

Efectos de la flecainida sobre las velocidades de conducción longitudinal y transversal en el miocardio ventricular. Estudio experimental

Ángel Ferrero^a, Francisco J. Chorro^a, Joaquín Cánoves^a, Luis Mainar^a, Estrella Blasco^a y Luis Such^b

^aServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.

^bDepartamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia. España.

Es conocido que el efecto de la flecainida sobre las velocidades de conducción ventricular longitudinal y transversal depende del acoplamiento entre estímulos. Si esto es así, el predominio de los efectos en sentido longitudinal frente al transversal puede variar en función de dicho acoplamiento. Con el objetivo de analizar dicha hipótesis, se ha estudiado el efecto de la flecainida (1 mol/l) sobre dichas velocidades de conducción en 11 preparaciones de corazón aislado de conejo, para lo que se ha utilizado un tren base de estimulación de 250 ms y se han acoplado 2 extraestímulos con acoplamiento decreciente.

La flecainida ha reducido ambas velocidades de forma significativa. Este efecto se ha incrementado al reducir el acoplamiento únicamente en el caso de la velocidad longitudinal. Con acoplamientos largos, la flecainida ha producido una mayor reducción de la velocidad transversal que de la longitudinal, mientras que para intervalos cortos ha afectado en la misma proporción a ambas velocidades.

Palabras clave: Flecainida. Velocidad de conducción. Miocardio ventricular.

Effect of Flecainide on Longitudinal and Transverse Conduction Velocities in Ventricular Myocardium. An Experimental Study

It is known that the effect of flecainide on longitudinal and transverse ventricular conduction velocities depends on the coupling interval. If this is so, whether the longitudinal or transverse direction is predominantly affected could depend on the magnitude of the coupling interval. In order to investigate this hypothesis, we studied the effect of flecainide, 1 mol/L, on conduction velocities in excised heart preparations from 11 rabbits using a basal cycle length of 250 ms and inserting two extrastimuli at a decreasing coupling interval.

Flecainide significantly reduced both conduction velocities. However, the effect increased as the coupling interval decreased for only the longitudinal velocity. At long coupling intervals, flecainide produced a greater reduction in transverse than longitudinal velocity, whereas, at short intervals, both velocities were affected similarly.

Key words: Flecainide. Conduction velocity. Ventricular myocardium.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Los efectos de la flecainida sobre el tejido miocárdico con su peculiar estructura anisotrópica han sido objeto de diversas investigaciones, entre ellas las dirigidas a estudiar el efecto sobre las velocidades de conducción longitudinal (VL) y transversal (VT), y la influencia del intervalo de acoplamiento sobre dicho efecto¹. Sin embargo, los resultados obtenidos han sido dispares en cuanto a que los diferentes autores encuentran un predominio diferente del efecto del fármaco sobre la VL y VT²⁻⁵. La importancia del estudio de los efectos de la flecainida sobre ambas velocidades y la influencia

del intervalo de acoplamiento en dicho efecto se debe a su posible relación con el fenómeno de la proarritmicidad del fármaco⁶. Si el efecto de la flecainida sobre las velocidades de conducción ventricular longitudinal y transversal depende del acoplamiento entre estímulos, el predominio de los efectos en sentido longitudinal frente a transversal puede variar en función de dicho acoplamiento. Partiendo de esta hipótesis, nuestro objetivo ha sido estudiar los efectos de la flecainida sobre la VL y la VT con distintos acoplamientos en un modelo de corazón aislado de conejo, utilizando técnicas cartográficas de alta resolución.

MÉTODOS

Los procedimientos seguidos en el presente trabajo cumplen las normas institucionales y las guías vigentes para el cuidado y la utilización de animales de laboratorio.

Correspondencia: Dr. A. Ferrero.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: angelferrero@hotmail.com

Recibido el 10 de abril de 2006.

Aceptado para su publicación el 28 de septiembre de 2006.

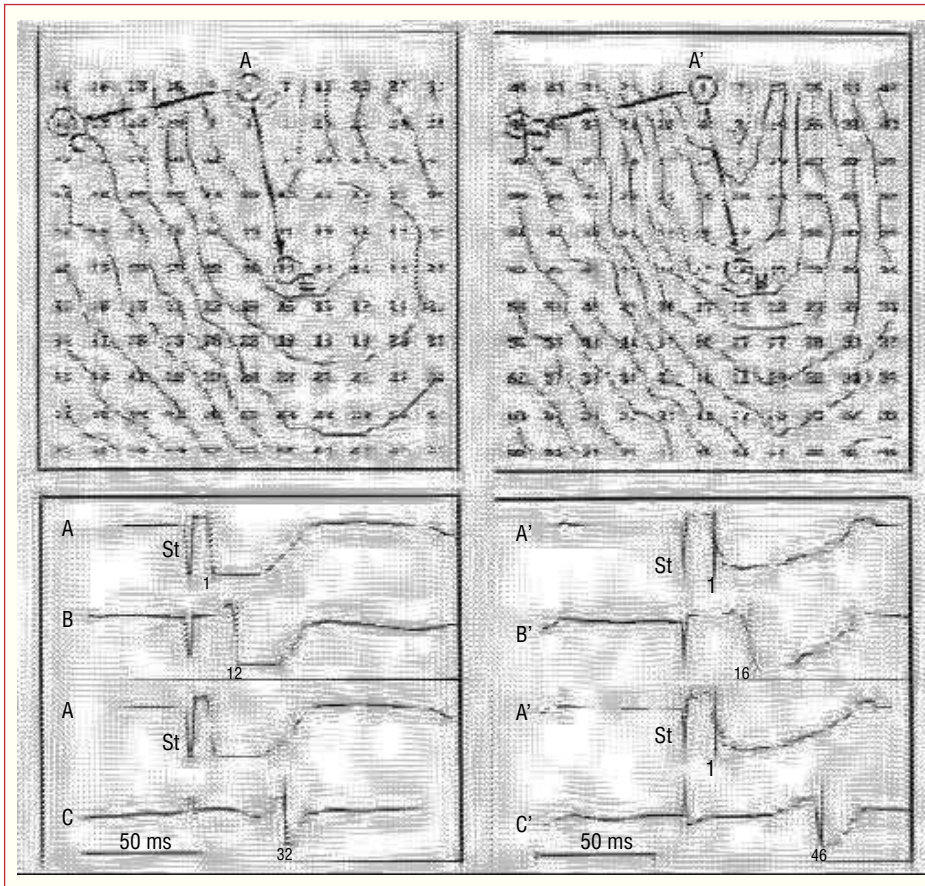


Fig. 1. Mapas de activación epicárdica y electrodos seleccionados obtenidos básicamente (izquierda) y tras perfusión de flecaínida (derecha) en uno de los experimentos (isocronas en intervalos de 5 ms). A la izquierda, básicamente: VL (AB) = 45,4 cm/s; VT(AC) = 16,1 cm/s. A la derecha, tras flecaínida: VL (A'B') = 33,3 cm/s; VT (A'C') = 11,1 cm/s. St: estímulo.

Se han estudiado 11 preparaciones de corazón aislado y perfundido de conejos de raza California según la técnica de Langendorff. Los registros de los electrogramas ventriculares epicárdicos se han realizado mediante una placa-electrodo compuesta por 121 electrodos unipolares situada en la pared libre ventricular izquierda. La estimulación ventricular se ha efectuado con electrodos bipolares mediante impulsos rectangulares de 2 ms e intensidad doble del umbral diastólico.

Sobre un tren básico de 12 estímulos S_0 - S_0 (ciclo base de 250 ms) se han emitido 2 extraestímulos con acoplamiento decreciente (S_1 , S_2). S_1 se ha acoplado 10 ms por encima del intervalo mínimo que ha producido captura ventricular, y se ha añadido el segundo extraestímulo (S_2) aplicando el mismo procedimiento. Efectuado el estudio basal, éste se ha repetido a los 15 min de iniciar una perfusión continua de flecaínida 1 mol/l (concentración que se encuentra dentro del rango en el que se observan sus efectos electrofisiológicos característicos⁷).

Se han determinado y comparado las VL y VT correspondientes a S_0 , S_1 y S_2 antes y después de flecaínida, mediante el análisis de los mapas de activación epicárdicos construidos a partir de los tiempos de activación local para cada electrodo. Para ello se ha divi-

dido la separación entre 2 electrodos seleccionados por la diferencia entre sus tiempos de activación, tanto en sentido longitudinal como transversal (fig. 1). Para comparar los efectos del fármaco sobre las velocidades de conducción y la influencia del intervalo de acoplamiento, se ha calculado el acortamiento porcentual de las diferentes velocidades inducido por el fármaco.

Las comparaciones entre pares de datos se han realizado mediante tests estadísticos no paramétricos para variables relacionadas (Wilcoxon). La reducción de las velocidades de conducción se ha expresado en valores porcentuales. Se han considerado las diferencias estadísticamente significativas cuando el grado de significación $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se han determinado las VL y VT antes y después de la administración de flecaínida. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 1.

La flecaínida ha producido una reducción significativa tanto de la VL como de la VT para todos los intervalos de acoplamiento estudiados (fig. 2).

Para intervalos de acoplamientos decrecientes, hay una tendencia basal de las VL a reducirse progresivamente, fenómeno no observado en las VT. Tras la ad-

TABLA 1. Velocidades de conducción y su modificación por la flecaínida y el intervalo de acoplamiento

Parámetro	S ₀	S ₁	S ₂
VL basal (cm/s)	70,2 ± 13,5	68,4 ± 12,6	60,3 ± 14,2
VL flecaínida (cm/s)	51,4 ± 7,0 ^b	44,2 ± 5,5 ^{b,c}	39,2 ± 8,7 ^{b,d}
PA longitudinal (%)	24,8 ± 4,5	34,3 ± 3,0	34,0 ± 4,3
VT basal (cm/s)	28,6 ± 8,5	28,6 ± 11,8	26,9 ± 10,3
VT flecaínida (cm/s)	16,7 ± 3,2 ^b	16,2 ± 2,7 ^b	16,6 ± 5,2 ^b
PA transversal (%)	37,8 ± 5,4 ^a	36,5 ± 6,5	35,0 ± 4,9
VL/VT basal	2,6 ± 0,6	2,6 ± 0,8	2,4 ± 0,7
VL/VT flecaínida	3,1 ± 0,6 ^a	2,8 ± 0,4	2,4 ± 0,6

PA: porcentaje de acortamiento; VL: velocidad de conducción longitudinal; VT: velocidad de conducción transversal.

^ap < 0,05.

^bp < 0,01 (grado de significación de las diferencias basal frente a flecaínida, y longitudinal frente a transversal).

^cp < 0,05.

^dp < 0,01 (grado de significación de las diferencias de S₁ y S₂ con respecto a S₀).

ministración del fármaco, esta tendencia alcanza significación estadística únicamente para las VL (fig. 2).

El porcentaje de acortamiento inducido por flecaínida sobre la VT ha sido mayor que para la VL únicamente en el caso de S₀ (fig. 3). Es decir, la flecaínida ha disminuido en mayor proporción la VT que la VL con el mayor intervalo de acoplamiento (250 ms), mientras que pierde esta capacidad al reducirse el acoplamiento entre estímulos, con lo que afecta a ambas velocidades de forma similar.

DISCUSIÓN

La flecaínida ha reducido de forma significativa ambas velocidades de conducción para todos y cada uno de los intervalos de acoplamiento utilizados, efecto ex-

plicado por su potente efecto inhibitor de la corriente rápida de entrada de Na⁺ al cardiomiocito⁸. La mayoría de autores han llegado a la misma conclusión al estudiar tanto tejido cardíaco sano³ como patológico^{1,9}.

Según nuestros resultados, el intervalo de acoplamiento influye en los efectos de flecaínida sobre la VL, efecto descrito por otros autores tanto en estudios clínicos² como experimentales³. Sin embargo, coincidiendo con nuestros resultados, ninguno de esos autores ha descrito este efecto para la VT. El efecto dependiente del acoplamiento para la flecaínida se ha relacionado con diversos mecanismos¹⁰, entre los que podrían estar implicados factores como la cinética lenta de disociación del canal del fármaco o la mayor duración de la fase 0 del potencial de acción con extraestímulos precoces¹¹ (factores que implicarían un mayor tiempo de acción del fármaco sobre el canal).

La flecaínida ha mostrado un mayor efecto sobre la VT sólo con acoplamientos largos (250 ms). Los resultados de distintos grupos de trabajo en relación con los efectos de la flecaínida sobre ambas velocidades son dispares y, mientras algunos autores han encontrado un mayor efecto del fármaco sobre la VL⁴, otros lo han encontrado sobre la VT³ y otros, sin embargo, un efecto similar sobre ambas⁵. En esta disparidad probablemente influya el hecho de que el análisis de estos efectos habría que relativizarlo al acoplamiento utilizado. La importancia del estudio de los efectos de flecaínida sobre la VL y la VT se debe a que, a través de la interacción del fármaco con el tejido ventricular anisotrópico, podría explicarse su efecto proarritmogénico^{3,4}. El mayor efecto del fármaco sobre VT con acoplamientos largos y la influencia del intervalo de acoplamiento (que se desprenden de nuestro estudio) podrían inducir la aparición de zonas de bloqueo funcional y arritmias por reentrada¹².

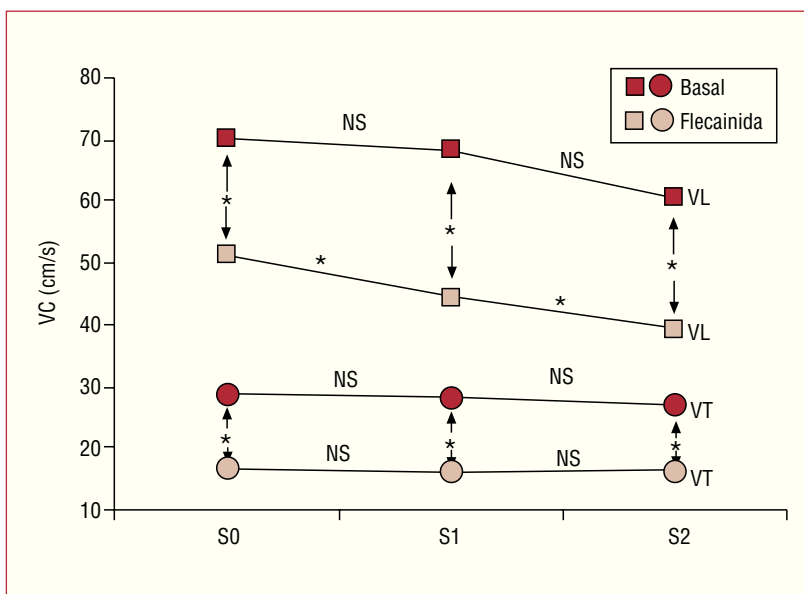


Fig. 2. Se muestran y comparan las VL y VT para cada acoplamiento estudiado (S₀, S₁ y S₂), basalmente y tras flecaínida. *p < 0,05. NS: no significativo.

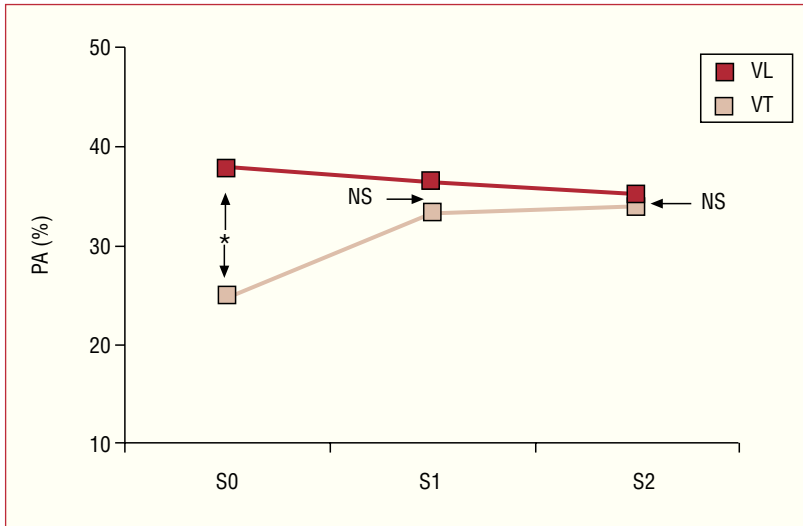


Fig. 3. Se muestran y comparan los porcentajes de acortamiento (PA) de velocidad de conducción longitudinal (VL) y transversal (VT) inducidos por flecainida para S₀, S₁ y S₂. NS: no significativo. *p < 0,05.

Limitaciones

En el presente estudio no se ha efectuado el análisis en un grupo control para descartar que los efectos observados se deban a variaciones en las condiciones de la preparación. Sin embargo, en estudios previos que han utilizado el mismo tipo de preparación experimental hemos comprobado su estabilidad durante períodos similares a los utilizados en este trabajo¹³⁻¹⁵.

En conclusión, el efecto de la flecainida sobre las velocidades de conducción ventricular depende del intervalo de acoplamiento. Con intervalos de acoplamiento decrecientes, el fármaco produce una mayor reducción de la VL, efecto que no se observa en el caso de VT. El predominio de sus efectos en sentido longitudinal o transversal también depende del intervalo de acoplamiento, de manera que con intervalos de acoplamiento largos el efecto es mayor para VT, pero con acoplamientos cortos el efecto se iguala para ambas velocidades.

BIBLIOGRAFÍA

- Restivo M, Yin H, Caref EB, Patel AI, Ndrepepa G, Avitable MJ, et al. Reentrant arrhythmias in the subacute infarction period. The proarrhythmic effect of flecainide acetate on functional reentrant circuits. *Circulation*. 1995;91:1236-46.
- Watanabe T, Yamaki M, Tachibana H, Yamauchi S, Kubota I, Tomoike H. Anisotropic effects of sodium channel blockers on the wavelength for ventricular excitation in dogs. *Jpn Circ J*. 2000;64:689-94.
- Lacroix D, Delfaut P, Adamantidis M, Cardinal R, Klug D, Kacet S, et al. Differential effects of quinidine, flecainide, and cibenzoline on anisotropic conduction in the isolated porcine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9:55-69.
- Kondo T, Yamaki M, Kubota I, Tachibana H, Tomoike H. Electrophysiological effects of sodium channel blockade on anisotropic conduction block in canine myocardium. Preferential slowing

of longitudinal conduction by flecainida versus disopyramide or lidocaine. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1639-44.

- Coromilas J, Saltman AE, Waldecker B, Dillon SM, Wit AL. Electrophysiological effects of flecainida on anisotropic conduction and reentry in infarcted canine hearts. *Circulation*. 1995;91:2245-63.
- Carey PA, Turner M, Fry CH, Sheridan DJ. Reduced anisotropy of action potential conduction in left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:830-5.
- Pallandi R, Campbell T. Selective depression of conduction of premature action potentials in canine purkinje fibres by class Ib antiarrhythmic drugs: comparison with Ia and Ic drugs. *Cardiovasc Res*. 1988;22:171-8.
- Tamargo J, Valenzuela C. Fármacos antiarrítmicos. En: Flórez J, editor. *Farmacología humana*. Barcelona: Masson-Salvat; 1992. p. 565-84.
- Duytschaever M, Blaauw Y, Allesie M. Consequences of atrial electrical remodeling for the antiarrhythmic action of class Ic and class III drugs. *Cardiovasc Res*. 2005;67:69-76.
- Liu H, Tateyama M, Clancy CE, Abriel H, Kass RS. Channel openings are necessary but not sufficient for use-dependent block of cardiac Na⁺ channels by flecainida: evidence from the analysis of disease-linked mutations. *J Gen Physiol*. 2002;120:39-51.
- Chen C, Gettes LS. Combined effects of rate membrane potential, and drugs on maximum rate of rise (V_{max}) of action potential upstroke of guinea pig papillary muscle. *Circ Res*. 1976;38:464-9.
- Katritsis D, Rowland E, O'Nunain S, Shakespeare CF, Poloniecki J, Camm AJ. Effect of flecainide on atrial and ventricular refractoriness and conduction in patients with normal left ventricular. Implications for possible antiarrhythmic and proarrhythmic mechanisms. *Eur Heart J*. 1995;16:1930-5.
- Chorro FJ, Cánoves J, Guerrero J, Mainar L, Sanchis J, Such L, et al. Alteration of ventricular fibrillation by flecainide, verapamil and sotalol. An experimental study. *Circulation*. 2000;101:1606-15.
- Chorro FJ, Ferrero A, Saiz J, Sanchos J, Porres JC, Mainar L, et al. Dofetilide effects on the inhibition by trains of subthreshold conditioning stimuli. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:327-32.
- Chorro FJ, Trapero I, Guerrero J, Such LM, Cánoves J, Mainar L, et al. Modification of ventricular fibrillation activation patterns induced by local stretching. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1087-96.