0,92 ($p=0,11$)



Componentes del 1º objetivo

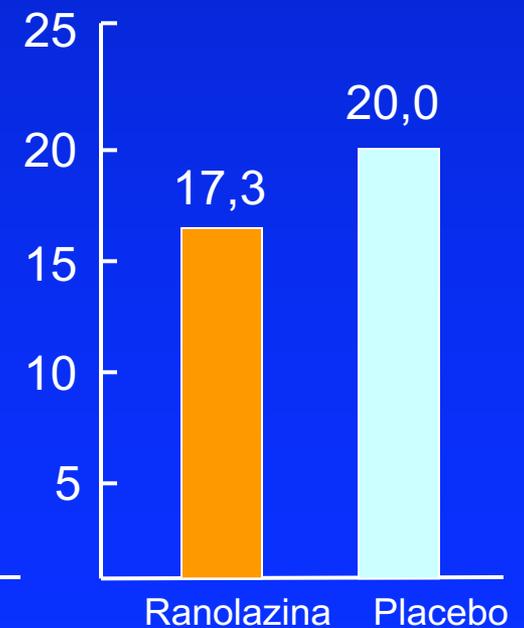
Muerte CV/IM

IC 0,99 ($p=0,87$)



Isquemia recurrente

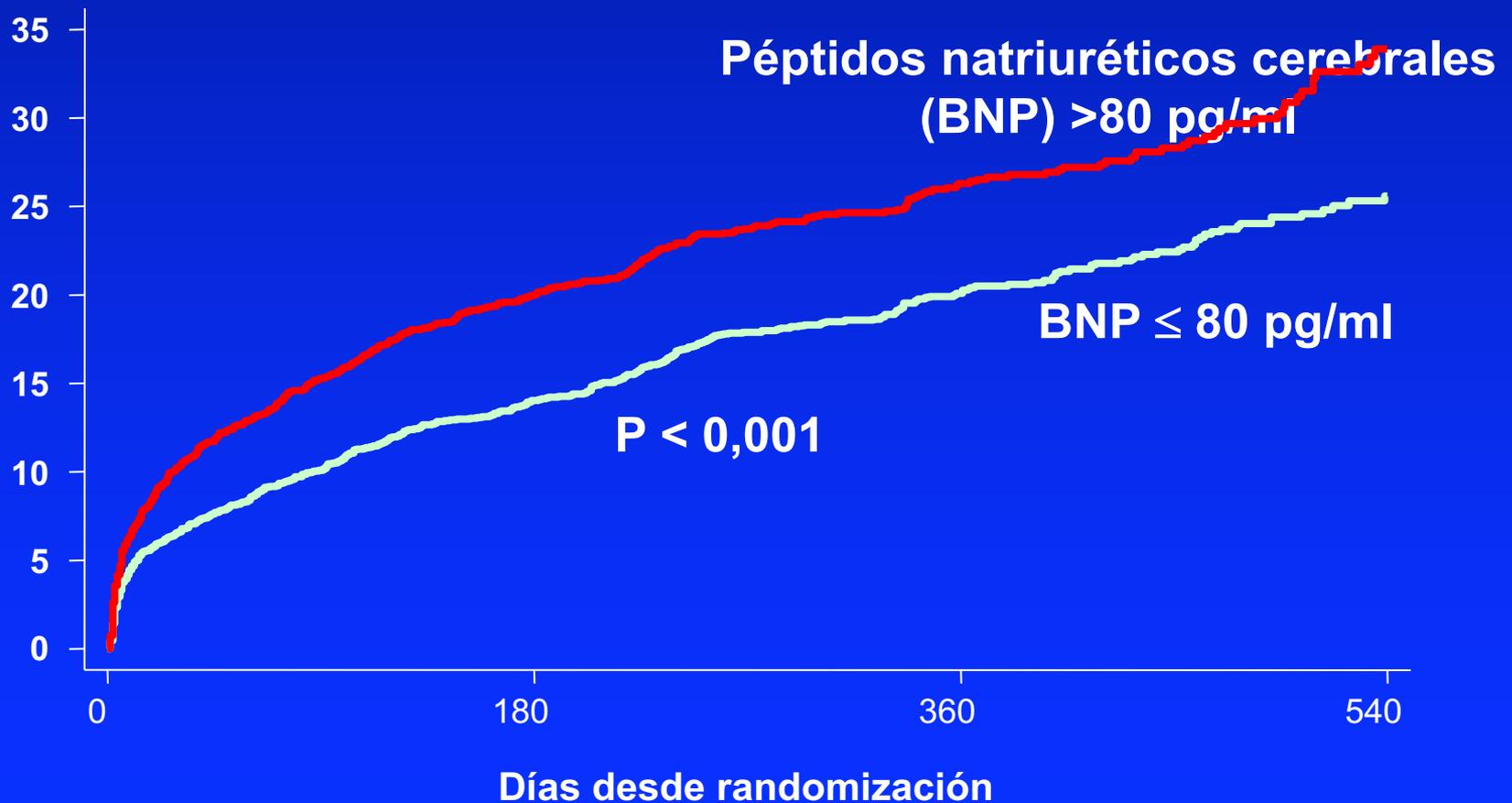
IC 0,87 ($p=0,03$)



(Morrow, et al. ACC 2007)

BNP basal y resultados clínicos

Muerte CV, IM o isquemia recurrente (%)



BNP basal y efecto de la ranolazina sobre el objetivo primario



Muerte CV, IM o isquemia recurrente (%)



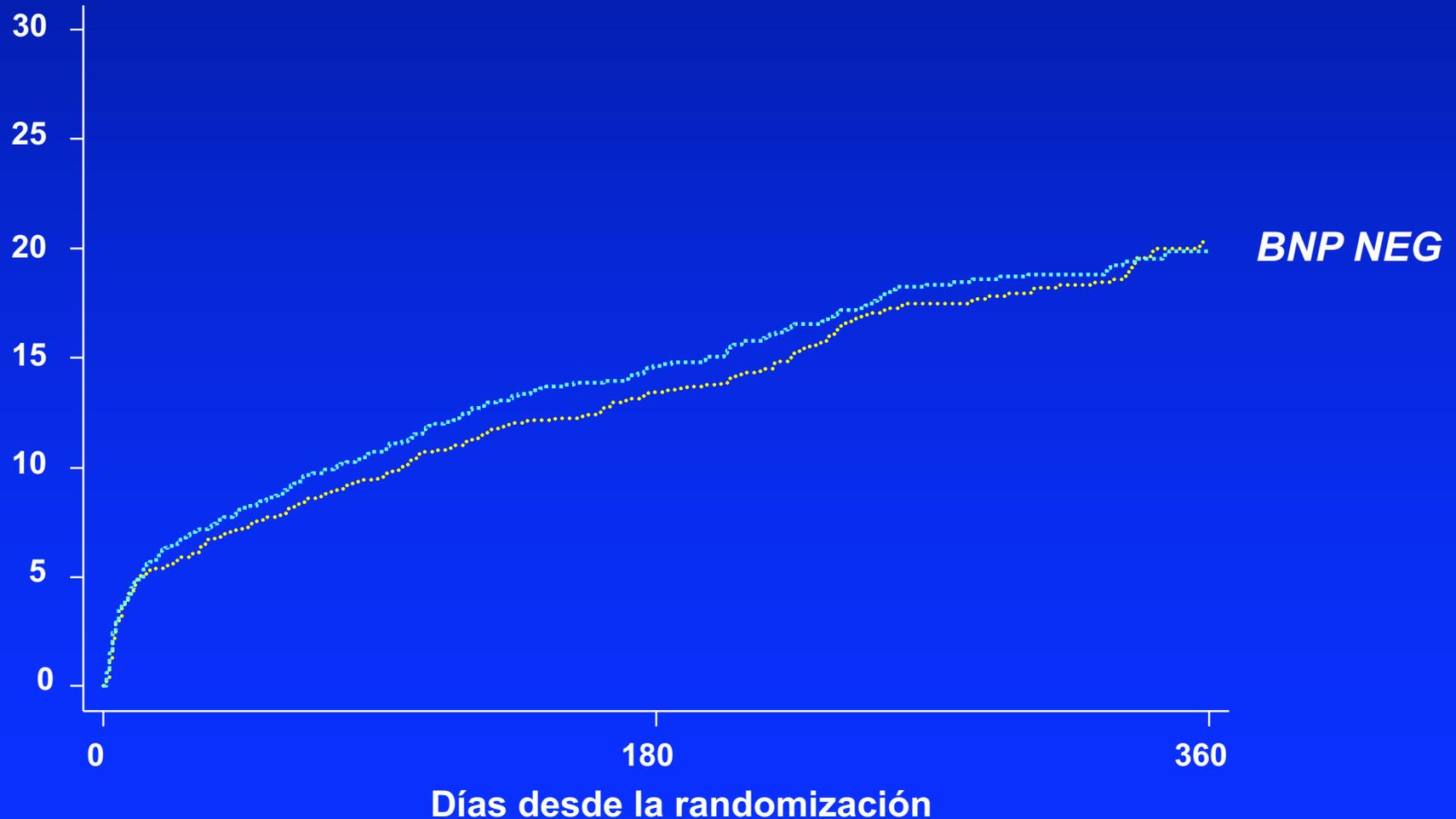
*Incidencia acumulativa de KM (%) a los 12 meses

Morrow DA. AHA 2007, Orlando, FL

BNP basal y efecto de la ranolazina sobre el objetivo primario



Muerte CV, IM o isquemia recurrente (%)

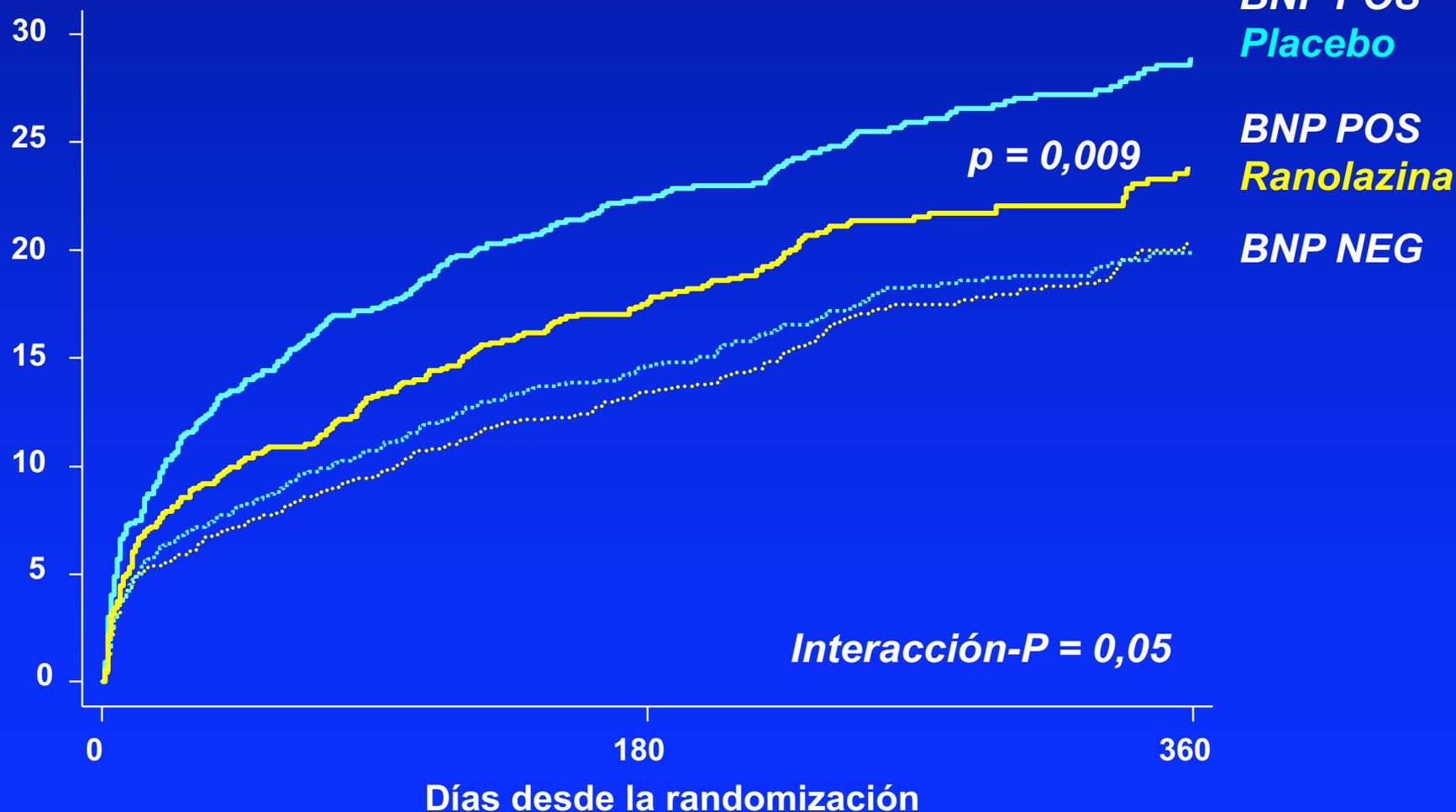


*Incidencia acumulativa de KM (%) a los 12 meses

Morrow DA. AHA 2007, Orlando, FL

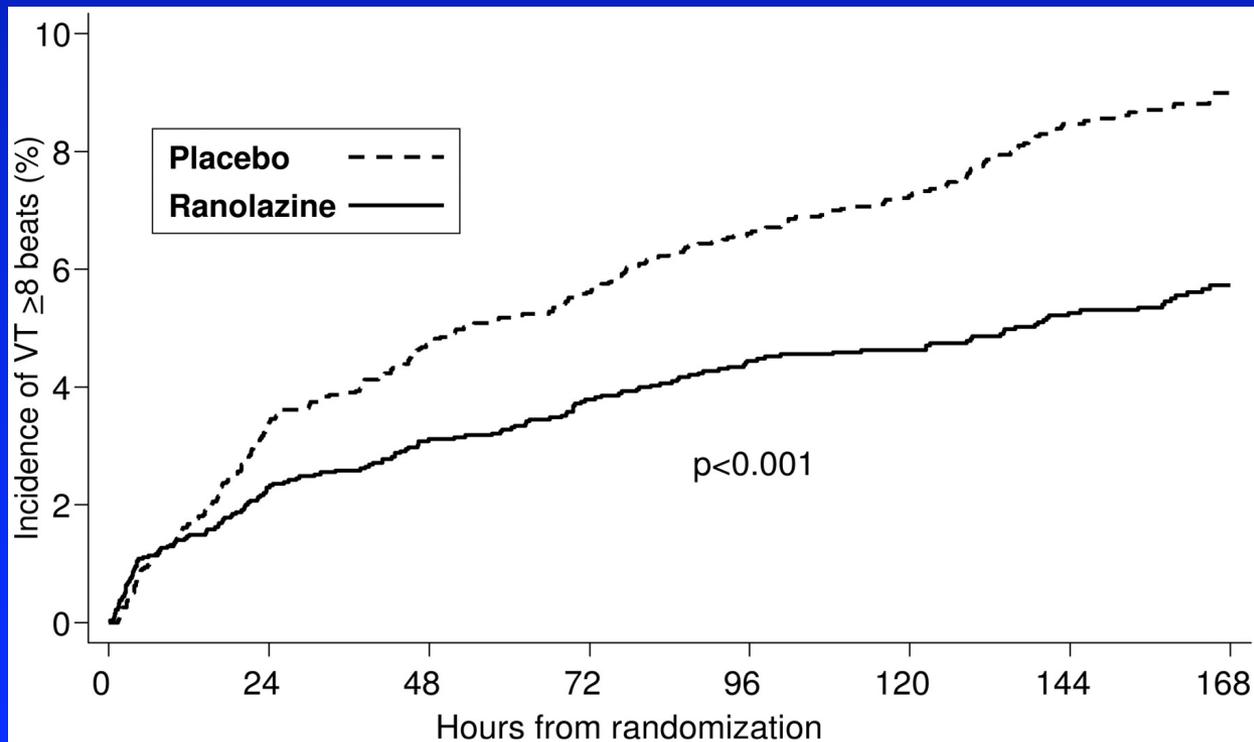
BNP basal y efecto de la ranolazina sobre el objetivo primario

Muerte CV, IM o isquemia recurrente (%)



Índices de KM calculados de la primera ocurrencia de taquicardia ventricular > 8 latidos

Estudio MERLIN de 6560 pacientes tratados dentro de 48 hs
de SCA



(Scirica, et al. Circulation 2007;116:1647)

Efecto de la ranolazina sobre las taquiarritmias

	<u>Ranolazina</u> (n=3162)	<u>Placebo</u> (n=3189)	<u>RR</u>	<u>p</u>
<u>Arritmias ventriculares</u>				
TV > 4 latidos > 100 lpm (%)	20,9	29,5	0,71	<0,001
TV > 8 latidos, < 30 seg (%)	5,3	8,3	0,63	<0,001
TV sostenida (%)	0,4	0,4	1,01	0,98
<u>Arritmias aupraventriculares</u>				
Fib auricular (%)	1,7	2,4	0,74	0,08
Otras TVS (%)	44,7	55,0	0,81	<0,001

(Scirica, et al. Circulation 2007;116:1647)

Ranolazina: Interacciones con drogas

Los inhibidores de CYP3A aumentan los niveles de ranolazina en plasma y prolongan el QTc y no deben co-administrarse con la ranolazina:

- Ketoconazol y otros antifúngicos azoles
- Diltiazem
- Verapamilo
- Antibióticos macrólidos
- Inhibidores de proteasa del VIH
- Jugo de pomelo o productos que contengan pomelo

Resumen: Perfil farmacológico único de la ranolazina para mejorar la función miocárdica, la isquemia y las arritmias

- Evita la sobrecarga de Ca^{++} inducida por Na^+ en la isquemia y la insuficiencia cardíaca
 - Mejora la disfunción diastólica
 - Puede tener un rol más primario en la mejora de la función miocárdica
- Eficacia anti-anginosa y anti-isquémica
- Las propiedades anti-isquémicas no dependen de los cambios en:
 - La frecuencia cardíaca
 - La tensión arterial
- Suplementario a los agentes existentes que dependen de los mecanismos hemodinámicos
- Segura y se tolera bien
- Prolonga ligeramente el QTc, pero estabiliza la repolarización miocárdica
 - Sin evidencias de torsade de pointes
 - Puede incluso tener un efecto antiarrítmico primario